

Rola glikoproteiny P w warunkach fizjologicznych i w stanach patologicznych. Część I. Budowa chemiczna i biologiczna rola glikoproteiny P

Justyna Sokołowska, Kaja Urbańska, Daria Kłosińska

z Katedry Nauk Morfologicznych Wydziału Medycyny Weterynaryjnej w Warszawie

Glikoproteina P (P-gp), zwana także białkiem oporności wielolekowej (multidrug resistance protein 1- MDR-1), jest transporterem błonowym należącym do nadrodziny białek ABC (ATP-binding cassette; kasetą wiążącą ATP). Działa jako pompa zależna od ATP, która usuwa z komórek do środowiska zewnątrzkomórkowego substancje hydrofobowe, zarówno pochodzenia endogennego, jak i egzogennego, w tym ksenobiotyki (1, 2). Po raz pierwszy została opisana w 1976 r. w komórkach raka jajnika chomika chińskiego opornych na kolchicynę oraz wiele leków przeciwnowotworowych (3). Glikoproteina P jest białkiem wysoce konserwatywnym, występującym u przedstawicieli wielu

bardzo odległych jednostek taksonomicznych, takich jak ssaki, ryby, ptaki, ale także owady, bakterie czy rośliny (4, 5).

Budowa i mechanizm działania glikoproteiny P

Glikoproteina P ma masę cząsteczkową 170 kDa. Jest ufosforylowanym i uglikolizowanym białkiem zawierającym 1280 aminokwasów. Składa się z dwóch homologicznych połówek, z których każda zawiera sześć hydrofobowych domen przezbłonowych oraz miejsce wiązania ATP. Obie połówki są połączone krótkim regionem wiążącym (1, 2). Analiza strukturalna wykazała, że glikoproteina P ma

w przybliżeniu kształt cylindra o średnicy około 10 nm i wysokości maksymalnie 8 nm. W jego środku znajduje się kanał o średnicy 5 nm, tworzący wewnątrz błony komórkowej przestrzeń hydrofilową, która jest zamknięta od strony zwróconej do cytoplazmy komórki (6).

Glikoproteina P posiada od 2 do 4 miejsc wiążących substraty. Dwa różne substraty mogą być wiązane w tym samym czasie, a różne miejsca wiążące mogą przyłączać te same substraty lub mogą być powiązane ze sobą allosterycznie. (7). Glikoproteina P cechuje się szeroką specyficznością substratową, rozpoznaje bardzo dużą ilość związków o różnorodnej budowie chemicznej i masie cząsteczkowej (od 330 do 4000 Da; 2). Glikoproteina P transportuje substancje hydrofobowe, obojętne lub kationy, natomiast nie transportuje anionów (1). Wydaje się, że jednym ze strukturalnych elementów substratów glikoproteiny P jest obecność odpowiednio rozmieszczonych przestrzennie grup funkcyjnych będących donorami elektronów (8). Większość substratów to związki o charakterze hydrofobowym, dobrze rozpuszczalne w tłuszczach, dzięki czemu cechują się wysokim powinowactwem do lipidów błony komórkowej (2).

Wykazano, że glikoproteina P wyrzuca swoje substraty z komórki zanim znajdą się

The role of P-glycoprotein under physiological and pathological conditions. Part I. Structure and biological role of P-glycoprotein

Sokołowska J., Urbańska K., Kłosińska D.,
Department of Morphological Science, Faculty of
Veterinary Medicine, Warsaw University of Life
Science – SGGW.

This article aims at the presentation of P-glycoprotein, an important protein of the cell membrane, called also multidrug resistance protein 1 (MDR 1). Glycoprotein P (P-gp), encoding by *MDR1* gene, is a membrane-bound, ATP-dependent efflux pump that exports endogenous and exogenous substances out of the cell. P-glycoprotein has a wide variety of substrates of different molecular weight, chemical structure and physicochemical properties. Under physiological conditions it is present in luminal border of the intestinal tract, secretory organs and contribute to tissue barriers. P-gp protects against toxic substances contained in the food and urine. It also plays an important role in drug pharmacokinetics. It influences oral drugs absorption and their excretion with bile and urine. It also modulates drugs penetration to certain tissues. P-gp activity can be modulated *via* variety of factors. Moreover, both environmental factors and mutations of the *MDR1* gene influence P-gp expression level. Changes in P-gp expression or function could affect the bioavailability of drugs which are P-gp substrates and thus influence the effectiveness of pharmacotherapy. Some tumor cells express large amounts of P-gp, which renders them multi-drug resistant. It is also expressed by bacteria and fungi representing universal defense mechanism against harmful substances.

Keywords: P-glycoprotein, efflux transporter, drug bioavailability, *MDR1* mutations.

one w cytoplazmie (1, 9). Zaproponowano cztery modele działania glikoproteiny P jako pompy (2). Do najczęściej wymienianych należą: odkurzaczy hydrofobowy oraz flipaza. Mechanizm działania odkurzacza hydrofobowego polega na „wyłuskiwaniu” cząsteczek hydrofobowych z wewnętrznej warstwy błony komórkowej i wypompowaniu ich przez swój kanał bezpośrednio do wodnej przestrzeni zewnątrzkomórkowej (2, 10). Natomiast model flipazowy zakłada, że glikoproteina P przenosi substraty z wewnętrznej do zewnętrznej warstwy lipidowej błony komórkowej, skąd substrat sam dyfunduje na zewnątrz (1, 9).

Lokalizacja glikoproteiny P w tkankach

Glikoproteina P występuje w wielu różnych tkankach. Przede wszystkim obecna jest w komórkach różnych nabłonków wyspecjalizowanych w funkcji wydzielniczej

lub wydalniczej (11). Obecność tego białka stwierdzono między innymi na powierzchni kanalikowej hepatocytów, w cholangiocytych, nabłonku wyściełającym jelito cienkie oraz okrężnicę. W nerkach glikoproteina P obecna jest w kanalikach nerkowych I rzędu, ale także w komórkach mezangium i nabłonka ramienia grubego pętli nefronu. W trzustce białko to lokalizuje się w śródzrazikowych przewodach wyprowadzających oraz komórkach pęcherzykowych. Obecność glikoproteiny P wykazano także w komórkach nabłonka wyściełającego tchawicę i oskrzela główne, komórkach kory nadnerczy, gruczołach potowych, komórkach pęcherzykowych tarczycy, w splocie naczyniówkowym, łożysku i w niektórych liniach leukocytów (4, 10, 11, 12). Glikoproteina P jest także obecna w śródbłonku naczyń ośrodkowego układu nerwowego i jąder, gdzie wchodzi w skład bariery krew-mózg i krew-jądro (4, 11).

Funkcja glikoproteiny P w warunkach prawidłowych

Lokalizacja glikoproteiny P w komórkach wskazuje na funkcje, jakie pełni ona w organizmie. W większości tkanek jest ona obecna na wolnej powierzchni komórek, zwróconej do światła przewodów żółciowych, jelita czy naczyń. Taka lokalizacja wskazuje na najważniejszą funkcję glikoproteiny P, jaką jest ochrona komórek przed związkami toksycznymi (1). Glikoproteina P obecna w enterocytach zmniejsza absorpcję toksyn z pożywienia, podczas gdy w nerkach i wątrobie białko to pośredniczy w eliminacji toksyn i metabolitów wraz z moczem i żółcią. Ponadto ekspresja glikoproteiny P w komórkach śródbłonka naczyń tworzących barierę krew-jądro czy krew-mózg zmniejsza przechodzenie określonych substancji do jąder i mózgu (1, 12).

Glikoproteina P pełni także w komórce inne ważne funkcje. Transportuje hormony korykosteroidowe: kortyzol, kortykosteron oraz aldosteron i przypuszczalnie pośredniczy w wydzielaniu tych hormonów (13). Ponadto bierze udział w transporcie fosfolipidów (14), cytokin (15), zapoczątkowaniu odpowiedzi immunologicznej (16), wpływa na apoptozę i różnicowanie komórek (17). Przypisuje się jej także wpływ na proliferację i różnicowanie hematopoetycznych komórek macierzystych (18).

Najważniejszą, z punktu widzenia terapii, rolę glikoproteiny P jest jej wpływ na regulację przepływu ksenobiotyków, przede wszystkim leków, pomiędzy komórką a jej otoczeniem. Zwłaszcza że glikoproteina P lokalizuje się w narządach kluczowych dla dystrybucji i eliminacji leków z organizmu, takich jak: jelito, nerki,

wątroba, łożysko czy mózg (1, 12). Tym samym białko to wpływa na właściwości farmakologiczne leków i ich metabolitów. Glikoproteina P obecna w jelitach zmniejsza wchłanianie leków z pokarmem, modyfikując ich biodostępność po podaniu doustnym (2). Wśród leków, które stanowią substrat dla glikoproteiny P obecnej w jelicie wymienia się m.in. paklitaksel, digoksynę, cyklosporynę A, deksametazon, opioidy, fluorochinolony, leki blokujące receptory beta-adrenergiczne czy iwermektyne (12). Przykładowo, biodostępność paklitakselu u myszy o prawidłowej ekspresji glikoproteiny P w porównaniu do myszy pozabawionych genu kodującego to białko wynosi, odpowiednio, 11 i 35% (20). Oprócz ograniczania wchłaniania leków z pokarmem glikoproteina P moduluje także ich przenikania do innych tkanek, już po wniesieniu do krążenia, dodatkowo ograniczając biodostępność farmaceutyków w konkretnych tkankach (19).

Glikoproteina P obecna w nerkach, a przede wszystkim w nabłonku wyściełającym kanalik I rzędu, istotnie wpływa na klirens nerkowy wielu ksenobiotyków (21, 22). Jest jednym z najważniejszych białek transportowych w tym narządzie, które przyczynia się do zmniejszenia nefrotoksyczności licznych substancji, szczególnie związków kationowych i niektórych polipeptydów. Zahamowanie czynności glikoproteiny P skutkuje osłabieniem wydalania ksenobiotyków, co może doprowadzić do działania nefrotoksycznego (12). Efekt taki może być także wynikiem interakcji pomiędzy lekami. Na przykład podanie werapamilu, który jest inhibitorem glikoproteiny P, będzie zmniejszało wydalanie digoksyny i prowadziło do wzrostu jej stężenia we krwi (23). Podobnie jednoczesne podanie cymetydyny i itrakonazolu spowoduje istotne zmniejszenie klirensu nerkowego cymetydyny (24). Białko to może się także przyczyniać do zmian w wydalaniu niektórych leków w sytuacjach patologicznych. U ludzi, w przypadku zwłóknienia torbielowatego nerek, dochodzi do nasilenia wydalania nerkowego niektórych substratów glikoproteiny P. Prowadzi to do ich szybszego usuwania z organizmu, krótszego okresu półtrwania i potencjalnie do niepowodzeń terapeutycznych (25).

W przypadku wątroby wiele czynników, zarówno endogennych, jak i egzogennych, może wpływać na aktywność glikoproteiny P. Stany zapalne prawdopodobnie prowadzą do zmniejszenia ekspresji glikoproteiny P w błonie komórkowej hepatocytów, czego konsekwencją jest obniżenie wydalania jej substratów z żółcią. Wykazano, że ostre stany zapalne, na przykład wywołane podaniem lipopolisacharydów, czy zapalenia stawów prowadzą do zmniejszonego wydalania do żółci kationów organicznych

będących substratami glikoproteiny P (12). Badania doświadczalne wykazały także, że podanie interferonu- γ zmniejsza znacząco ekspresję glikoproteiny P na powierzchni hepatocytów i prowadzi do wzrostu stężenia digoksyny w wątrobie. Podobny efekt interferonu γ na ekspresję glikoproteiny P zaobserwowano w nerkach, natomiast jego podanie nie wpłynęło na poziom jej ekspresji w jelitach (26).

Równie istotny wpływ P-gp wywiera na funkcjonowanie bariery krew-mózg. Jej rolą jest zapobieganie wniknięciu ksenobiotyków do tkanki nerwowej w mózgu, poprzez ich usunięcie z komórek śródbłonna ponownie do krwi (12). Ekspresję P-gp stwierdzono zarówno na szczytowej, jak i podstawnej powierzchni komórek śródbłonna naczyń włosowatych mózgu, co świadczy, że może być ona zaangażowana nie tylko w usuwanie, ale także transport substratów do ośrodkowego układu nerwowego (27). Wykazano także, że P-gp zapobiega przedostawaniu się do ośrodkowego układu nerwowego wielu leków, takich jak: metadon, ritonawir, weraamil, paklitakstel, digoksyna, dokсорубина i iwermektyna (12).

Obecność glikoproteiny P wykazano także w błonach komórkowych astrocytów i pericytów. Przypuszcza się, że bierze ona udział w regulacji procesów transportu leków w całym ośrodkowym układzie nerwowym, zarówno na poziomie komórkowym, jak i subkomórkowym, jednak dokładna rola, jaką pełni w tych komórkach pozostaje nieznana (27).

Czynniki modulujące ekspresję i aktywność glikoproteiny P

Na ekspresję i aktywność glikoproteiny P może wpływać wiele czynników. Wśród czynników środowiskowych modulujących ekspresję tego białka wymienia się szok termiczny, metale ciężkie, promieniowanie UV, wolne rodniki i leki cytotatyczne (1, 2, 12). Powszechnie uważa się, że regulacja ekspresji odbywa się na poziomie transkrypcji genu kodującego to białko – *MDR1*. Ekspresję tego genu mogą aktywować liczne leki, np. ryfampicyna oraz hormony steroidowe (1). Do czynników transkrypcyjnych pośrednio stymulujących transkrypcję genu *MDR1* zalicza się m.in.: GC, HSF1, NF-IL6, NF-Y, EGR1. Czynniki, które pośrednio hamują jego transkrypcję są NF- κ B/p65 i cFos. Natomiast TP53 jest w stanie zarówno pobudzać, jak i hamować transkrypcję *MDR1* (2). Ponadto ekspresja glikoproteiny P może być modyfikowana za pomocą mechanizmów epigenetycznych (2, 12).

Do czynników zmieniających aktywność glikoproteiny P zaliczanych jest wiele substancji występujących naturalnie, a także

część substancji pomocniczych obecnych w lekach. Do związków obniżających aktywność należą flawonoidy obecne w owocach, warzywach i ziołach, np. sok grejpfrutowy. Także witamina E i jej pochodne hamują aktywność tego białka (12). Aktywność glikoproteiny P mogą także modulować popularne substancje pomocnicze obecne w lekach, takie jak Tween 80, tryton X-100 czy cyklodekstryna (28). Wystąpienie interakcji pomiędzy substancją pomocniczą a glikoproteina P może prowadzić do obniżenia klirensu nerkowego danego leku, czego konsekwencją jest nieoczekiwanie wysokie jego stężenie w organizmie pacjenta, co istotnie podwyższa ryzyko rozwoju toksyczności (12).

Substancje endogenne także mogą wpływać na aktywność glikoproteiny P. Przykładem są mediatory zapalenia, takie jak endotelina i tlenek azotu. Hamujący wpływ tlenu azotu na jej aktywność obserwowano w mózgu (29). Ponadto, aktywność glikoproteiny P jest hamowana przez niektóre cytokiny, w tym czynnik martwicy nowotworu- α , interleukinę 1 β , interleukiny 2 i 6 oraz interferon- γ (30).

Polimorfizm genu *MDR1* i jego znaczenie

Naturalnie występujące mutacje genu *MDR1* także mogą wpływać na biodostępność leków. Dotychczas u ludzi w genie *MDR1* opisano występowanie ponad 50 mutacji punktowych (polimorfizm pojedynczych nukleotydów, single nucleotide polymorphism – SNP) i trzy polimorfizmy typu inercja/delecja. Jednak jak dotychczas tylko jedna z nich jest związana ze zmianą ekspresji glikoproteiny P. Jest nim cicha mutacja w eksonie 26 w pozycji C3435T (1). Udowodniono występowanie związku pomiędzy tym SNP a zmianą funkcjonowania glikoproteiny P. Homozygoty pod względem tej cechy, określane jako TT, mają znacznie niższy poziom ekspresji w jelicie i nerkach w porównaniu do osób o genotypie typu dzikiego CC (31, 32). Polimorfizm ten występuje stosunkowo często w populacji ludzi rasy kaukaskiej, odpowiednio 20,8% CC, 50,5% CT i 28,6% TT (33).

Podobne zjawisko występuje także u psów. Mealey i wsp. (34) odkryli występującą u tego gatunku zwierząt delację 4 par zasad w genie *MDR1*. Mutacja ta jest najczęściej stwierdzana u psów ras pasterskich, a także u niektórych ras psów gończych. Jej wynikiem jest powstanie kilku kodonów stop, prowadzących do powstania fragmentu glikoproteiny P, który jest zdolny do integracji z błoną komórkową, ale u psów będących recesywnymi homozygotami pod względem tej cechy nie jest on funkcjonalny. Zwierzęta te wykazują zależną od dawki toksyczność w stosunku do

leków należących do klasy makrocyclicznych laktonów. Upośledzenie funkcji glikoproteiny P wydaje się także występować u niektórych heterozygot (12).

U psów rasy owczarek collie opisano związaną z rasą wrażliwość na iwermektynę. Uważa się, że zjawisko to dotyczy 30–40% populacji psów tej rasy. Jeżeli doda się do tego potencjalne zaburzenie funkcji glikoproteiny P u psów będących heterozygotami, to szacunkowa wrażliwość na iwermektynę obejmuje 75% populacji owczarków collie (35). Identyczną mutację genu *MDR1* stwierdzono także wśród kilku innych ras psów, w tym między innymi u owczarków australijskich, owczarków szetlandzkich, owczarków staroangielskich, whippetów długowłosych, silken widhoundów i border collie (36). Co ciekawe, u psów ras bearded collie i australijskich psów pasterskich nie stwierdzono alleli ze zmutowanym genem *MDR1*, mimo doniesień o występowaniu u psów tych ras przypadków nadwrażliwości na iwermektynę. Przyczyną może być niska częstość występowania mutacji *MDR1* u przedstawicieli tych ras lub obecność innej mutacji odpowiedzialnej za wrażliwość na iwermektynę. Należy podkreślić, że nawet wrażliwe na makrocycliczne laktony owczarki collie cechują się znaczną zmiennością osobniczą w stosunku do wrażliwości na te leki (12).

U psów posiadających mutację w genie *MDR1* makrocycliczne laktony mogą powodować działanie neurotoksyczne. Ponadto opisywano u nich występowanie działań toksycznych po podaniu innych leków w dawkach, które u psów o dzikim fenotypie nie prowadzą do wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych. U psów będących homozygotami w stosunku do mutacji w genie *MDR1* obserwowano działanie neurotoksyczne po podaniu standardowych dawek loperamidu, zwiększenie wrażliwości na działanie acepromazy i butorfanolu, czy toksyczne działanie digoksyny (12). Sugerowano, że u owczarków collie homozygotycznych w stosunku do mutacji *MDR1* po podaniu winkrystyny i dokсорубины dochodzi do mielosupresji, która jest wynikiem zmniejszonego wydalania tych leków z żółcią i/lub z moczem (37). Nie można także wykluczyć, że ten defekt genetyczny jest związany ze zwiększonym ryzykiem niewydolności nerek, będącej wynikiem nasilonej akumulacji ksenobiotyków w kanalikach nerkowych (38). Został już opracowany i jest komercyjnie dostępny test DNA służący do wykrywania mutacji genu glikoproteiny P. Osobniki, u których wyniki testu są pozytywne mają wysokie prawdopodobieństwo wystąpienia zmian w farmakokinetyce leków stanowiących substrat dla glikoproteiny P (12).

Podsumowanie

Glikoproteina P to jeden z najistotniejszych transporterów błonowych, którego podstawową funkcją jest eliminacja z komórek wielu substancji zarówno endogennych, jak i egzogennych. Fizjologicznie wysoka ekspresja tego białka występuje przede wszystkim w narządach wydzielniczych oraz wydalniczych. Białko to współtworzy także bariery tkankowe. Z tego powodu glikoproteina P determinuje biodostępność wielu leków o bardzo różnej budowie chemicznej, a interakcje leków z tym białkiem mogą być przyczyną występowania zmian w biodostępności niektórych z nich w sytuacjach, gdy podaje się je jednocześnie. Ponadto za zmiany w farmakokinetyce niektórych leków, prowadzące przede wszystkim do istotnego wzrostu ich toksyczności, odpowiedzialne są naturalnie występujące mutacje w genie kodującym glikoproteinę P. U ludzi polimorfizm genu MDR-1 ma charakter osobniczy, natomiast u psów jest on związany z niektórymi rasami, występuje przede wszystkim u psów pasterskich, zwłaszcza u owczarków collie.

Piśmiennictwo

- Panczyk M., Sałagacka A., Mirowski M.: Gen MDR1 (ABCB1) kodujący glikoproteinę P (P-gp) z rodziny transporterów błonowych ABC: znaczenie dla terapii i rozwoju nowotworów. *Postępy Biochemii* 2007, **53**, 1–13.
- Bamburowicz-Klimkowska M., Bogucka U., Szutowski M.M.: Funkcje transporterów typu ABC. *Biul. Wyzd. Farm. WUM* 2011, **3**, 34–40.
- Juliano R.L., Ling V.: A surface glycoprotein modulating drug permeability in Chinese hamster ovary cell mutants. *Biochim. Biophys. Acta.* 1976, **455**, 152–162.
- Arceci R.J.: Clinical significance of P-glycoprotein in multidrug resistance malignancies. *Blood* 1993, **81**, 2215–2222.
- Van Der Heyden S., Chiers K., Ducatelle R.: Tissue distribution of p-glycoprotein in cats. *Anat. Histol. Embryol.* 2009, **38**, 455–460.
- Rosenberg M.F., Callaghan R., Ford R.C., Higgins C.F.: Structure of the multidrug resistance P-glycoprotein to 2.5 nm resolution determined by electron microscopy and image analysis. *J. Biol. Chem.* 1997, **272**, 10685–10694.
- Hennessey M., Spiers J.P.: A primer on the mechanics of P-glycoprotein the multidrug transporter. *Pharmacol. Res.* 2007, **55**, 1–15.
- Seelig A.: A general pattern for substrate recognition by P-glycoprotein. *Eur. J. Biochem.* 1998, **251**, 252–261.
- Sonneveld P.: Multidrug resistance in haematological malignancies. *J. Intern. Med.* 2000, **247**, 521–534.
- van Zuylen L., Nooter K., Sparreboom A., Verweij J.: Development of multidrug-resistance converters: sense or nonsense? *Invest. New Drugs* 2000, **18**, 205–220.
- Nooter K., Herweijer H.: Multidrug resistance (mdr) genes in human cancer. *Br. J. Cancer* 1991, **63**, 663–669.
- Martinez M., Modric S., Sharkey M., Troutman L., Walker L., Mealey K.: The pharmacogenomics of P-glycoprotein and its role in veterinary medicine. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 2008, **31**, 285–300.
- 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.
- Wolf D.C., Horwitz S.B.: P-glycoprotein transports corticosterone and is photoaffinity-labeled by the steroid. *Int. J. Cancer* 1992, **52**, 141–146.
- McRae M.P., Brouwer K.L., Kashuba A.D.: Cytokine regulation of P-glycoprotein. *Drug Metab. Rev.* 2003, **35**, 19–33.
- Pendse S., Sayegh M.H., Frank M.H.: P-glycoprotein--a novel therapeutic target for immunomodulation in clinical transplantation and autoimmunity? *Curr. Drug Targets* 2003, **4**, 469–476.
- Johnstone R.W., Ruefli A.A., Smyth M.J.: Multiple physiological functions for multidrug transporter P-glycoprotein? *Trends. Biochem. Sci.* 2000, **25**, 1–6.
- Bunting K.D.: ABC transporters as phenotypic markers and functional regulators of stem cells. *Stem Cells* 2002, **20**, 11–20.
- Eichelbaum M., Fromm M.F., Schwab M.: Clinical aspects of the MDR1 (ABCB1) gene polymorphism. *Ther. Drug. Monit.* 2004, **26**, 180–185.
- Sparreboom A., van Asperen J., Mayer U., Schinkel A.H., Smit J.W., Meijer D.K., Borst P., Nooijen W.J., Beijnen J.H., van Tellingen O.: Limited oral bioavailability and active epithelial excretion of paclitaxel (Taxol) caused by P-glycoprotein in the intestine. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1997, **94**, 2031–2035.
- Miller D.S.: Xenobiotic export pumps, endothelin signaling, and tubular nephrotoxicants—a case of molecular hijacking. *J. Biochem. Mol. Toxicol.* 2002, **16**, 121–127.
- Launay-Vacher V., Izzedine H., Karie S., Hulot J.S., Baumelou A., Deray G.: Renal tubular drug transporters. *Nephron. Physiol.* 2006, **103**, 97–106.
- Tanigawara Y., Okamura N., Hirai M., Yasuhara M., Ueda K., Kioka N., Komano T., Hori R.: Transport of digoxin by human P-glycoprotein expressed in a porcine kidney epithelial cell line (LLC-PK1). *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1992, **263**, 840–845.
- Karyekar C.S., Eddington N.D., Briglia A., Gubbins P.O., Dowling T.C.: Renal interaction between itraconazole and cimetidine. *J. Clin. Pharmacol.* 2004, **44**, 919–927.
- Susanto M., Benet L.Z.: Can the enhanced renal clearance of antibiotics in cystic fibrosis patients be explained by P-glycoprotein transport? *Pharm. Res.* 2002, **19**, 457–462.
- Kawaguchi H., Matsui Y., Watanabe Y., Takakura Y.: Effect of interferon-gamma on the pharmacokinetics of digoxin, a P-glycoprotein substrate, intravenously injected into the mouse. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2004, **308**, 91–96.
- Bendayan R., Ronaldson P.T., Gingras D., Bendayan M.: In situ localization of P-glycoprotein (ABCB1) in human and rat brain. *J. Histochem. Cytochem.* 2006, **54**, 1159–1167.
- Sun J., He Z.G., Cheng G., Wang S.J., Hao X.H., Zou M.J.: Multidrug resistance P-glycoprotein: crucial significance in drug disposition and interaction. *Med. Signif. Crit. Rev.* 2004, **10**, RA5–RA14.
- Dohgu S., Yamauchi A., Nakagawa S., Takata F., Kai M., Egawa T., Naito M., Tsuruo T., Sawada Y., Niwa M., Kataoka Y.: Nitric oxide mediates cyclosporine-induced impairment of the blood-brain barrier in cocultures of mouse brain endothelial cells and rat astrocytes. *Eur. J. Pharmacol.* 2004, **505**, 51–59.
- Fernandez C., Buysse M., German-Fattal M., Gimenez E.: Influence of the pro-inflammatory cytokines on P-glycoprotein expression and functionality. *J. Pharm. Pharm. Sci.* 2004, **7**, 359–371.
- Hoffmeyer S., Burk O., von Richter O., Arnold H.P., Brockmüller J., Johné A., Cascorbi I., Gerloff T., Roots L., Eichelbaum M., Brinkmann U.: Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2000, **97**, 3473–3478.
- Siegmund M., Brinkmann U., Schäffeler E., Weirich G., Schwab M., Eichelbaum M., Fritz P., Burk O., Decker J., Alken P., Rothenpieler U., Kerb R., Hoffmeyer S., Brauch H.: Association of the P-glycoprotein transporter MDR1(C3435T) polymorphism with the susceptibility to renal epithelial tumors. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002, **13**, 1847–1854.
- Cascorbi I., Gerloff T., Johné A., Meisel C., Hoffmeyer S., Schwab M., Schaeffeler E., Eichelbaum M., Brinkmann U., Roots L.: Frequency of single nucleotide polymorphisms in the P-glycoprotein drug transporter MDR1 gene in white subjects. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2001, **69**, 169–174.
- Mealey K.L., Bentjen S.A., Gay J.M., Cantor G.H.: Ivermectin sensitivity in collies is associated with a deletion mutation of the mdr1 gene. *Pharmacogenetics* 2001, **11**, 727–733.
- Mealey K.L., Bentjen S.A., Waiting D.K.: Frequency of the mutant MDR1 allele associated with ivermectin sensitivity in a sample population of collies from the northwestern United States. *Am. J. Vet. Res.* 2002, **63**, 479–481.
- Neff M.W., Robertson K.R., Wong A.K., Safra N., Broman K.W., Slatkin M., Mealey K.L., Pedersen N.C.: Breed distribution and history of canine mdr1-1Delta, a pharmacogenetic mutation that marks the emergence of breeds from the collie lineage. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2004, **101**, 11725–11730.
- Mealey K.L., Northrup N.C., Bentjen S.A.: Increased toxicity of P-glycoprotein-substrate chemotherapeutic agents in a dog with the MDR1 deletion mutation associated with ivermectin sensitivity. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2003, **223**, 1453–1455.
- Joy M.S., Nickeleit V., Hogan S.L., Thompson B.D., Finn W.E.: Calcineurin inhibitor-induced nephrotoxicity and renal expression of P-glycoprotein. *Pharmacotherapy* 2005, **25**, 779–789.