

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové
katedra farmakologie a toxikologie

MRP transportní proteiny v placentě

(Diplomová práce)

Vedoucí diplomové práce

PharmDr. Martina Čečková, Ph.D.

Hradec Králové 2008

Marie Dvořáková

Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem, které jsem vypracovala samostatně. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány.

Na tomto místě bych ráda poděkovala vedoucímu diplomové práce PharmDr.Martině Čěčkové, Ph.D. za odborné vedení a cenné rady při vypracování této diplomové práce.

OBSAH

Obsah	4
Seznam zkratk	6
1. Úvod a cíle práce	7
2. Farmakoterapie v těhotenství	9
3. Placenta	10
3.1 Struktura a vývoj a placenty	10
3.2 Funkce placenty	13
4. Transport léčiv přes placentu	14
4.1 Transportní procesy v placentě	14
4.2 Lékové efluxní transportéry v placentě	15
4.2.1 P-glykoprotein	18
4.2.2 BCRP	18
4.2.3. MRP proteiny	19
5. MRP proteiny	23
5.1 Exprese MRP	23
5.2 Substráty MRP	23
5.3 MRP v placentě	25
6. MRP 1 (ABCC1).	27
6.1 Exprese a funkce MRP1 organismu	27
6.2 Substráty a inhibitory MRP1	30
6.3 Exprese MRP1 v placentě	31
6.4 Funkce MRP1 v placentě	33
7. MRP2 (ABCC2).	34
7.1 Exprese MRP2 v organismu	34
7.2 Funkce MRP2 v organismu	35
7.3 Substráty a inhibitory MRP2	37
7.4 Exprese MRP2 v placentě	39
7.5 Funkce MRP2 v placentě	40
8. MRP3 (ABCC3).	41
8.1 Exprese MRP3 v organismu	41
8.2 Funkce MRP3 v organismu	42
8.3 Substráty a inhibitory MRP3	43
8.4 Exprese MRP3 v placentě	44
8.5 Funkce MRP3 v placentě	45
9. MRP4 (ABCC4).	46

9.1	Exprese MRP4 v organismu.....	46
9.2	Funkce MRP4 v organismu.....	47
9.3	Substráty a inhibitory MRP4.....	48
10.	MRP5 (ABCC5).	50
10.1	Exprese MRP5 v organismu.....	50
10.2	Funkce MRP5 v organismu.....	50
10.3	Substráty a inhibitory MRP5.....	51
10.4	Exprese MRP5 v placentě.....	51
10.5	Funkce MRP5 v placentě.....	51
11.	MRP6 (ABCC6).	53
11.1	Exprese MRP6 v organismu.....	53
11.2	Funkce MRP6 v organismu.....	54
12.	MRP7 (ABCC10).	55
12.1	Exprese MRP7 v organismu.....	55
12.2	Funkce MRP7 v organismu.....	55
12.3	Substráty MRP7.....	55
13.	MRP8 (ABCC11).	57
13.1	Exprese MRP8 v organismu.....	57
13.2	Funkce MRP8 v organismu.....	57
13.3	Exprese MRP8 v placentě.....	58
14.	MRP9 (ABCC12).	59
14.1	Exprese MRP9 v organismu.....	59
14.2	Funkce MRP9 v organismu.....	59
15.	Závěr.....	61
16.	Abstrakt/ Abstract.....	62
17.	Seznam literatury.....	63

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

ABC	ATP-binding cassette (ATP-vázající transportní protein)
ATP	adenosintrifosfát
BeWo	placentární buněčná linie odvozená od choriokarcinomu placenty
BCRP	breast cancer resistance protein
cAMP	cyclic adenosine monophosphate (cyklický adenosin monofosfát)
cGMP	cyclic guanosine monophosphate (cyklický guanosin monofosfát)
cMOAT	canalicular multispecific organic anion transporter (kanalikulární multispecifický transportér organických anionů)
DHEAS	dehydroepiandrosteron-3-sulfát
E ₂ 17G	beta-estradiol 17-(beta-D-glukuronid)
E ₂ 3G	beta-estradiol 3-(D-glucuronid)
GSH	glutathione, reduced form (redukovaná forma glutationu)
GSSG	glutathione disulfide; oxidized glutathione (oxidovaný glutation)
GUDC	glykoursodeoxycholát
HIV	Human Immunodeficiency Virus (virus způsobující ztrátu obranyschopnosti člověka)
GS-X pumpa	glutathione-X conjugate pumps
LTC ₄	leukotrien C ₄
MDR	multidrug resistance (mnohočetná léková resistance)
MRP	the multidrug resistance-associated/related protein (protein spojený s mnohočetnou lékovou rezistencí)
mRNA	mediátorová RNA
MSD	membrane spanning domains
NBF	nucleotide binding fold (místo vázající nukleotid)
NO	oxid dusnatý
P-gp	P-glykoprotein
PMEA	9'-(2'-phosphonylmethoxyethyl)-adenine
TMD	transmembránová doména
TUDC	tauroursodeoxycholát
UDC	ursodeoxycholát

1. ÚVOD A CÍLE PRÁCE

Placenta je významným orgánem, který poskytuje plodu živiny od matky a zároveň jej částečně chrání před toxickými látkami. Usnadňuje transport mnoha endogenních a exogenních substancí.

Většina léčiv je přes placentu transportována pasivní difúzí. Dále probíhá transport přes placentu pomocí usnadněné difúze, fagocytózy a aktivního transportu. Poslední zmíněný druh transportu je zprostředkován specifickými transportéry, mezi které patří tzv. **lékové efluxní transportéry**. Tyto transportéry umožňují transfer léčiv přes placentu s různou specifitou a afinitou.

Lékové efluxní transportéry patří do rodiny tzv. ABC transportérů, což je jedna z největších v buněčné membráně lokalizovaných proteinů. ABC transportéry se nacházejí v mnoha tkáních zvířecího i lidského organismu, včetně placenty. Jsou schopné za hydrolýzy ATP transportovat celou řadu různých endogenních a exogenních substrátů, čímž mohou ovlivňovat farmakokinetické parametry léčiv. Mezi v současnosti nejvíce zkoumané lékové efluxní transportéry patří **P-glykoprotein**, **BCRP protein** a **MRP proteiny**. P-glykoprotein byl prvním významným lékovým transportérem objeveným v organismu i v placentě. BCRP proteinu se dnes stejně jako MRP rodině věnuje ve výzkumu velká pozornost.

MRP proteiny patří do ABCC podrodiny ABC transportérů. V současnosti je známo **devět MRP transportérů (MRP1 – MRP9)**. Jejich transportní funkce byla objevena převážně při chemoterapii nádorů, kde udělovaly nádorovým buňkám mnohočetnou rezistenci vůči celé řadě chemoterapeutik. Tyto transportéry ale hrají i důležitou fyziologickou roli v mnoha tkáních zvířecího a lidského organismu, včetně placenty. V některých tkáních se nachází více typů MRP transportních proteinů, jiné tkáně exprimují výhradně jeden určitý MRP transportér. Obecně mají MRP transportéry různé fyziologické funkce, které vyplývají z jejich funkce transportní.

Většina MRP transportuje endogenní substráty, například steroidy, glutationové, sulfátové nebo glukuronidové konjugáty. Významnou skupinou MRP substrátů je i celá řada léčiv, především chemoterapeutik a jejich metabolických konjugátů.

V současné době je potvrzena přítomnost řady MRP transportérů i v placentě. Většina MRP proteinů zprostředkovává na jedné straně pro plod ochranu před řadou xenobiotik, na straně druhé umožňuje řadě látek transport k plodu. Je proto důležité

rozlišit tyto dvě protichůdné funkce a studovat jejich vliv na distribuci léčiv k plodu. V průběhu těhotenství se navíc exprese MRP transportérů v placentě mění, stanovení míry jejich exprese v jednotlivých stádiích těhotenství je podstatné pro určení role jednotlivých proteinů v transplacentární farmakokinetice.

Cílem této práce bylo přehledně shrnout aktuální informace týkající se jednotlivých MRP transportních proteinů, zvláště z pohledu jejich exprese a funkce v placentě.

2. FARMAKOTERAPIE V TĚHOTENSTVÍ

Užívání léků v těhotenství je často nevyhnutelné, ať už je to z důvodu závažného chronického onemocnění matky (epilepsie, diabetes mellitus, hypertenze apod.) nebo z nutnosti léčby akutních stavů, které v průběhu těhotenství nastanou (infekční onemocnění, gastrointestinální obtíže, nádorová onemocnění apod.). I samotné těhotenství může navozovat stav nevolnosti a zvracení, který je také často léčen (Shiverick et al., 2003).

Medikamenty sloužící k léčbě matky jsou ovšem schopné procházet přes placentu a tím s sebou nesou potenciální riziko poškození vyvíjejícího se plodu (Weier et al., 2008). Například tradičně užívaná antikonvulsiva, nutná pro léčbu matky, způsobují strukturální defekty a poruchy v neurokognitivním vývoji plodu (Gedeon and Koren, 2006). Proto je nutné před započatím léčby v těhotenství znát efekty různých léčiv na plod (Weier et al., 2008).

Těhotná žena i její plod mohou být navíc vystaveni působení dalších potenciálně toxických exogenních látek, včetně látek návykových. Ačkoliv onemocnění matky představuje většinu indikací, pro které jsou v průběhu těhotenství léky podávány, vzrůstá i počet případů, kdy je lék podáván matce za účelem farmakoterapie plodu (fetální tachykardie, omezení přenosu HIV infekce z matky na plod apod.) (Shiverick et al., 2003).

Poznání transportu a metabolismu léčiv placentou může pomoci rozeznat léčiva, která skutečně přes placentu projdou a dosáhnou v plodu požadovaných koncentrací, a léčiva, jejichž průchod k plodu je placentou omezen. Tyto poznatky mohou také pomoci k zefektivnění a bezpečnosti léčby v těhotenství bez rizik pro matku i plod (Syme et al., 2004; Weier et al., 2008).

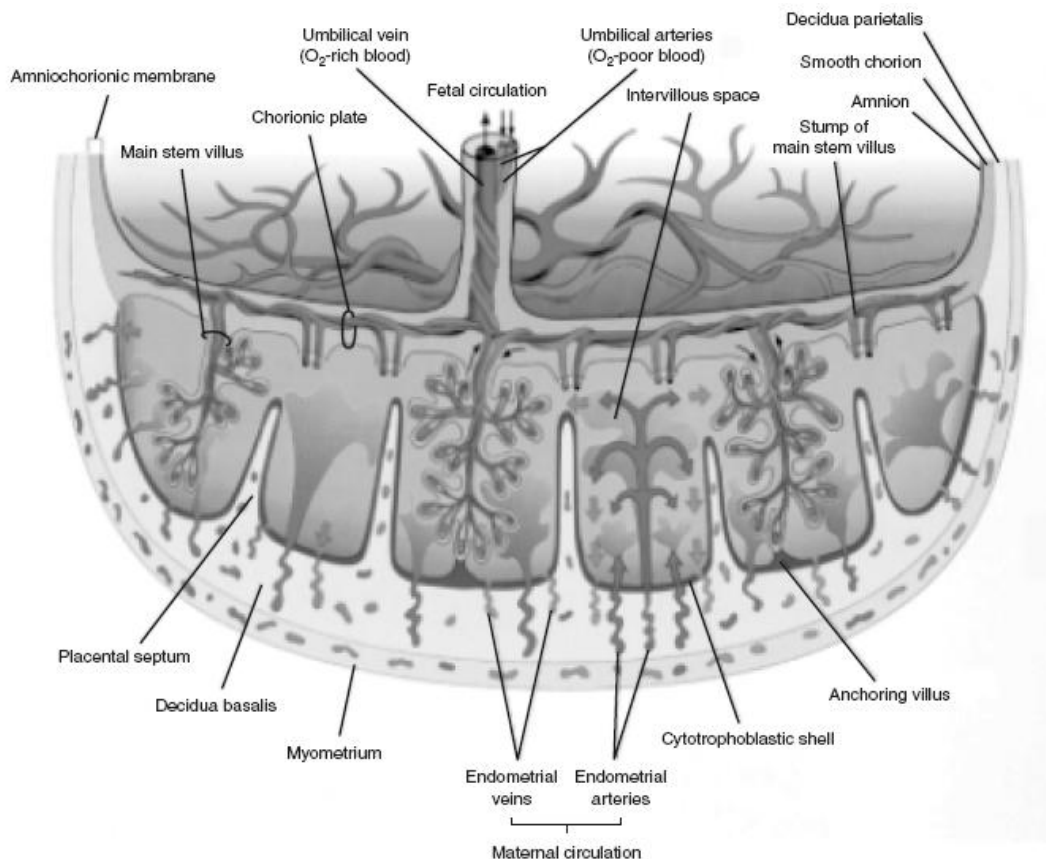
3. PLACENTA

Placenta je důležitým orgánem pro optimální růst a vývoj embrya a plodu během těhotenství (van der Aa et al., 1998), zajišťuje mnoho funkcí nutných pro normální vývoj plodu a pro udržení těhotenství (Ceckova-Novotna et al., 2006). Tento jedinečný orgán usnadňuje transfer živin a jiných fyziologických substancí z matky do plodu a naopak pomocí různých transportních proteinů (Ganapathy et al., 2000).

3.1 Struktura a vývoj placenty

Lidská placenta se skládá ze dvou plodových tkání (chorionický plát a chorionické vili) a jedné mateřské tkáně (decidua basalis). Deciduální septa, která vznikají z decidua basalis, rozdělují orgán do 20-40 kompartmentů (kotyledonů). Kotyledony reprezentují funkční cévní jednotky placenty.

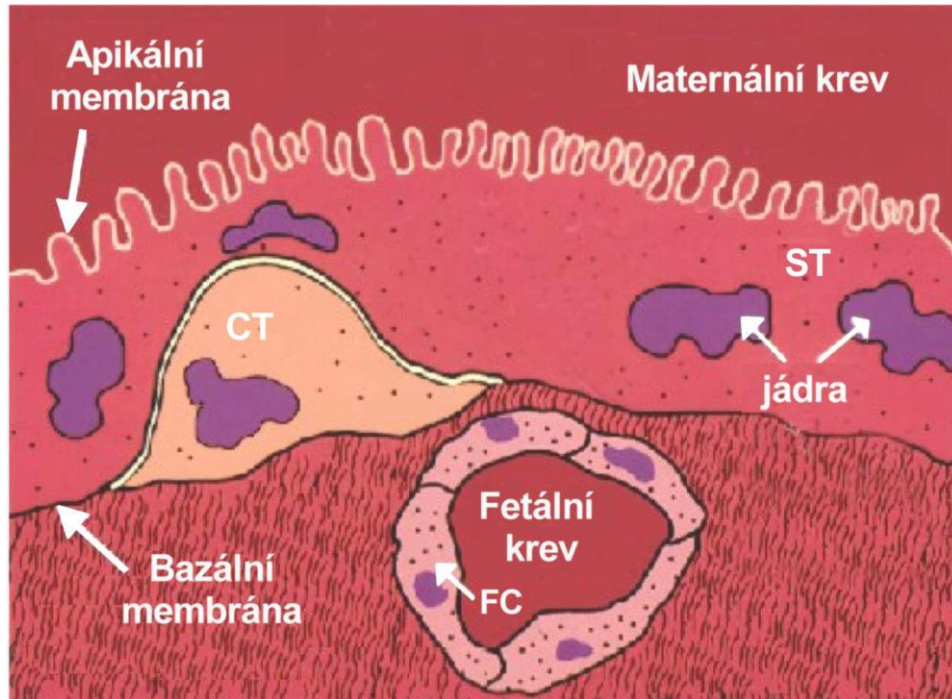
Každý kotyledon obsahuje vilový strom, který se skládá z endotelu cév plodu, vilového stromatu a vnější trofoblastové vrstvy, a je omýván mateřskou krví přítomnou v prostoru mezi vili (Obr. 1) (van der Aa et al., 1998; Enders and Blankenship et al., 1999).



Obr.1 Schéma průřezu zralou lidskou placentou. Vilózní klky jsou omývány mateřskou krví a poskytují rozsáhlou plochu pro transplacentární výměnu látek. Odkysličená krev plodu je pumpována dvěma umbilikálními tepnami do vilózních stromů, kde probíhá výměna plynů, živin, odpadních látek a xenobiotik. Okysličená krev vstupuje umbilikální žílou znovu do fetálního kompartmentu (převzato z přehledového článku Syme et al., 2004).

Povrch každého vilového stromu je tvořen vrstvou **trofoblastu** (Enders and Blankenship, 1999; van der Aa et al., 1998). V časném těhotenství se placenta skládá převážně z jednojaderných kmenových buněk **cytotrofoblastu**, s pokračujícím vývojem placenty cytotrofoblast plynule splývá v mnohojaderný **syncytiotrofoblast** (Young et al., 2003). Toto mnohojaderné soubuní má povahu polarizované vrstvy ohraničené na jedné straně mikrovilózně zvlněnou apikální membránou a na druhé straně membránou bazální. Apikální membrána syncytiotrofoblastu je přímo omývána

mateřskou krví, zatímco bazolaterální strana je v kontaktu s nesouvislou vrstvou cytotrofoblastu, se stromatem tkání nebo s plodovými cévami (Obr. 2) (Enders and Blankenship, 1999; van der Aa et al., 1998).



Obr. 2. Schematická struktura materno-fetální bariéry v placentě. ST- syncytiotrofoblast; CT- cytotrofoblast; FC- endotel fetální cévy (převzato z disertační práce Ceckova-Novotna, 2005).

Syncytiotrofoblast řídí dvě odlišné funkce. Na jedné straně placenta funguje jako zasobárna živin a na straně druhé jako bariéra chránící plod proti exogenním substancím (Meyer Zu Schwabedissen et al., 2005). Syncytiotrofoblast je také odpovědný za produkci hormonů (Knipp et al., 1999). Pasáž toxinů nebo živin z mateřské do plodové cirkulace vyžaduje translokaci přes apikální a bazální membránu syncytiotrofoblastu a přes endotel plodových kapilár (Leslie et al., 2005).

Placenta se začíná vyvíjet na konci 1. týdne těhotenství, když se blastocysta začíná obklopotvat mnohočetnými vrstvami primárních epiteliálních buněk – cytotrofoblastem. Během 1. trimestru dochází k rapidnímu růstu placenty díky multiplikaci cytotrofoblastu, který na tomto stupni vývoje převládá. S dozráváním cytotrofoblastu ztrácí buňky mitotickou aktivitu a fúzí splývají do polynukleotického polarizovaného syncytiotrofoblastu. Během 2. a 3. trimestru je růst placenty pomalejší,

ale procento syncytiotrofoblastu se progresivně zvyšuje (Pascolo et al., 2003). Jak těhotenství pokračuje, tloušťka lidské placenty se snižuje (van der Aa et al., 1998).

3.2 Funkce placenty

Mezi významné role placenty patří především regulace výměny živin a plynů mezi matkou a plodem a odstraňování odpadních produktů plodu (Ceckova-Novotna et al., 2006). Tento multifunkční orgán zásobuje plod nezbytnými živinami, odstraňuje odpadní látky z plodu a předchází transportu toxických látek z mateřské cirkulace do plodu (Ganapathy et al., 2000). Pro přechod endogenních látek exprimuje placenta celou řadu přenašečových mechanismů určených například pro transport aminokyselin, serotoninu, norepinephrinu, organických iontů nebo peptidů (Ganapathy et al., 1999).

Placenta nahrazuje u plodu během jeho vývoje i úlohu žaludku, střeva, ledvin a exokrinních i endokrinních žláz, vykonává biotransformační a detoxikační reakce. Je schopná provádět většinu biotransformačních reakcí, které se odehrávají v játrech (Leazer et al., 2003). Produkci bioaktivních komponent jako jsou hormony a prostaglandiny plní placenta zároveň i roli sekreční (Ganapathy et al., 2000).

Transport xenobiotik přes placentu je modifikován pomocí vlastního metabolismu placenty. Lidská placenta obsahuje celou řadu enzymových systémů, včetně těch, které jsou odpovědné za oxidaci, redukci, hydrolýzu a konjugaci léčiv (Meigs et al., 1968; Collier et al., 2002; Pacifici and Rane; 1983), i když rozsah aktivit těchto enzymů je obvykle menší ve srovnání s mateřskými nebo plodovými játry (Pasanen et al., 1999).

4. TRANSPORT LÉČIV PŘES PLACENTU

Většina léčiv a jiných xenobiotik vstupuje do plodu právě přes placentu (Atkinson et al., 2003). Placenta je tedy prvním orgánem plodu vystaveným vnějšími substancím, včetně léčiv. V případě farmakoterapie matky, vzniká při průchodu léčiv placentou riziko poškození plodu. Na druhé straně, v případě nutnosti léčby plodu, může transport léčiv přes placentu farmakoterapii umožnit (Ganapathy et al., 2000). Pro optimalizaci farmakoterapie během těhotenství je nutné detailní porozumění mechanismu transferu léčiv přes placentu (Ceckova-Novotna et al., 2006).

4.1 Transportní procesy v placentě

Permeabilita placenty je srovnatelná s ostatními lipoidními membránami. Substance rozpustné v tucích mohou snadněji prostoupit skrz membránovou bariéru, substance nerozpustné v tucích přecházejí obtížněji. Komponenty mohou přes placentu procházet v závislosti na jejich molekulové velikosti, stupni ionizace, vazebnosti na proteiny a rozpustnosti v lipidech.

Molekuly s molekulovou hmotností až do 600Da, neionizované a v tucích rozpustné pronikají pasivní difúzí. Rychlost transportu takových komponent není závislá na difuzibilitě skrz membránu, ale závisí na faktorech, které regulují mateřský a plodový tok. Tento druh transportu je nazýván „limitovaný tokem“ a v tomto případě je pasáž přes placentární membránu limitována transportní kapacitou obou krevních toků – mateřského i plodového. Polarizované, hydrofilní komponenty přecházejí skrz placentu pomaleji. Rychlost membránového transportu je pomalejší než rychlost dodávky krevního toku. Tento proces se nazývá „membránou limitovaný“ transport a konstituce membrány předurčuje rychlost transportu (van der Aa et al., 1998).

Obecně se transplacentární transport odehrává pomocí pasivního, aktivního transportu, usnadněné difúze a fagocytózy (Pacifci and Nottoli, 1995). A) Většina komponent přechází přes placentu pomocí **jednoduché (pasivní) difúze**. V tomto případě k transportu dochází bez použití energie. Transport je závislý na koncentračním gradientu mezi mateřskou a plodovou krví. Placentární krevní tok, pH mateřské a plodové krve, fyzikálně–chemické vlastnosti komponent a proteinů určují možnost

přechodu přes placentární membránu (van der Aa et al., 1998). Transport pomocí pasivní difúze upřednostňují nízkomolekulární léčiva a léčiva vysoce rozpustná v tucích, která jsou přednostně neionizovaná (Nau et al., 1992).

B) V případě **usnadněné difúze** je transport zprostředkován přenašeči, ale zároveň není závislý na energii. Transport nastane snížením koncentračního gradientu. Transportování pomocí usnadněné difúze se předpokládá zvláště u léčiv strukturně podobných endogenním komponentům, jako jsou hormony a nukleotidy (van der Aa et al., 1998; Syme et al., 2004).

C) Transport komponent pomocí **aktivního transportního mechanismu** probíhá proti elektrochemickému nebo koncentračnímu gradientu. Tento transport vyžaduje energii, je zprostředkován přenašeči a je saturabilní. K aktivnímu transportu dochází také při přenosu živin k plodu a při exkreci xenobiotik z plodové do mateřské cirkulace.

D) Poslední cesta transplacentárního transportu látek probíhá pomocí **fagocytózy** (van der Aa et al., 1998).

Usnadněná difúze se podílí na transportu léčiv v menší míře než aktivní transport a fagocytóza je příliš pomalý děj na to, aby měl významný vliv na koncentraci léčiv (Syme et al., 2004). Aktivní eflux je proto všeobecně významným aspektem buněčné detoxifikace (Leslie et al., 2005).

Právě lékové efluxní transportéry jsou schopné aktivně, za spotřeby ATP, transportovat strukturálně značně odlišná léčiva přes buněčnou membránu i proti výraznému koncentračnímu gradientu (Ceckova-Novotna, 2005). Aktivní lékové transportéry jsou lokalizovány na kartáčovém lemu apikální membrány (mateřská strana) nebo na bazální membráně (plodová strana), kde pumpují léčiva ven ze syncytiotrofoblastu (Ganapathy et al., 2000). Právě pomocí aktivního efluxu léčiv napomáhají placentární transportéry k udržení bariérové funkce placenty a zároveň dochází ke snížení výskytu nepříznivých efektů na plod (Evseenko et al., 2006b).

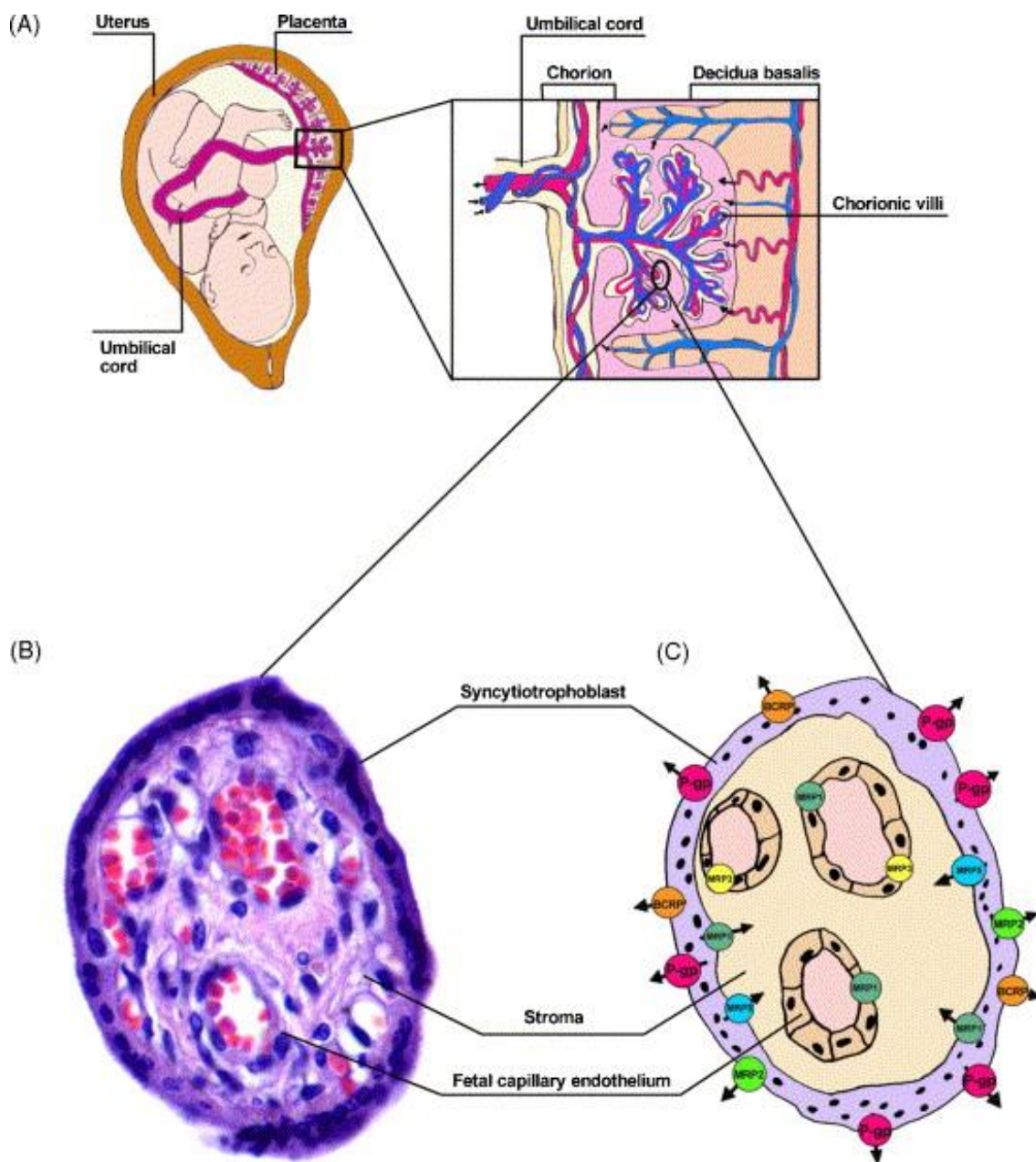
4.2 Lékové efluxní transportéry v placentě

Ze vzrůstajících znalostí substrátové specifity různých placentárních transportérů je evidentní, že placenta není efektivní bariéra pro ochranu vývoje plodu proti celé řadě léčiv. Ačkoliv některé transportéry vstupu xenobiotik a léčiv do fetoplacentární

jednotky zabraňují aktivně jejich eliminaci z placenty zpět do mateřské cirkulace (Holcberg et al., 2003; Ganapathy and Prasad, 2005), jiné transportéry naopak vstup xenobiotik podporují. Teprve pochopení role různých transportérů v placentě pomůže vyhodnotit farmakologický a toxikologický potenciál léčiv používaných během těhotenství (Holcberg et al., 2003).

Protože **lékové efluxní transportéry** ovlivňují farmakologický účinek celé řady léčiv (Schinkel and Jonker, 2003), byl jejich objev jako aktivních komponent placentární bariéry pro transplacentární farmakokinetiku velmi významný (Ceckova-Novotna et al., 2006).

Aktivní lékové efluxní transportéry patří do velké rodiny tzv. **ABC transportérů** (ATP binding cassettes transporters) (Schinkel and Jonker, 2003). ABC transportní proteiny představují jednu z největších rodin proteinů svázaných s buněčnými membránami (Hoffmann and Kroemer, 2004), zahrnují na 50 funkčních prokaryotických a eukaryotických proteinů (Higgins, 1992; Michaelis and Berkower, 1995). ABC transportéry jsou základem membránového transportu celé řady substrátů, včetně aminokyselin, lipidů, lipopolysacharidů, anorganických iontů, peptidů, sacharidů, kovů, léčiv a proteinů (Higgins, 1992). Tento transport zprostředkovávají ABC transportéry proti koncentračnímu gradientu za současné spotřeby ATP (Evseenko et al., 2006b). ABC proteiny obsahují okolo 1300 aminokyselin a skládají se ze dvou strukturně podobných frakcí, z nichž každá obsahuje jednu transmembránovou doménu (TMD), která je seřazená do šesti α helixů, a jednu nukleotid vázající doménu (NBD) (Hoffmann and Kroemer, 2004). Některé z ABC transportérů byly nalezeny ve spojení s mnohočetnou rezistencí v rakovinových buňkách, ale byla zjištěna i jejich podstatná role v modulaci absorpce, distribuce a metabolismu léčiv (Schinkel a Jonker, 2003). Řada ABC proteinů byla nalezena i v placentě (Meyer Zu Schwabedissen et al., 2005), kde mají chránit plod (Evseenko et al., 2006a) pomocí efluxu xenobiotik a jejich metabolitů (Evseenko et al., 2006b). Lokalizace vybraných transportérů je znázorněna na obrázku 3.



Obr.3 Schéma struktury lidské placenty. (A) Schematický řez děložou v konečném stádiu těhotenství ukazuje plod spojený s placentou pupeční šňůrou, v detailním schématu je zobrazena struktura funkční jednotky placenty – kotyledon. (B) Hematoxylin–eosinové barvení parafinovým řezem terminálním vilu lidské placenty třetího trimestru těhotenství (C) Schéma řezu terminálního vilu se znázorněnou lokalizací placentárních lékových efluxních transportérů na apikální a bazální membráně syncytiotrofoblastu (převzato z Čečková–Novotná et al., 2006).

Mezi dosud nejlépe popsané ABC lékové efluxní transportéry v současné době patří P-glykoprotein (P-gp, ABCB1), Breast cancer resistance protein (BCRP, ABCG2)

a devět transportních proteinů nazývaných „multidrug resistance – associated proteins“ (MRP1 – 9) (Gedeon et al., 2006).

4.2.1 P-glykoprotein

P-glykoprotein (P-gp) byl prvním objeveným a dosud nejlépe charakterizovaným lékovým efluxním transportérem v placentě (Ceckova-Novotna et al., 2006). Tento transportér byl nejdříve studován jako protein výhradně udělující mnohočetnou rezistenci v nádorech (Goldstein et al., 1991, Goldstein, 1996, Leonard et al., 2003). Později byl objeven i v mnoha fyziologických nenádorových tkáních, kde je zapojen do absorpce, distribuce a eliminace léčiv (Schinkel, 1998; Jonker et al., 1999; Smit et al., 1999; Wijnholds et al., 2000b).

P-gp je schopen aktivně pumpovat léčiva a jiná xenobiotika z buněk trofoblastu zpět do mateřské cirkulace. V placentě je P-gp přítomen již v brzkých stádiích těhotenství a jeho exprese se ke konci těhotenství pravděpodobně snižuje (Ceckova-Novotna et al., 2006).

4.2.2 BCRP

BCRP je 75kDa plasmatický membránový transportér (Doyle et al., 1998), který je schopen efluxu chemoterapeutických agens ven z buňky. Je proto považován za jeden z nejvýznamnějších ABC transportérů, které udělují mnohočetnou rezistenci léčivům v rakovinových buňkách (Doyle and Ross, 2003; Robey et al., 2007; Staud and Pavek; 2006).

V lidských tkáních je exprimován v největším množství v placentě, v menším množství v játrech, střevě, mozku, vaječnicích, varlatech nebo prostatě. Ve zdravých tkáních může BCRP napomáhat jejich ochraně (Mao, 2008). V placentě je BCRP primárně exprimován na apikální membráně syncytiotrofoblastu a v endotelu fetálních cév (Maliepaard et al., 2001; Ceckova et al., 2006).

Jeho úplná fyziologická funkce v placentě není zcela jasná. Existují data, podle kterých má úlohu v ochraně plodu proti potencionálně toxickým léčivům, xenobiotikům

a metabolitům (Mao, 2008). Aktivním transportem léčiv ven z trofoblastu dokáže BCRP nejen omezit přechod látek z matky do plodu, ale i odčerpávat látky, které již do fetální cirkulace pronikly, zpět do krve matky (Staud et al., 2006). Dále je BCRP například zapojen do eliminace některých hormonů, respektive jejich konjugátů (dehydroepiandrosteron–sulfát a estron–3 sulfát) (Grube et al., 2007).

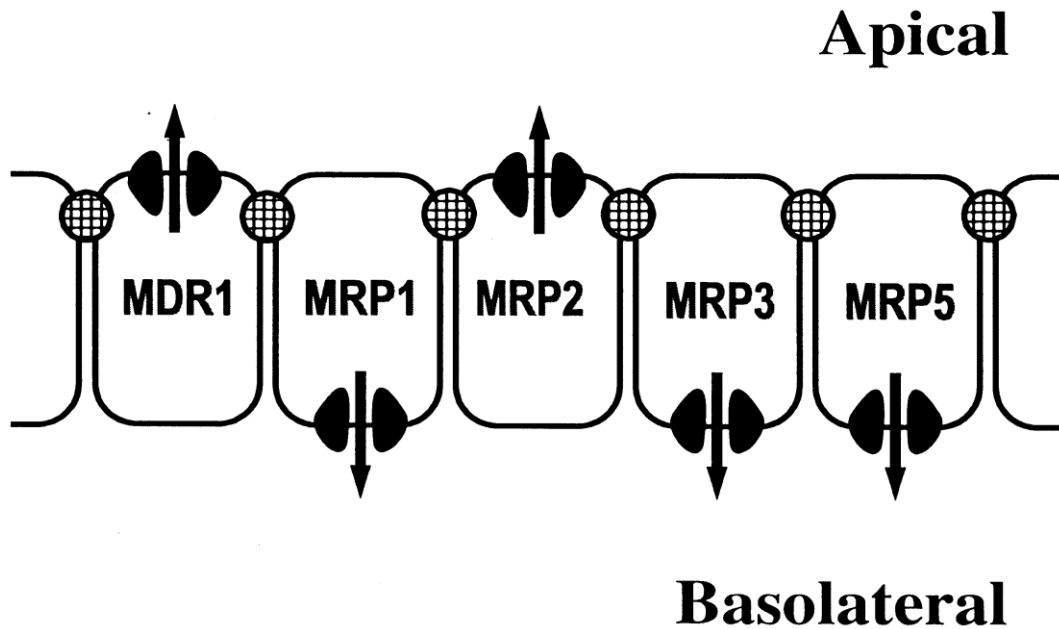
4.2.3 MRP proteiny

MRP proteiny patří k C podrodině ABC proteinů (Borst et al., 1999), obsahují okolo 250 aminokyselin a jsou tak větší (190–200 kDa) než jiné ABC proteiny (Hipfner et al., 1999).

Jejich název byl odvozen díky schopnosti prvně objevených MRP transportérů udělovat nádorovým buňkám mnohočetnou lékovou rezistenci, což je fenomén, který brání efektivní chemoterapii nádorů (Homolya et al., 2003). Dochází při něm k rezistenci strukturně a funkčně odlišných léčiv (Higgins, 1992). Mnohočetná léková rezistence vyplývá ze schopnosti těchto transportérů exkretovat řadu protirakovinových léčiv z buněk, čímž dochází ke snižování efektivní koncentrace léčiva uvnitř buněk (Ambudkar et al., 1999). Většina MRP je spojena s rezistencí nádoru vůči protirakovinovým léčivům (Yu et al., 2007), jako jsou například komponenty s nukleosidovým základem, antifoláty a alkylující látky, včetně substrátů povahy glukuronidových, glutationových, sulfátových a glutamátových konjugátů (Kruh et al., 2007b).

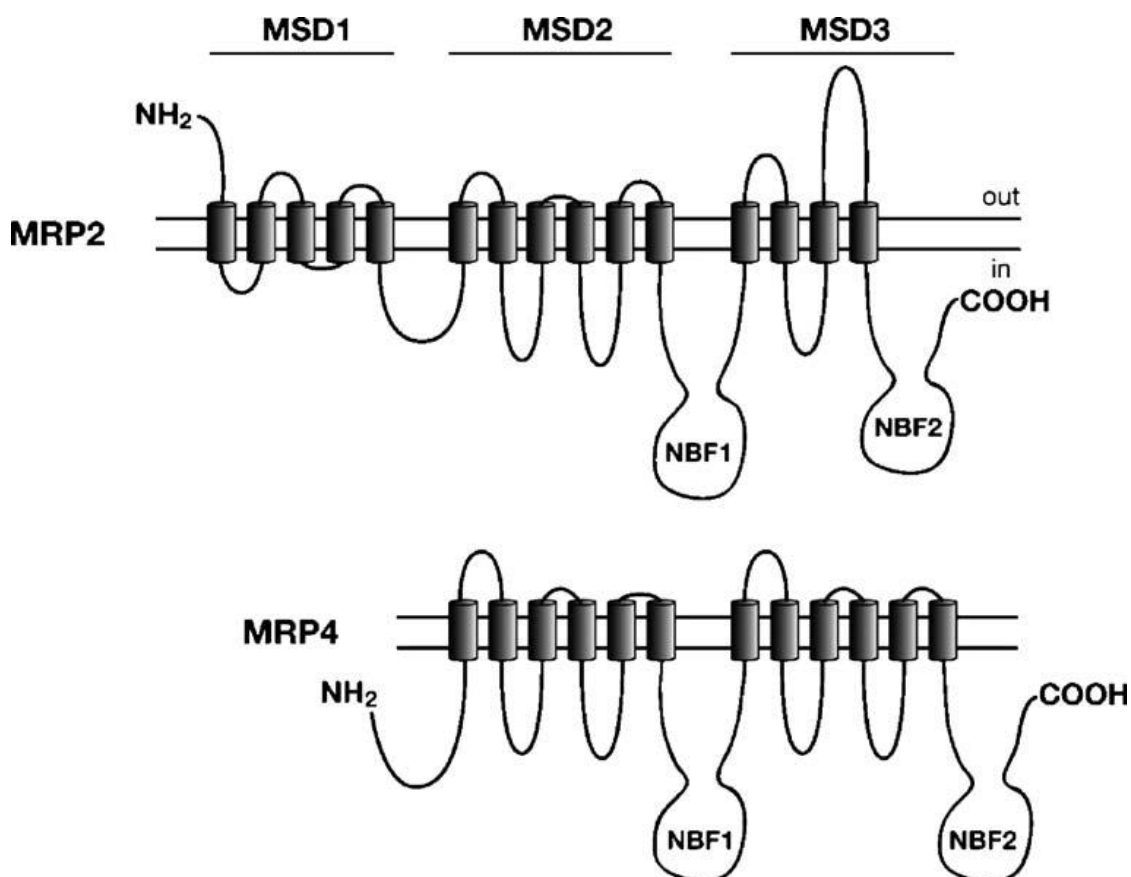
Od objevu MRP1 v roce 1992 (Cole et al., 1992) bylo objeveno osm lidských MRP. Lidská MRP rodina se dnes skládá z devíti členů, MRP1-9 (Kruh and Belinsky, 2003). Dva z nich jsou spojeny s lidskou nemocí. Defektní MRP2 způsobuje Dubin–Johnson syndrom, defektní MRP6 onemocnění pseudoxanthoma elasticum. Defekt v MRP8 je spojován s neschopností tvořit mokřý, nahnědlý a lepkavý ušní maz (Ono et al., 2007).

MRP jsou lokalizovány na apikální a/nebo na bazální membráně různých typů buněk, například enterocytů, renálních proximálních buněk a endoteliálních buněk hematoencefalické bariéry (Obr. 4) (Yu et al., 2007).



Obr. 4 Schéma lokalizace MDR1 (Pgp), MRP1, MRP2, MRP3 a MRP5 v polarizovaných epiteliálních buňkách. Fyzikální bariéra mezi apikální a bazolaterální plasmatickou membránou je tvořena těsnými spoji (převzato z Borst et al., 1999).

Ohledně označení v rámci ABC nomenklatury mohou být MRP proteiny klasifikovány podle toho, jestli mají na N-konci třetí transmembránovou doménu. Tzv. „delší“ členové této rodiny - **MRP1, MRP2, MRP3, MRP6 a MRP7** - mají tuto doménu ve své struktuře zakomponovanou. Tzv. „kratší“ členové - **MRP4, MRP5, MRP8 a MRP9** - obsahují pouze dvě transmembránové domény. Všichni členové MRP rodiny obsahují dvě části vázající nukleotidy (Obr.5) (Kruh et al., 2007b).



Obr.5 Schéma struktury MRP2 a MRP4. MRP2 podobně jako MRP1, MRP3, MRP6 a MRP7 má třetí transmembránovou doménu. MRP4 podobně jako MRP5, MRP8 a MRP9 má pouze dvě transmembránové domény. NBF-místo vázající nukleotid, MSD-transmembránová doména, out-vnější strana cytoplazmatické membrány, in-vnitřní strana cytoplazmatické membrány (převzato z Kruh et al., 2007b).

Všechny strukturně delší MRP jsou schopné udělovat rezistenci některým přirozeným protirakovinovým agens. Strukturně kratší MRP transportují cyklické nukleotidy a rezistenci udělují především nukleosidovým agens protirakovinových léčiv (Kruh et al., 2007b).

Hlavní úlohou MRP proteinů v organismu je transport strukturně odlišné skupiny endogenních substancí a xenobiotik s různou substrátovou specifitou a transportní kinetikou (Yu et al., 2007). V placentě transportují MRP proteiny jako specifické přenašeče velké množství substrátů a pomáhají tak chránit plod před toxickými látkami (Pascolo et al., 2003).

Podrobněji se jednotlivými MRP proteiny budeme zabývat v následujících kapitolách.

5. MRP PROTEINY

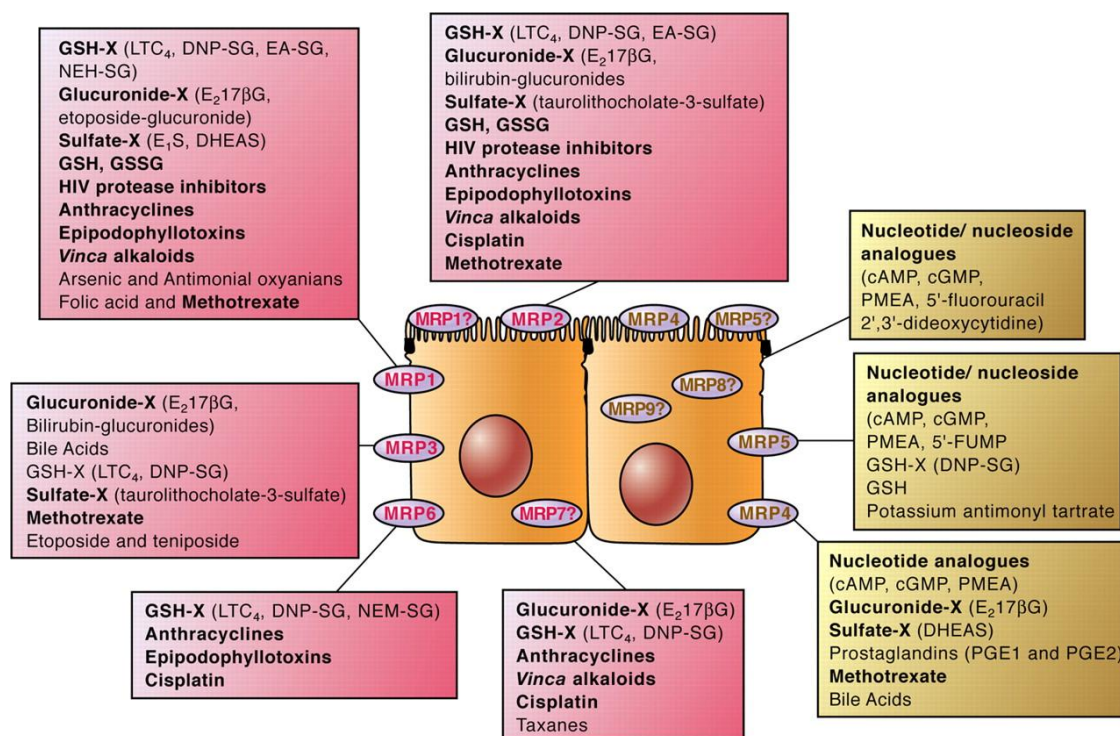
5.1 Exprese MRP

MRP proteiny se nacházejí v mnoha různých zdravých tkáních, jak u lidí, tak u myší i ostatních pokusných zvířat (Sugawara et al., 1997; Maher et al., 2005). Například v tkáních myší je vysoká exprese Mrp1 ve varlatech, vaječnicích a v placentě, Mrp2 ve střevě, následně v játrech a v ledvinách, Mrp3 v tlustém střevě, Mrp4 v ledvinách, Mrp5 v mozku, následně v plicích a v žaludku, Mrp6 v játrech, Mrp7 ve varlatech, střevě a v ledvinách a Mrp9 výhradně ve varlatech. V rámci výzkumů byla zjištěna rozdílná exprese Mrp proteinů v rámci jednotlivých tkáních, různě starých zvířat a obou pohlaví (Maher et al., 2005).

5.2 Substráty MRP

MRP proteiny fungují jako transportéry organických aniontů a jsou schopny exkretovat různé substráty, včetně protirakovinných léčiv (Borst et al., 2000), sulfátových, glukuronidových a glutationových konjugátů různých komponent (Jedlitschky et al., 1996) a cyklických peptidů (Madon et al., 2000).

MRP mohou transportovat různé endogenní komponenty jako leukotrien C4 (MRP1), bilirubinové glukuronidy (MRP2 and MRP3), prostaglandin E1 and E2 (MRP4), cGMP (MRP4, MRP5 a MRP8) a některé glukuronosylové nebo sulfatidylové steroidy (Obr.6) (Ono et al., 2007).



Obř.6 Subcelulární lokalizace a substrátová specifita MRP. Na obrázku jsou dvě polarizované buňky, na jedné je zobrazena exprese tzv. „dlouhých“ MRP (nalevo) a na druhé tzv. „krátkých“ MRP (napravo). Je zde také zobrazena apikální (nahore) a bazolaterální lokalizace jednotlivých proteinů. V případě MRP7, 8 a 9 není subcelulární lokalizace známa. U jednotlivých MRP jsou dále popsány jejich nejvýznamnější skupiny substrátů (převzato z Deeley et al., 2006).

5.3 MRP v placentě

Expresí většiny MRP členů byla detekována v tkáních potkaní a lidské placenty (Ceckova-Novotna et al., 2006). **Nejhojněji** jsou v lidské placentě exprimované geny **MRP1 a 3**. Expresí MRP1 vzrůstá 4krát u vzorků placenty z prvního a třetího trimestru. S polarizací BeWo buněk se expresí MRP1 zvyšuje 20krát. Podle mRNA kvantifikace množství MRP1 a 5 vzrůstá se zráním trofoblastu, což naznačuje roli ve funkčním vývoji orgánů (Pascolo et al., 2003).

Subcelulárně jsou MRP lokalizovány buď na **bazolaterální** (plodové straně) nebo na **apikální** (mateřské straně) polarizovaného trofoblastu (Pascolo et al., 2003), v jehož buňkách také regulují hladiny léčiv (Parry et al., 2007).

Definitivní fyziologická role MRP v placentě není ještě zcela jasná (St-Pierre et al., 2000). Lokalizace jednotlivých MRP izoform v plodových cévách a v syncytiotrofoblastu choriových vilů naznačuje jejich transportní roli v placentě (St-Pierre et al., 2000). MRP mohou sloužit pro ochranu plodové krve před vstupem organických aniontů a pro podporu exkrece glutationových a glukuronidových metabolitů do mateřské cirkulace (St-Pierre et al., 2000), mohou limitovat prostup terapeutických nebo toxických xenobiotik k plodu (Gedeon et al., 2006). Na druhou stranu mohou ovšem MRP proteiny prostup xenobiotik do plodu také podporovat (Nagashige et al., 2003).

Konkrétní lokalizace MRP transportérů v jednotlivých tkáních a ve fetoplacentární jednotce je shrnuta v tabulce č.1.

Tab.1 Lokalizace MRP proteinů v jednotlivých tkáních a ve fetoplacentární jednotce

MRP protein	Lokalizace v organismu	Lokalizace ve fetoplacentární jednotce
Mrp1	ve všech tkáních	trofoblast (Atkinson et al., 2003; Nagashige et al., 2003) amniový epitel (Aye et al., 2007) cévy plodu (St-Pierre et al., 2000). endoplacentární žloutkový vak (St-Pierre et al., 2004).
MRP2	v mnoha tkáních	syncytiotrofoblast (St-Pierre et al., 2004) amniová membrána (Aye et al., 2007)
MRP3	nadledviny, ledviny, tlusté střevo, pankreas, žlučník, játra	syncytiotrofoblast, endotel mateřských arterií, endoplacentární žloutkový vak (St-Pierre et al., 2004)
MRP4	v mnoha tkáních	
MRP5	v mnoha tkáních	amniový epitel, syncytiotrofoblast (Aye et al., 2007)
MRP6	játra, ledviny, střevo	
MRP7	jeho transkripty v mnoha tkáních s nejvyšší expresí ve varlatech	
MRP8	mRNA v mnoha tkáních	cytotrofoblast, placentární tkáňové makrofágy, plodové kapiláry (Sato et al., 1999)
MRP9	varlata, prsní tkáň	

6. MRP 1 (ABCC1)

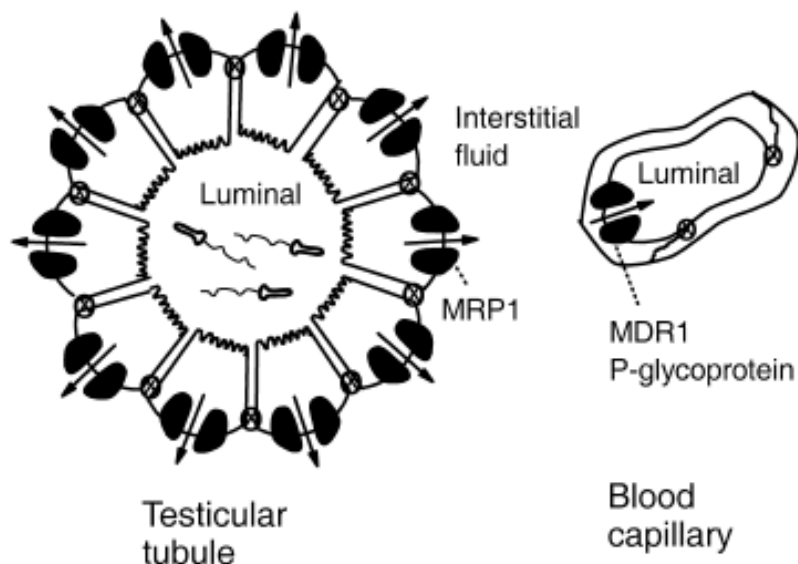
MRP1 byl poprvé identifikován v buněčných liniích vysoce rezistentních k cytotoxickým léčivům (doxorubicin) (Cole et al., 1992; Cole et al., 1994). 190 kDa MRP1 je exprimován ve všech tkáních v organismu a je primárním aktivním transportérem glutationových, glukuronátových a sulfátových konjugovaných nebo nekonjugovaných organických aniontů (Leslie et al., 2005). Četnými studiemi bylo zjištěno, že MRP1 má významnou roli v ochraně tkání před xenobiotiky a cytostatiky (Rodgers and Grant, 1998; Lee et al., 2000).

6.1 Exprese a funkce MRP1 v organismu

Mrp1 je u myši vysoce exprimován v reprodukčních tkáních, a to ve varlatech i ve vaječnicích. I když Mrp1 transportuje steroidní konjugáty jako je například 3–estransulfát (Leslie et al., 2003; Qian et al., 2001), jeho vysoká exprese ve varlatech a ve vaječnicích naznačuje spíše funkci v transportu nekonjugovaných steroidů (Maher et al., 2005).

Ve varlatech obecně funguje Mrp1 jako efluxní transportér a slouží k jejich ochraně před některými chemoterapeutiky, jako je například etoposid (Maher et al., 2005). Vyšší hladina MRP1/Mrp1 byla ve varlatech nalezena v testosteron produkujících Leydigových buňkách v intersticiálních tkáních směrem vně od semenotvorných kanálků (Flens et al., 1996; Wijnholds et al., 1998). Koexprese estrogensulfotransferázy a MRP1 v Leydigových buňkách podporuje myšlenku, že MRP1 pomáhá v udržování nízké hladiny testosteronu ve varlatech (Qian et al., 2001).

Ve vysoké koncentraci se MRP1 ve varlatech nachází i v bazální membráně Sertoliho buněk v semenotvorných kanálcích, kde pomáhá chránit zárodečné buňky. Protože zprostředkovává eflux léčiv z testikulárních tubulů (Obr.7), napomáhá pravděpodobně ochraně při spermatogenezi (Wijnholds et al., 1998).



Obr.7 Bariéra krev-varlata: schéma lokalizace MRP1 a P-gp v testikulárních tubulech a krevních kapilárách. Fyzikální bariéra mezi apikální a bazální plasmatickou membránou je tvořena těsnými spoji (převzato z Borst et al., 2000).

V plicích je MRP1 exprimován v relativně vysoké hladině v alveolárních mikrofázích, průduškovém a bronchiolárním epitelu, seromuciálních žlázách a hyperplastických reaktivních pneumocytech typu II, zatímco v normálních alveolárních pneumocytech typu I a II se tento protein vyskytuje málo nebo je zcela nedetekovatelný (Bréchet et al., 1998; Flens et al., 1996; Scheffer et al., 2002b; Wright et al., 1998). MRP1 je potenciálně významný pro ochranu plicní tkáně před xenobiotiky. Díky lokalizaci na bazolaterálním rozhraní epitelové vrstvy je schopen transportovat toxiny do plicního intersticiálního prostoru (Scheffer et al., 2002b).

U lidí je MRP 1 exprimován také v žaludku, močovém měchýři, slezině, štítné žláze a nadledvinkách (Zaman et al., 1994; Kruh et al., 1995). Byl detekován také v plazmě membrán mnoha typů buněk, včetně erytrocytů (Keppler et al., 1998).

Dále je MRP1 přítomen v proliferativním buněčném kompartmentu tenkého střeva, na straně obnovování enterocytů, které chrání před xenobiotiky. V tlustém střevě se MRP1/Mrp1 nachází podél axiálních vilů střeva na bazolaterálním buněčném rozhraní (Peng et al., 1999).

Ve velmi nízkých hladinách je MRP1/Mrp1 exprimován ve zdravých lidských, potkaních a myších játrech. Jeho exprese je podporována během regenerace jater a jaterní cholestázy (Ros et al., 2003; Vos et al., 1998, 1999).

V ledvinách je MRP1 u myši exprimován ve vyšší hladině v epitelálních buňkách Henleovy kličky a močového sběrného kanálku (Wijnholds et al., 1998). U lidí je MRP1 exprimován v ledvinových glomerulech, které chrání před toxickými efekty exogenních a endogenních komponent. Je pravděpodobné, že v distálních segmentech sběrných kanálků je MRP1 zapojen do exportu kortikosteroidů (Peng et al., 1999).

Fyziologická funkce MRP1 v kapilárách v hematoencefalické bariéře není zcela jasná (Gutmann et al., 1999). MRP1 byl lokalizován na apikální straně endoteliálních buněk mozkových mikrocév (Sugiyama et al., 2003; Zhang et al., 2004). Apikální lokalizace MRP1 v těchto endoteliálních buňkách se liší od typické basolaterální lokalizace MRP1 v ostatních tkáních, včetně jiných mozkových tkání a polarizovaných epitelálních buněk. MRP1 tak pravděpodobně redukuje vstup organických aniontů do mozku (Zhang et al., 2004).

Ve vysoké hladině je MRP1/Mrp1 exprimován také na choroidovém plexu potkanů, myši a lidí. U primárních kultur potkaních choroidových epitelálních buněk byl nalezen na bazolaterální membráně (Rao et al., 1999). Přítomnost MRP1 na choroidovém plexu slouží k udržování homeostázy a k detoxifikaci mozku (de Lange, 2004).

Současné studie primárních astroglyálních buněk ukazují, že bilirubin indukuje expresi a dopravu MRP1 z Golgiho aparátu k plasmatické membráně (Gennuso et al., 2004). A protože nekonjugovaný bilirubin je v nepatrně zvýšených koncentracích toxický pro astocyty a neurony, může mít MRP1 významnou funkci v ochraně mikroglíí před jeho toxickými efekty (Gennuso et al., 2004; Ostrow et al., 2004).

Mezi další významné úlohy MRP1 patří ovlivňování redoxní rovnováhy v buňkách díky exkreci redukováného a oxidovaného glutationu (Leier et al., 1996) a ochrana bazální buněčné vrstvy v orální mukóze před destrukcí (Wijnholds et al., 1998).

6.2 Substráty a inhibitory MRP1

MRP1 je pozoruhodně všestranná GS-X pumpa (Tab.2) (Loe et al., 1996). Transport zprostředkovaný MRP1 se odehrává proti koncentračnímu gradientu a je závislý na elektrochemickém transmembránovém potenciálu nebo na protonovém gradientu. Jeho substráty si nejsou strukturně podobné, ale většina je přirozeného původu (odvozené od rostlin, bakterií, hub a dalších) nebo jsou jejich určitou variantou (Atkinson et al., 2003).

Toxikologicky významné substráty MRP1 jsou například lipidové peroxidové produkty, herbicidy, tabákové nitrosaminy a mykotoxiny. Důležitými substráty jsou i antifolátová protirakovinová agens (Leslie et al., 2005) společně s přirozenými foláty, jako je kyselina listová a l-leukovorin. Stav folátů v buňkách tedy může ovlivňovat transportní aktivitu MRP1 (Hooijberg et al., 2004). Kromě folátů patří mezi endogenní substráty například leukotrien C₄ (LTC₄) a 17β-estradiol (Gerk and Vore, 2002).

Mezi lékové substráty, které MRP1 transportuje ve spojení s GSH, patří vincristin, daunorubicin (Lai and Tan, 2002), etoposid a neorganické oxyanionty těžkých kovů (arsenitan a trojmocný antimon) (Zaman et al., 1995; Loe et al., 1998).

Významnými inhibitory MRP1 jsou LTC₄, jeho analog MK571, S-decylglutathion, sulfinpyrazon, benzobromaron a probenecid (Hooijberg et al., 1999; Evers et al., 1996; Holló et al., 1996; Keppler et al., 1998; Loe et al., 1996). Mezi důležité inhibitory MRP1 patří také indometacin, který je schopen zvrátit rezistenci buněk způsobenou MRP1 (Draper et al., 1997).

Tab.2 Přehled některých MRP1 substrátů

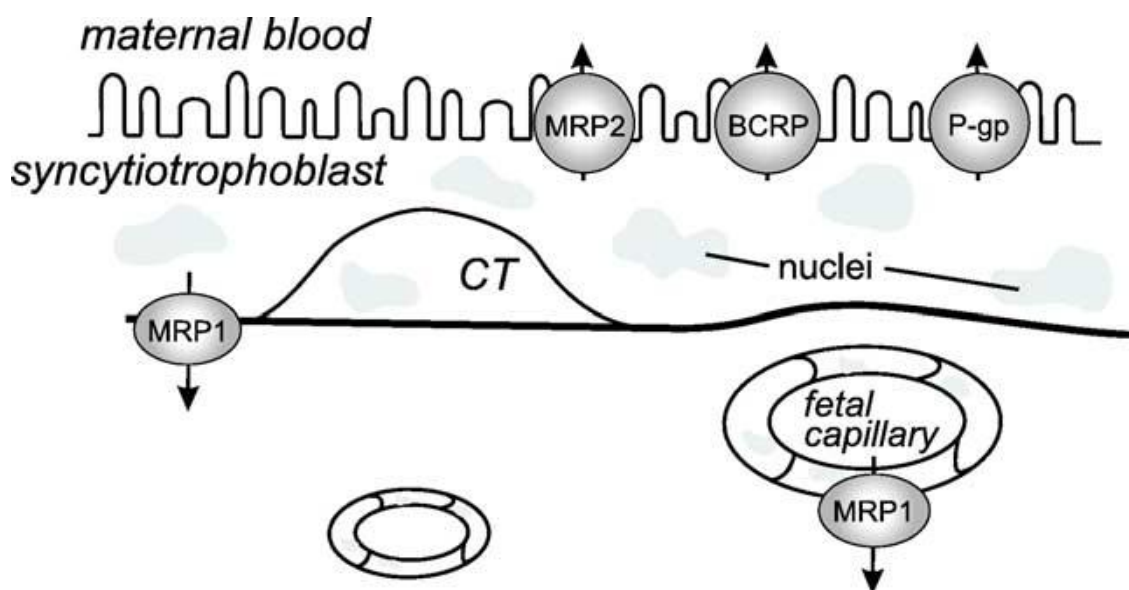
Substráty	Reference
lipidové peroxidové produkty, herbicidy, tabákové nitrosaminy, mykotoxiny, antifolátová protirakovinová léčiva	Leslie et al., 2005
přírodní foláty, kyselina listová a l-leukovorin	Hooijberg et al., 2004
LTC ₄ , E ₂ 17betaG	Gerk and Vore, 2002
glutathionový disulfid (GSSG)	Leier et al., 1996
etoposid, neorganické oxyanionty těžkých kovů (arsenitan a trojmocný antimon)	Zaman, 1995; Loe, 1998
2.4-dinitrophenyl-GS	Jedlitschky et al, 1996
4-hydroxynonenol-GS	Renes et al, 1999
melphalan-GS, chlorambucil-GS	Paumi et al, 2001; Barnouin et al, 1998
doxorubicin-GS	Priebe et al, 1998
prostaglandin A2	Qian et al, 2001
adriamycin, methotrexat, aflatoxin B1, mithoxantron, cisplatina, topotecan, paclitaxel, vincristin, kolchicin, dehydroepiandrosteron, fluorescein	Převzato z Gedeon and Koren, 2006

6.3 Exprese MRP1 v placentě

Bylo zjištěno, že MRP1 je vysoce exprimován na bazální membráně jak trofoblastu, tak syncytiotrofoblastu, kde předchází akumulaci xenobiotik (Obr.8) (Atkinson et al., 2003; Nagashige et al., 2003).

Přednostně je MRP1 exprimován i v endoteliálních buňkách plodových cév (Obr.8), kde zcela předchází průniku organických aniontů do plodové cirkulace nebo jej

alespoň limituje. Zároveň exkretuje konjugované odpadní produkty do mateřské cirkulace (St-Pierre et al., 2000).



Obr.8 Schéma membránové lokalizace MRP1, MRP2, P-glykoproteinu a BCRP v placentě, CT = cytotrofoblast (převzato z Ganapathy et al., 2000).

Dále byl MRP1 lokalizován na apikální i basolaterální membráně amniového epitelu, což naznačuje, jeho schopnost exkretovat xenobiotika ven z amniových epiteliálních buněk. Konkrétně byl MRP1 v amniovém epitelu detekován v mesenchymálních fibroblastech, chorionovém trofoblastu a deciduálních buňkách (Aye et al., 2007).

Ve vysoké hladině je Mrp1 exprimován v endoplacentárním žloutkovém vaku (St-Pierre et al., 2004). V potkaní placentě exprimují Mrp1 buňky epiteliální, které jsou v těsné blízkosti plodových chorioalantoiových cév. Tyto buňky poté exportují plodové soluty do lumen divertikula žloutkového vaku, které je spojené s dutinou žloutkového vaku. Substráty Mrp1 se tak během těhotenství mohou dostat ven z mateřské i plodové cirkulace (St-Pierre et al., 2004).

6.4 Funkce MRP1 v placentě

MRP1 je významný pro transport endogenních substrátů, včetně živin (např. kyseliny listové) a hormonů (např. steroidních konjugátů) (Hooijberg et al., 2004; Ifergan et al., 2004). Analýza lidské placenty prvního a třetího trimestru dokazuje, že exprese mRNA MRP1 se zvyšuje s dozráváním placenty, jestli je ovšem MRP1 nutný pro růst plodu známo není (Pascolo et al., 2003).

Je pravděpodobné, že MRP1 v placentě transportuje své endogenní substráty přednostně před xenobiotiky. Když se ovšem xenobiotika dostávají do plodové cirkulace, potom je zde MRP1 pravděpodobně koncentruje a tím vznikají škodlivé efekty na placentu a plod (Atkinson et al., 2003). Na druhou stranu ovšem MRP1 chrání plodovou krev před vstupem organických aniontů a exkretuje glutathionové a glukuronidové metabolity do mateřské cirkulace (St-Pierre et al., 2004).

V syncytiální bariéře přispívá MRP1 k ochraně plodu před potenciálně toxickými komponenty, například nekonjugovaným bilirubinem. Bylo zjištěno, že aktivita bilirubinu v BeWo buňkách korelovala s vývojem apikální membrány a se zvyšující se expresí MRP1 (Pascolo et al., 2003).

MRP1 je zapojený také do dalších procesů probíhajících v lidské placentě. Ovlivňuje apoptózu a translokaci fosfatidylserinu, zprostředkovává eflux cholesterolu a fosfolipidů z buněk. Bylo zjištěno, že u myší, kde *Mrp1* chyběl, docházelo k různým placentárním malformacím (Albrecht et al., 2006).

7. MRP2 (ABCC2)

MRP2 je druhým členem identifikovaným v devítičlenné rodině MRP membránových transportérů (Dean et al., 2001; Gerk and Vore, 2002). Byl charakterizován jako kanalikulární multispecifický transportér organických aniontů (cMOAT) (Jansen et al., 1985), protože chyběl u potkanů s vrozenou vadou ve žlučové sekreci organických aniontů, včetně konjugovaného bilirubinu (Büchler et al., 1996; Paulusma et al., 1996). MRP2 je ze 49% složen ze stejných aminokyselin jako MRP1 (Leslie et al., 2005) a transportuje podobné substráty (Ortiz et al., 1999).

7.1 Exprese MRP2 v organismu

Expresi MRP2 ovlivňují jak genetické faktory, tak faktory prostředí. Kromě genetických faktorů je exprese MRP2 v placentě ovlivněna gestačním věkem a buněčnou diferenciací (Gratz et al., 2005). Expresi MRP2 mohou také pozměnit některá léčiva a choroby (Gerk and Vore, 2002). Například steroidy, zvláště glukokortikoid dexametazon, jeho expresi indukují. Tento efekt je zprostředkovaný těhotenským X receptorem (Courtois et al., 1999), který reguluje MRP2 v lidských játrech (Kast et al., 2002).

Subcelulárně je MRP2 specificky exprimován na apikální membráně polarizovaných buněk jako jsou hepatocyty, renální proximální tubulární buňky, enterocyty nebo syncytiotrofoblast placenty (Jedlitschky et al., 2006). Jeho regulace probíhá na několika úrovních, včetně vznohuopravy, reinzerce, translace a transkripce (Gerk and Vore, 2002).

U myší je exprese Mrp2 nejvyšší v tenkém střevě, následně v játrech a v ledvině. U lidí a potkanů je obecně exprese Mrp2 vysoká v játrech a ve střevě (Kool et al., 1997; Cherrington et al., 2002). V tenkém střevě je Mrp2 exprimován na mukosální membráně epitelu tenkého střeva a sekretuje různá léčiva do lumen jejunu (Itagaki et al., 2008). V potkaním tenkém střevě je exprese Mrp2 koncentrována na cípu vilů. Nejvyšší koncentrace byla zjištěna v proximálním jejunu, v malém množství byl Mrp2 detekován v distálním ileu (Mottino et al., 2000).

V mozku byl MRP2/Mrp2 u ryb, potkanů, prasat a lidí nalezen na apikální membráně endotelia kapilár. Jeho výskyt zde naznačuje možnou roli při redukcí přestupu určitých xenobiotik z krve do mozku (Dombrowski et al., 2001; Miller et al., 2000; Potschka et al., 2003).

U potkanů byly *MRP2* mRNA transkripty detekovány v nízkých hladinách také v plicích, žaludku a dalších tkáních (Cherrington et al., 2002). Kromě mnoha jiných tkání se u lidí MRP2 vyskytuje i v placentě (St-Pierre et al., 2000).

7.2 Funkce MRP2 v organismu

Obecně zajišťuje MRP2 exkreční a ochrannou funkci (Gerk and Vore, 2002). Podílí se významně na detoxifikaci a obraně buněk proti oxidativnímu stresu (Keppler et al., 1998). Stimulace nebo inhibice aktivity MRP2 je významná pro redoxní stav v buňkách nebo pro odpověď na oxidativní stres (Gerk and Vore, 2002), protože MRP2 transportuje redukovaný i oxidovaný glutation. MRP2 tedy stejně jako MRP1 přispívá ke kontrole intracelulární hladiny glutationdisulfidu (GSSG). I když MRP1 i MRP2 transportují GSSG s nízkou afinitou, přesto hrají nepostradatelnou roli při odpovědi na oxidační stres, když je aktivita GSSG reduktázy omezená (Homolya et al., 2003).

V játrech slouží MRP2 jako kanalikulární efluxní pumpa pro mnoho organických aniontů, včetně léčiv, které jsou transportovány přes kanalikulární membránu hepatocytů do žluči (Maher et al., 2005).

V tenkém střevě MRP2 pravděpodobně zprostředkovává exkreci xenobiotik do střevního lumen, z čehož vyplývá, že při vadné expresi MRP2 dochází ve střevě ke změně v intestinálním transportu (Dietrich et al., 2001).

V ledvinách MRP2 zprostředkovává export určitých xenobiotik z krve do moči (Fricker et al., 1999; Gutmann et al., 2000; Masereeuw et al., 2003; Schaub et al., 1999).

Kromě zdravých lidských tkání se MRP2 vyskytuje v mnoha maligních nádorech, kde je schopen udělovat rezistenci celé řadě protinádorových léčiv. MRP2 podobně jako jiné MRP transportéry způsobuje rezistenci celé řady neutrálních nebo mírně kationických protirakovinových agens (Nies and Keppler, 2007).

Bylo zjištěno, že ursodeoxycholát (UDC) může aktivovat transportní aktivitu MRP2 (Gerk et al., 2003) a způsobit expresi MRP2 v placentě (Azzaroli et al., 2007). Tyto poznatky jsou významné, protože UDC je terapeuticky účinný v léčbě cholestázy jater, včetně primární jaterní cirhózy, primární sklerotizující cholangitidy a intrahepatální cholestázy v těhotenství (Paumgartner and Beuers, 2002). Při léčbě UDC pacientek s intrahepatální cholestázou v těhotenství došlo u matky ke zlepšení symptomů bez škodlivých efektů na plod (Mullally and Hansen, 2002). Modulační exprese a aktivity MRP2 je významná pro potencionální léčbu cholestatických chorob, zvláště v těhotenství, kdy by akumulace estrogenových glukuronidů snižovala sekreci do žluči (Utili et al., 1990).

V hepatocytech je UDC konjugován s glycinem a taurinem na glyoursodeoxycholát (GUDC) a taoursodeoxycholát (TUDC) (Paumgartner and Beuers, 2002). TUDC je také transportován pomocí MRP2 a stimuluje svůj vlastní transport. Mimoto MRP2 zprostředkovaný transport TUDC stimuluje také estrogenové glukuronidy (Gerk et al., 2007). TUDC je tedy zároveň modulatorem i substrátem MRP2 (Paumgartner and Beuers, 2002). V nízkých koncentracích ($\leq 100 \mu\text{M}$) žlučové soli UDC, TUDC a GUDC transportní aktivitu zvyšují, bohužel ve vyšších koncentracích ji snižují (Gerk et al., 2007). Současné výzkumy ukázaly, že UDC, TUDC a GUDC stimuluje také MRP2 zprostředkovaný transport β -estradiol 3-(D-glucuronidu) (E_23G) a β -estradiol 17-(β -D-glucuronidu) (E_217G) (Gerk et al., 2007).

Jak u lidí, tak u potkanů byly popsány přirozeně se vyskytující mutace v MRP2 genu (Konig et al., 2003). Některé z těchto mutací mají za následek nepřítomnost transportéru na kanalikulární membráně hepatocytů s následným rozvojem onemocnění označovaného u člověka jako Dubin-Johnsonův syndrom (Dubin et Johnson, 1954). Projevem tohoto onemocnění je hyperbilirubinémie způsobená snižující se schopností exkretovat bilirubinové glukuronidy (Maher et al., 2005), protože MRP2 hraje rozhodující úlohu v eliminaci těchto glukuronidů z hepatocytů do žluče (Kartenbeck et al., 1996).

7.3 Substráty a inhibitory MRP2

MRP2 má velké množství substrátů (Tab.3), včetně glutationových, glukuronidových a sulfátových konjugátů (Ortiz et al., 1999), které transportuje s velkou výkonností (Gerk and Vore, 2002). Kotransportem s glutationem moduluje MRP2 farmakokinetiku mnoha léčiv (Jedlitschky et al., 2006). Stejně jako MRP1 je MRP2 primárně transportérem organických aniontů (Evers et al., 2000), exportuje různé endogenní substráty, včetně eikosanoidů (prostaglandiny a leukotrieny), steroidních konjugátů (estrogen sulfáty a glukuronidy) a metabolických produktů (redukovány glutation, foláty, bilirubin a žlučové soli). Tyto substráty flexibilně zapojují MRP2 do homeostatických a cytoprotektivních funkcí, které jsou závislé na efluxu xenobiotik (Aye et al., 2007).

Konkrétně mezi steroidní substráty MRP2 patří metabolity estradiolu, včetně E₂17G a s nízkou afinitou E₂3G (Gerk et al., 2004). Předpokládá se, že MRP2 zprostředkovaný transport je jedním z hlavních mechanismů eliminace E₂17G v játrech (Morikawa et al., 2000). Aktivní MRP2 zprostředkovaný E₂17G transport stimuluje organické anionty indomethacin, furosemid, probenecid a některé konjugované žlučové kyseliny (Bodo et al., 2003). Z řady substrátů MRP2 pouze E₂17G a TUDC jsou schopné stimulovat svůj vlastní transport (Gerk et al., 2007). Ze steroidních konjugátů patří mezi potencionálními inhibitory transportu zprostředkovaného MRP2 estriol 16-(-D-glukuronid) a estradiol 3-sulfat 17-(-D-glukuronid) (Gerk et al., 2004).

Tím, že má MRP2 ochrannou funkci pro určité tkáně, je zřejmé, že může u svých substrátů, včetně klinicky významných léčiv, měnit terapeutický i toxikologický efekt absorpce a distribuce (Gerk and Vore, 2002).

Mezi významné lékové substráty MRP2 patří obecně rakovinová chemoterapeutika, urikosurika, antibiotika (Gerk and Vore, 2002), neutrální nebo bazická léčiva jako Vinca alkaloidy, etoposid a antracykliny (Schinkel and Jonker, 2003). Konkrétně zprostředkovává MRP2 exkreci pravastatinu, inhibitoru HMG-CoA reduktázy, kamptotecinu, metotrexátu a cis platiny (Schinkel and Jonker, 2003). Dále transportuje bromosulfophthalein, redukované foláty, irinotecan a jeho metabolit SN-38, ampicillin, ceftriaxon, temokaprilat, fluor-3- a p-aminohippurat (König et al., 1999b; Suzuki and Sugiyama, 1999; Kusuhara and Sugiyama, 2002), fenolsulfonftalein

(Itagaki et al., 2008), S-glutathionyl 2,4-dinitrobenzen (GS-DNP) a (S-glutathionyl-)sulfobromophthalein (König et al., 1999b; Evers et al., 2000). Substrátem MRP2 je i organický aniontový transportní inhibitor sulfinpyrazon (König et al., 1999b; Evers et al., 2000), který stimuluje MRP2 zprostředkovaný transport 2,4-dinitrophenyl-S-glutathionu (Evers et al., 1998, 2000).

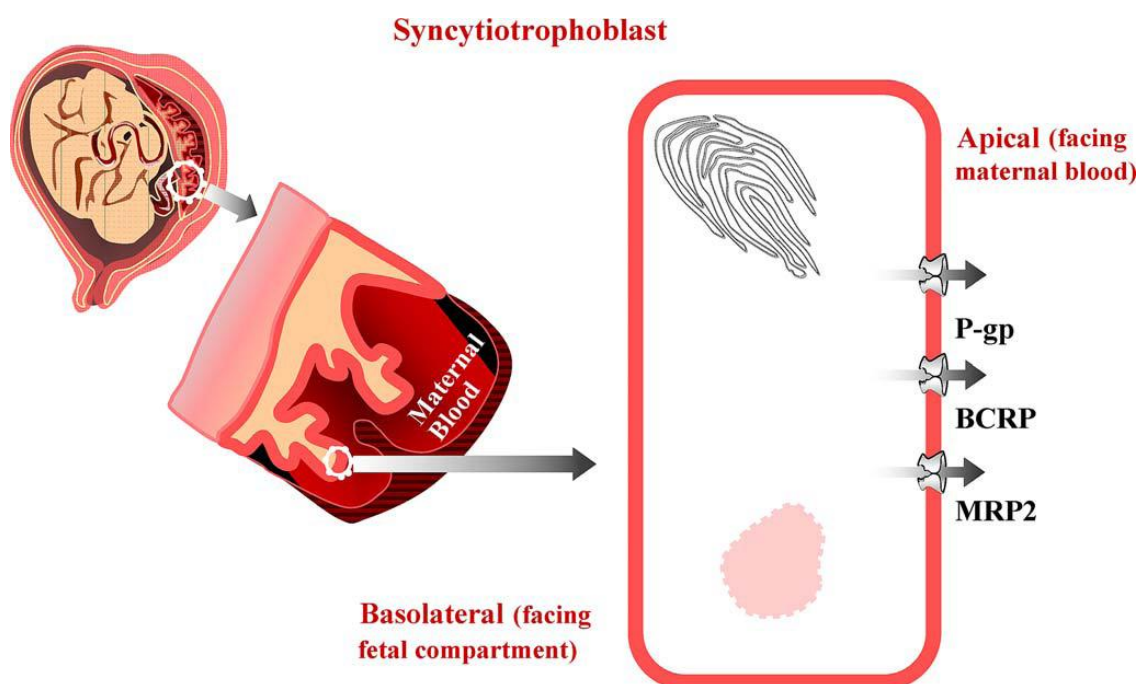
Mezi důležité inhibitory MRP2 patří leukotrien C₄ (LTC₄) a fenolftalein glukuronid (Büchler et al., 1996, van Aubel et al., 1998, Bakos et al., 2000). Benzbroman je inhibitorem jak pro MRP2, tak pro MRP1 (Bakos et al., 1998).

Tab.3 Přehled některých MRP2 substrátů

Substráty	Reference
redukovaný a oxidovaný glutation	Gerk and Vore, 2002
GUDC, TUDC, UDC	Gerk et al., 2007
E ₂ 17G, E ₂ 3G	Gerk et al., 2004
bromosulfophthalein, irinotecan a jeho metabolit SN-38, ampicillin	König et al., 1999a Suzuki and Sugiyama, 1999; Kusuhara and Sugiyama, 2002
antracykliny	Schinkel and Jonker, 2003
phenolsulfonphthalein	Itagaki et al., 2008
p-aminohippurat, S-glutathionyl 2,4-dinitrobenzen (GS-DNP), (S-glutathionyl-)sulfobromophthalein, glukuronidovaný SN-38, pravastatin, sulfinpyrazon	Schinkel and Jonker, 2003
vinblastin, vincristin rifampicin, methotrexat, cisplatina, ceftriaxon, grepafloxacin, saquinavir, rifampicin, ritonavir, indinavir, estradiol, octreotid, temocaprilat, furosemid, flavonoidy, těžké kovy, doxorubicin, epirubicin, etoposid, fenytoin	Převzato z Gedeon and Koren, 2006

7.4 Exprese MRP2 v placentě

Exprese MRP2 v placentě na začátku těhotenství je velmi nízká (Gratz et al., 2005) a ani zrání placenty nebylo doprovázeno signifikantním zvýšením exprese MRP2 (Pascolo et al., 2003). MRP2 je lokalizován na apikální membráně lidského syncytiotrofoblastu (Obr.9) (St-Pierre et al., 2004). Apikálně byla detekována mRNA *MRP2* také v placentární amniové membráně, což naznačuje, že by MRP2 mohl být odpovědný za transport komponent do amniové tekutiny (Aye et al., 2007)



Obr. 9 Schéma lokalizace MRP2 (multidrug resistance protein 2) a dalších efluxních transportérů P-gp (P-glykoprotein), BCRP (breast cancer resistance protein) na apikální membráně placentárního syncytiotrofoblastu (převzato z Mao, 2008).

V potkaní placentě byl Mrp2 detekován po léčbě obstrukční cholestázy u matky ursodeoxycholovou kyselinou. Je proto možné, že exprese placentárního Mrp2 se u tohoto onemocnění zvyšuje s ohledem na jeho ochrannou funkci, protože cholestáza je spojena se systematickou akumulací solutů pro plod toxických (St-Pierre et al., 2004).

7.5 Funkce MRP2 v placentě

MRP2 se podílí na ochraně plodu před exogenními substancemi a zároveň na eliminaci plodem produkovaných metabolitů (Keppler et al., 1996), ke kterým patří celá řada MRP2 substrátů (leukotrieny, konjugáty steroidů, žlučových solí a produktů oxidativního stresu) (St-Pierre et al., 2004).

MRP2 brání přestupu konjugovaných metabolitů endogenních toxinů (Madon et al., 2000; St-Pierre et al., 2000), včetně bilirubinových glukuronidů (Jedlitschky et al., 1997) a xenobiotik, včetně léčiv, z mateřské do plodové cirkulace. Směrem opačným, tj. z plodové do mateřské cirkulace, reguluje pasáž toxických odpadů plodu a jejich exkreci do mateřské žluči nebo moči. Tato funkce také naznačuje, že MRP2 je potencionálně významný pro regulaci uvolnění endothelinu 1 a cyklického peptidu v placentě, který je in vitro substrátem pro potkaní Mrp2 (Madon et al., 2000; St-Pierre et al., 2000).

Protože koncentrace MRP2 v posledních stádiích těhotenství vzrůstá, má plod lepší ochranu před jeho substráty. Zvyšující se exprese MRP2 doprovází také buněčnou diferenciaci. Tento fenomén má klinickou významnost v nastavení léčby během těhotenství (Gratz et al., 2005). Příkladem je léčba perinatální HIV infekce nenarozeného dítěte (Cooper et al., 2002). Inhibitory HIV proteázy jako saquinavir, ritonavir, a indinavir jsou charakterizovány jako substráty pro MRP2 (Gutmann et al., 1999; Huisman et al., 2002). Během posledních týdnů těhotenství nedošlo v plodové cirkulaci k dosažení terapeutických koncentrací podávaných antiretrovirových léčiv (Forestier et al., 2001; Marzolini et al., 2002). Tento jev lze vysvětlit vyšší expresí MRP2 v pozdějších stádiích těhotenství (Jonker et al., 2000).

8. MRP3 (ABCC3)

Gen *Mrp3*, který byl izolován z potkaních jater, se skládá z 1522 aminokyselin a vykazuje sekvence podobné s *Mrp1* a 2 (Ortiz et al., 1999). MRP3 je z 58% identický s MRP1 a nachází se také na basolaterální membráně polarizovaných buněk (Maher et al., 2005). MRP3 je typický transportér organických aniontů, ale na rozdíl od MRP1 a 2 preferuje jako substráty glukuronidy (Hirohashi et al., 1999). Glutathionové konjugáty transportuje MRP3 také, ale s menší afinitou (Hirohashi et al., 2000; Zeng et al., 2000).

8.1 Exprese MRP3 v organismu

MRP3 je přítomen v nadledvinkách, ledvinách, tkáních tlustého střeva, pankreatu, žlučníku a játrech. V ledvinách je MRP3 lokalizován na distálních stočených kanálcích a na vzestupné části Henleovy kličky (Scheffer et al., 2002a). Ve zdravých játrech se MRP3 nachází v nízké hladině na bazolaterální membráně hepatocytů a žlučového epitelu, dále také v epiteliálních buňkách intrahepatálních žlučových kanálků (König et al., 1999a). U myši i lidí je v játrech zaznamenána mírná exprese MRP3 (Kool et al., 1997; Cherrington et al., 2002), ale u potkanů ho je možno detekovat jen velmi ztěžka (Maher et al., 2005). Vyšší hladina exprese MRP3 byla detekována i v lidském hepatobuněčném karcinomu (Bodó et al., 2003).

Expresa MRP3 se markantně zvyšuje u potkanů při obstrukční cholestáze a u potkanů s defektním MRP2 (Hirohashi et al., 1998; Ogawa et al., 2000; Ortiz et al., 1999; Kuroda et al., 2004), stejně jako u pacientů s Dubin–Johnsonovým syndromem (König et al., 1999a) a v játrech pacientů s různými formami cholestázy (Scheffer et al., 2002a). Tato data naznačují, že při nefunkčním MRP2 by MRP3 mohl mít významnou funkci při jaterní a renální exkreci endogenních komponent a xenobiotik (Leslie et al., 2005).

8.2 Funkce MRP3 v organismu

Na základě bazolaterální lokalizace MRP3 v játrech a ve střevě (Rost et al., 2002^o; Scheffer et al., 2002a) lze odvodit jeho roli v těchto orgánech. Játra a střevo hrají klíčovou úlohu v enterohepatální žlučové cirkulaci žlučových kyselin a prostřednictvím biotransformace a následné exkrece endogenních a exogenních látek umožňují detoxifikaci organismu (Hirohashi et al., 2000).

MRP3 je schopen exkretovat organické anionty z hepatocytů do krve pro eventuální exkreci do moče (Maher et al., 2005), čímž hraje významnou roli v cirkulaci žluče a v ochraně žlučového řečiště a žlučových tkání před toxickými komponenty (Scheffer et al., 2002a). MRP3 transportuje žlučové soli cholát, taurocholát, glykocholát (Chu et al., 2004; Hirohashi et al., 1998; Hirohashi et al.; 2000, Zelcer et al., 2003a), glukuronidovaný hyocholát a hyodeoxycholát (Zelcer et al., 2006) a pomáhá je exkretovat z jater (Borst et al., 2007). Z exprese MRP3 ve střevě tedy vyplývá jeho možné zapojení do recyklace žlučových kyselin (Kruh et al., 2007b).

Přednostním transportem glukuronidů a konjugátů žlučových solí (Kool et al., 1999a; Hirohashi et al., 1999; Zelcer et al., 2001) může MRP3 vytvářet alternativní cestu pro jejich export z cholestatických hepatocytů (Belinsky et al., 2005). Mohl by tak chránit hepatocyty před jaterními metabolity a před xenobiotiky, které jsou transportovány přes sinusoidální membránu hepatocytů (Kruh et al., 2007b). Na druhou stranu bylo zjištěno, že MRP3 transportuje taurocholát pouze s nízkou afinitou (Zelcer et al., 2003a), a proto se předpokládá, že MRP3 chránit lidská játra během cholestázy nebude (Borst et al., 2007).

8.3 Substráty a inhibitory MRP3

Mezi endogenní substráty MRP3 patří leukotrien C₄ (LTC₄) a 17-beta-D-glukuronid (E₂17G) (Zeng et al., 2000; Zelcer et al., 2001). Transport E₂17G zprostředkovaný MRP3 inhibují indomethacin, furosemid, probenecid a některé konjugované žlučové kyseliny (Bodo et al., 2003).

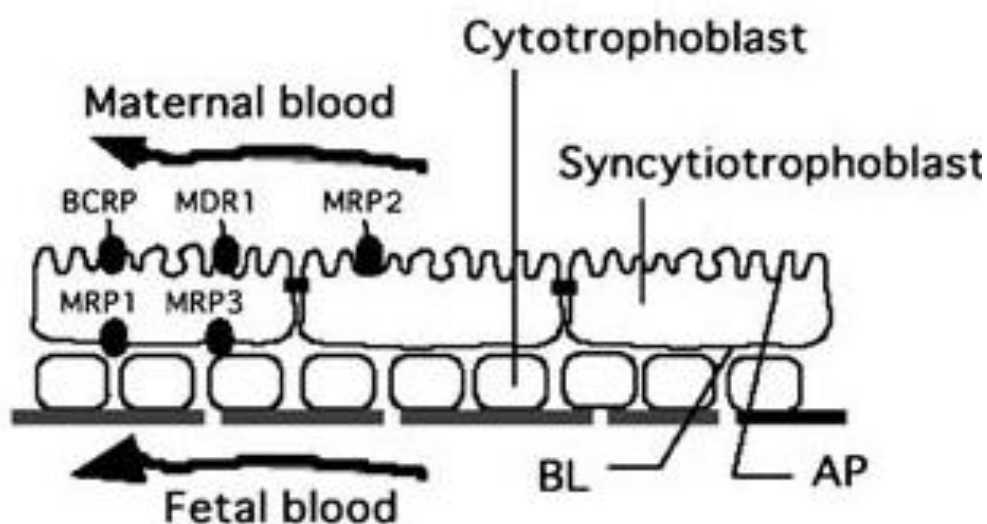
MRP3 substráty ze skupiny protirakovinových léčiv se částečně překrývají se substráty MRP1 a 2 (Tab.4) (Schinkel and Jonker, 2003). Mezi významné lékové substráty MRP3 patří například metotrexát (Belinsky et al., 2005), teniposid (Kool et al., 1999b) nebo doxorubicin (Young et al., 1999).

Tab.4 Přehled některých substrátů MRP3

Substráty	Reference
LTC ₄ , E ₂ 17G	Zeng et al., 2000; Zelcer et al., 2001
TUDC, GUDC, UDC	Chu et al., 2004; Hirohashi et al., 1998; Hirohashi et al., 2000; Zelcer et al., 2003a
cholát, glykocholát, taurocholát, glykodeoxycholát, glykochenodeoxycholát	Rius et al., 2006
metotrexát	Belinsky et al., 2005
etoposid a teniposid	Kool et al., 1999b
doxorubicin	Young et al., 1999

8.4 Exprese MRP3 v placentě

MRP3 je vysoce exprimován v celé placentě s výjimkou BeWo buněk. Již v prvním trimestru placentárního vývoje je MRP3 plně exprimován a s postupujícím těhotenstvím se jeho množství nezvyšuje. Ve zralé placentě je MRP3 maximálně exprimován v endoteliálních buňkách cév na apikální membráně syncytiotrofoblastu (Pascolo et al., 2003). V nízké hladině je MRP3 je přítomen také na basolaterální membráně syncytiotrofoblastu (Obr.6), kde exportuje substráty do sinusoidální krve. Dále byl také nalezen v endotelu velkých mateřských přítokových arterií a na epitelu endoplacentárního žloutkového vaku (St-Pierre et al., 2004).



Obr.6 Distribuce a buněčná lokalizace MRP3 a vybraných lékových transportérů v placentární bariéře (P-gp=MDR1, BL=bazální strana, AP=apikální strana) (převzato z Ito et al., 2005).

8.5 Funkce MRP3 v placentě

MRP3 exportuje v placentě množství sulfátových a glukuronidových konjugátů, s nízkou afinitou transportuje žlučové kyseliny, včetně dianionických sulfátových žlučových kyselin.

Výskyt MRP3 v endotelu velkých mateřských vyživovacích artérií odráží jeho mnohem širší roli v gestační tkáni. Tento protein tak buď hraje úlohu v omezení prostupu solutů z plodového do mateřského krevního oběhu - pokud je lokalizován abluminálně nebo se naopak může podílet na exkreci solutů do mateřské cirkulace - pokud je lokalizován luminálně (St-Pierre et al., 2004).

9. MRP4 (ABCC4)

Gen *MRP4* byl popsán v roce 1999 v lidských T-lymfocytárních liniích (Schuetz et al., 1999).

9.1 Exprese MRP4 v organismu

MRP4 je exprimován v žaludku a v ledvinách. V lidských ledvinách našli van Aubel a kol. MRP4 primárně na kartáčovém lemu apikální membrány proximálních tubulárních buněk. Dále se MRP4 vyskytuje v močovém měchýři (Schinkel and Jonker, 2003), kde je důležitý pro močový eflux cAMP (Lai and Tan, 2002). Jeho exprese byla nalezena také v žlučníku, mandli, v kosterních svalech, pankreatu (Kool et al., 1997), slezině, brzlíku, varlatech, vaječnicích, tenkém střevě a ve vyšší koncentraci také v prostatě (Lee et al., 1998). V prostatě byl MRP4 imunohistochemickou studií lokalizován na basolaterální membráně acinárních buněk, kde pumpuje toxiny ven ze stromatu a pomáhá tak chránit obsah prostatické tekutiny (Lee et al., 2000). V játrech je MRP4 za fyziologických podmínek exprimován v nízké hladině (Lai and Tan, 2002), ovšem při jaterním stresu dochází u myši a potkanů ke zvýšení jeho exprese (Denk et al., 2004; Aleksunes et al., 2005; Aleksunes et al., 2006).

V mozku je *Mrp4* exprimován na luminální straně endotelu kapilár, na bazolaterální membráně choroidového plexu a v astrocytech (Leggas et al., 2004; Nies et al., 2004). U myši, kterým *Mrp4* chyběl, docházelo v mozkomíšni tekutině a mozkových tkání k akumulaci topotecanu, z čehož lze usoudit na významnou funkci *Mrp4* v ochraně mozkových tkání před tímto a jinými potencionálními xenobiotiky (Leggas et al., 2004).

Zvláštností tohoto proteinu je na rozdíl od jiných MRP jeho oboustranná, tedy apikální i bazální, lokalizace v polarizovaných buňkách (Li et al., 2007). V prostatických epiteliálních buňkách, hepatocytech, urogenitálních tkáních a choroidových epiteliálních buňkách je MRP4 lokalizován basolaterálně, zatímco v mozkových kapilárách a ledvinových proximálních tubulech je lokalizován apikálně (van Aubel et al., 2002; Denk et al., 2004; Leggas et al., 2004; Lee et al., 2000; Rius et al., 2003).

9.2 Funkce MRP4 v organismu

MRP4 je schopen transportovat a exkretovat cyklické nukleotidy cAMP a cGMP (Wielinga et al., 2002; Belinsky et al., 2007). Ve srovnání s MRP5 má MRP4 vyšší afinitu pro cAMP. Například ve varlatech a vaječnících, kde cAMP a cGMP prostředkovávají intracelulární transport, ovlivňuje MRP4 regulaci a signalizaci procesů iniciovaných především efluxem cAMP (Lai and Tan, 2002).

V cévách hladkého svalstva pomáhá MRP4 opět kontrolovat hladiny intracelulárních cyklických nukleotidů. Proto mohou být fosfodiesterázové inhibitory, sildenafil a dipyridamol, používané k léčbě kardiovaskulárních chorob, potencionálními inhibitory MRP4 (Mitani et al., 2003).

MRP4 pravděpodobně do značné míry ovlivňuje intracelulární koncentraci žlučových kyselin. V játrech je totiž na sinusoidální membráně lidských hepatocytů významnou efluxní pumpou pro žlučové kyseliny, a to pumpou s vyšší afinitou než MRP3 (Rius et al., 2006). Žlučové soli taurocholát, cholát a glykocholát transportuje MRP4 v závislosti na glutationu. U jiných MRP4 substrátů nebyla tato závislost pozorována (Klokouzas et al., 2003; Reid et al., 2003a; Wielinga et al., 2003; Zelcer et al., 2003b).

Protože MRP4 zprostředkovává eflux prostanoidů a leukotrienů, mohl by být zapojený do extracelulární signalizace těchto mediátorů v mnoha fyziologických i zánětlivých procesech (Deeley et al., 2006). Bylo zjištěno, že MRP4 s vysokou afinitou transportuje prostaglandin E1 a E2, ostatní prostaglandiny funkci MRP4 inhibují (Reid, et al., 2003b).

MRP4 je opět schopen udělovat rezistenci protirakovinovým léčivům (Schinkel and Jonker, 2003). Na rozdíl od jiných MRP ovšem způsobuje rezistenci analogů nukleových bází jako je 6-mercaptopurin a 6-thioguanin, nukleotidových analogů jako je léčivo proti viru HIV 9-(2-phosphonylmethoxyethyl)adenin (PMEA) a nukleosidových analogů jako je ganciclovir (Lee et al., 2000; Schuetz et al., 1999; Adachi et al., 2002). Navíc uděluje MRP4 rezistenci i metotrexátu (Chen et al., 2002) a kaptotecinu (Tian et al., 2005).

9.3 Substráty a inhibitory MRP4

Mezi významné fyziologické substráty MRP4 patří steroidní sulfáty, žlučové kyseliny a prostaglandiny (Maher et al., 2005). Protože MRP4 transportuje steroidní sulfáty a glukuronidy s vysokou afinitou, mohl by být pravděpodobně tento transport významnější než MRP4 zprostředkovaný transport nukleotidů (Reid et al., 2003).

MRP4 jako lékový transportér má docela širokou substrátovou specifitu (Tab.5), která zahrnuje například antivirotika (adefovir, tenofovir, ganciclovir), antibiotika (cefalosporiny), kličková diuretika, thiazidy a cytotoxické látky (methotrexat, topotecan) (Li et al., 2007).

Protože se MRP4 vyskytuje na apikální membráně ledvinových proximálních tubulů, je renální exkrece významnou částí eliminace mnoha MRP4 substrátů. Současné studie ukazují, že MRP4 je zapojený do tubulární sekrece diuretik (hydrochlorothiazid a furosemid), antivirotik (adefovir a tenofovir) a cefalosporinů (ceftizoxim a cefazolin) (Ci et al., 2007; Hasegawa et al., 2007; Imaoka et al., 2007).

Mezi významné inhibitory MRP4 patří například indometacin, sulindak, losartan, quercetin, celecoxib, probenecid a již zmíněná léčiva dipyridamol a sildenafil (Russel et al., 2008).

Tab.5 Přehled některých substrátů MRP4

Substráty	Reference
cyklické nukleotidy cAMP a cGMP	Wielinga et al., 2002
žlučové kyseliny- taurocholát, cholát a glykocholát	Rius et al., 2003
dehydroepiandrosteron-3-sulfat, E ₂ 17G	Zelcer et al., 2003b
prostaglandiny E1 a E2	Reid, et al., 2003b
kyselina listová, leucovorin	Chen et al., 2002
ADP	Jedlitschky et al., 2004
uráty	van Aubel, et al., 2005
tenofovir	Ray et al., 2006
adefovir	Imaoka et al., 2007
ganciclovir, 6-mercaptopurin, 6-thioguanin, PMEA,	Lee et al., 2000, Schuetz et al., 1999, Adachi et al., 2002.
ceftizoxim, cefazolin, cefotaxim	Ci et al., 2007
cefmetazol	Uchida et al.,2007
hydrochlorothiazid, furosemid	Hasegawa et al.,2007
topotecan	Leggas et al.,2004
methotrexat	van Aubel et al., 2002
edaravon glukuronid	Mizuno et al, 2007
olmesartan	Yamada et al., 2007

10. MRP5 (ABCC5)

10.1 Exprese MRP5 v organismu

U lidí je MRP5 široce exprimován v mnoha tkáních. Nejvyšší exprese byla nalezena v mozku a kosterním svalstvu (Maher et al., 2005). V mozku je MRP5 lokalizován v astrocytech a pyramidálních neuronech a stejně jako u transportérů MRP1 a MRP4 na apikální straně endoteliálních buněk kapilár (Hirrlinger et al., 2002; Nies et al., 2004). Naproti tomu u polarizovaných epiteliálních buněk byl MRP5 nalezen na bazolaterální membráně (Wijnholds et al., 2000a; Zhang et al., 2004).

MRP5 je lokalizován také v buňkách hladkých svalů a endoteliálních buňkách cév v urogenitálním systému a v srdci (Meyer Zu Schwabedissen et al., 2005). Konkrétně byl tento protein nalezen v buňkách hladkých svalů corpus cavernosum, močovodu, močové trubici, močovém měchýři (Nies et al., 2002) a v erytrocytárních membránách (Maher et al., 2005).

10.2 Funkce MRP5 v organismu

MRP5 stejně jako MRP4 transportuje cyklické nukleotidy cAMP a cGMP (Wielinga et al., 2002), uděluje resistenci nukleovým bazím a nukleosidovým analogům, které se užívají v protirakovinové a protivirové terapii (Meyer Zu Schwabedissen et al., 2005) a je zapojen do sekrece prostaglandinů (Kanai et al., 1995).

Bylo zjištěno, že MRP5 je lokalizován v srdečních myocytech, kde dochází ke zvýšení jeho exprese při ischemické myopatii. Tento fenomén souvisí s MRP5 zprostředkovaným transportem 3',5'-cyklického GMP, protože cGMP má srdci velmi významnou funkci (Dazert et al., 2003).

10.3 Substráty a inhibitory MRP5

MRP5 může jako transportér organických aniontů ovlivňovat distribuci svých substrátů, včetně celé řady protirakovinových léčiv (Meyer Zu Schwabedissen et al., 2005). Jako GS-X pumpa například transportuje S-(2,4-dinitrophenyl)glutathion (Wijnholds et al., 2000a).

Významnými inhibitory MRP5 jsou látky, které obecně transport organických aniontů inhibují (např. sulfapyrazon) (Wijnholds et al., 2000a). MRP5 transport je inhibován také pomocí probenecidu a ještě efektivněji fosfodiesterázovými inhibitory trequensinem a sildenafilem (Maher et al., 2005).

10.4 Exprese MRP5 v placentě

Exprese MRP5 závisí na gestačním věku a různých procesech během diferenciací (Meyer Zu Schwabedissen et al., 2005). Například v izolovaných trofoblastech se exprese MRP5 zvyšovala paralelně se zvyšující se produkcí lidského choriového gonadotropinu (Meyer Zu Schwabedissen et al., 2005).

mRNA *MRP5* byla detekována v placentě i v BeWo buňkách, ale bylo zjištěno, že je velmi citlivá k růstovým podmínkám a její exprese se dramaticky zvyšuje v polarizovaných BeWo buňkách (Pascolo et al., 2003). Vyšší exprese MRP5 byla nalezena v počátečních stádiích těhotenství (v placentě 1. a 2. trimestru). Ve zralé placentě je MRP5 exprimován na apikální i na bazální membráně syncytiotrofoblastu, dále byl detekován ve vezikulech bazálních membrán a v menším množství i ve vezikulech apikálních membrán. Výskyt MRP5 byl identifikován také okolo plodových cév, na apikální i na bazální membráně amniového epitelu, chyběl naopak v chorionu a deciduu (Aye et al., 2007).

10.5 Funkce MRP5 v placentě

Jako lékový transportér má MRP5 vliv na uspořádání xenobiotik, včetně léčiv, v amniové tekutině (Aye et al., 2007).

MRP5 má díky transportu nukleotidů pravděpodobně významnou signální úlohu při vývoji placenty (Meyer Zu Schwabedissen et al., 2005), je zapojený do modulace signálních procesů, které využívají cAMP nebo cGMP jako druhé posly (Aye et al., 2007). Během těhotenství probíhá cAMP a cGMP exkrece do močových výstupů, při níž je cGMP exkretován s vyšší intenzitou než cAMP. Celulární eflux těchto cyklických nukleotidů zprostředkovaný MRP5 má sloužit jako alternativní mechanismus v kontrole hladin intracelulárních cyklických nukleotidů a k správnému stanovení metabolické degradace fosfodiesterázou. cGMP zvyšuje diferenciaci cytotrofoblastu, čímž může ovlivňovat expresi MRP5 (Meyer Zu Schwabedissen et al., 2005). V rané placentě exprese MRP5 zabraňuje například přílišnému hromadění cGMP. Potřebnost tohoto proteinu byla prokázána i v polarizovaných BeWo buňkách, kde dochází k transkripční a posttranskripční regulaci MRP5 a k jeho efektivní translaci (Pascolo et al., 2003).

cGMP hraje významnou roli také v kontrole fetoplacentární tonu cév při snižujícím se tlaku plodové krve. cGMP jako intracelulární posel oxidu dusnatého (NO) reguluje placentární angiogenezi. Rapidní vývoj plodu a s tím související vzrůstající metabolický požadavek v pozdějších stádiích těhotenství je ovlivňován silným zvýšením toku krve ve fetoplacentární oblasti. Protože v placentě chybí nekoronární regulace, mají lokálně produkované faktory životně důležitou roli. Na NO závislá vazodilatace je tedy spojená se zvyšujícím se množstvím cGMP a MRP5 může následně přispívat ke snížení vysoké hladiny cGMP (Meyer Zu Schwabedissen et al., 2005).

11. MRP6 (ABCC6)

MRP6 je antipatický aniontový transportér (Madon et al., 2000), který byl objevený v roce 1998 (Kool et al., 1999a). Po funkční stránce je MRP6 velmi odlišný od ostatních MRP transportérů a má jen nízkou afinitu pro jejich standardní substráty (Madon et al., 2000).

11.1 Exprese v MRP6 organismu

U myši je Mrp6 v nejvyšší hladině exprimován v játrech, v menší míře se nachází v proximálních částech střeva (Maher et al., 2005). U lidí a potkanů je vysoká exprese Mrp6 v játrech, ve střevě a navíc i v ledvinách (Kool et al., 1999a; Madon et al., 2000). V játrech se Mrp6 nachází na basolaterálním rozhraní hepatocytů, v ledvinách na basolaterální membráně proximálních tubulů (Belinsky et al., 2002) a ve střevě byl nalezen v lidském jejunu (Taipalensuu et al., 2001).

V nízkých hladinách se MRP6 vyskytuje i v dalších orgánech, jako je pokožka, placenta (Bergen et al. 2000), jícen, duodenum, pankreas, kosterní svaly, slinná žláza, vaječníky, žaludek a plíce (Kool et al., 1999a).

MRP6 je exprimován také v konkrétních epiteliálních buňkách, jako jsou acinární buňky pankreatu, střevní mukozální buňky a folikulární epiteliální buňky štítné žlázy. Jeho výskyt byl zaznamenán v enteroendokrinních G buňkách (gastrin sekretujících buňkách) žaludku (Beck et al., 2005), endoteliálních buňkách mozkových mikrocév (Zhang et al., 2000), v plicích alveolárních makrofázích a v lymfocytech lymfatických uzlin (Beck et al., 2005).

Pseudoxanthoma elasticum je autosomálně recesivní onemocnění zasahující pokožku, oči a kardiovaskulární systém, způsobené mutací v genu MRP6. Dochází při něm k akumulaci elastických vláken, což se projevuje progresivní kalcifikací v postižených tkáních (Jiang et al., 2006). MRP6 je při této chorobě v normální hladině exprimován v játrech a ledvinách (Scheffer et al., 2002c), ale v zasažených tkáních pokožce, očích a srdci byl nalezen jen ve velmi nízkých hladinách (Jiang et al., 2006).

11.2 Funkce MRP6 v organismu

Fyziologické substráty MRP6 nejsou v současné době ještě zcela známe, ale z jeho různorodého výskytu můžeme usuzovat na četné funkce MRP6 v jednotlivých tkáních (Beck et al., 2005). Protože byl MRP6 například detekován v mikrofázích a jiných buňkách lidského imunitního systému, lze uvažovat o jeho roli při zánětlivých procesech. Z výskytu v mozku můžeme předpokládat, že MRP6 by mohl být ABC transportérem, který je schopný efluxu glutationových konjugátů z neuronů (Beck et al., 2005).

Podle současných výzkumů je evidentní, že MRP6 je schopný transportovat glutationové konjugáty mnoha substrátů (Belinsky et al., 2002; Iliás et al., 2002). Příkladem mohou být například LTC₄, dinitrophenol nebo N-ethylmaleimid (Belinsky et al., 2002; Ilias et al., 2002). Ovšem transport glukuronátových konjugátů nebo cyklických nukleotidů už nezprostředkovává.

MRP6 má dostatečnou kapacitu pro transportování lipofilních aniontů a může tedy fungovat jako léková efluxní pumpa, která je schopná udělovat rezistenci určitým protirakovinovým agens, jako je například cisplatina (Belinsky et al., 2002).

12. MRP7 (ABCC10)

MRP7 je antipatický aniontový MRP transportér (Hopper et al., 2001), který se strukturou svých aminokyselin výrazněji odlišuje od jiných známých MRP transportérů (Hopper et al., 2001). Myši bez MRP7 (vytvořené při homologických rekombinacích) byly fertily a zdá se i zdravé, z čehož můžeme usoudit, že tento protein není pro život nepostradatelný (Kruh et al., 2007a).

12.1 Exprese MRP7 v organismu

U lidí je exprese MRP7 největší ve varlatech a průměrná v pokožce (Hopper et al., 2001). Kromě varlat a pokožky jsou MRP7 transkripty exprimovány v žaludku, slezině, tlustém střevě, ledvinách, srdci a mozku. Jiné studie popisují vysokou expresi transkriptů MRP7 také v pankreatu, játrech, placentě, vaječnicích, lymfatických uzlinách a leukocytech. Ohledně nádorových tkání byl MRP7 detekován v karcinomu jater a prostaty (Kruh et al., 2007a).

12.2 Funkce MRP7 v organismu

Fyziologická funkce MRP7 nebyla zatím určena. Avšak zajímavé objevy, které se vztahují k MRP7, se týkají jeho pravděpodobné schopnosti potlačit funkci přirozených zabíječů, tzv. NK buněk, které zprostředkovávají buněčnou lýzu buněk (Kruh et al., 2007a). MRP7 je pravděpodobně také zapojený do regulace iontových kanálů (Hopper et al., 2001; Tammur et al., 2001).

12.3 Substráty MRP7

Ukázalo se, že substrátová selektivita MRP7 je relativně limitovaná, přinejmenším u těch typů látek, které jsou používány k pokusům při studiu členů MRP

rodiny (Kruh et al., 2007a). MRP7 není například schopen zprostředkovávat transport nukleotidů, metotrexátu nebo žlučových kyselin (Maher et al., 2005). Ovšem na druhou stranu mezi fyziologické substráty MRP7 patří také leukotrieny a 17beta-estradiol 17beta-D-glukuronid (E₂17G) (Hopper et al., 2001; Chen et al., 2003), který umožňuje MRP7 transportéru se určitým způsobem zapojit do detoxifikační fáze III (fáze buněčné exkrece). S expresí MRP7 je také spojený na MgATP závislý transport E₂17G (Chen et al., 2003).

MRP7 jako lipofilní aniontový transportér má schopnost udílet rezistenci některým chemoterapeutikům (Kruh et al., 2007a). Podle současných výzkumů způsobuje MRP7 rezistenci protirakovinových léčiv, konkrétně taxanů (docetaxel a paclitaxel), Vinca alkaloidů (vincristin a vinblastin) a antracyclinů (doxorubicin) (Hopper-Borge et al., 2004).

13. MRP8 (ABCC11)

13.1 Exprese MRP8 v organismu

Exprese lidské mRNA *MRP8* je s výjimkou ledvin, sleziny a tlustého střeva docela rozsáhlá (Bera et al.; 2001; Taniguchi et al., 1996; Yabuuchi et al., 2001).

13.2 Funkce MRP8 v organismu

MRP8 má pravděpodobně jako „krátké“ MRP docela širokou substrátovou specifitu. Bylo zjištěno, že jeho exprese stimuluje na ATP závislý výchyt řady fyziologických lipofilních aniontů. MRP8 je schopen transportovat glutationové konjugáty LTC₄ a dinitrophenolu, steroidní sulfáty – dehydroepiandrosteron-3-sulfát (DHEAS) a estron-3-sulfát, glukuronidové konjugáty – E₂17G a monoanionické žlučové kyseliny glycocholát a taurocholát (Chen et al., 2005).

MRP8 transportuje i cyklické nukleotidy (Jedlitschky et al., 2000; Wielinga et al., 2003; Chen et al., 2005; Guo et al., 2003), stejně jako MRP5 protein, kterému je MRP8 velmi podobný (Kruh et al., 2007a). Protože je MRP8 schopný efluxu cAMP a cGMP, funguje obecně jako rezistenční faktor pro purinové a pyrimidinové nukleotidové analogy. Pokusy in vitro dokázaly, že je MRP8 schopný udělovat rezistenci fluoropyrimidinům, a to při zprostředkovávání na MgATP závislém transportu 5'-fluoro-2'-deoxyuridin monofosfátu, což je cytotoxický intracelulární metabolit (Guo et al., 2003).

MRP8 se tedy může podílet na fyziologických procesech, v kterých mají určitou funkci nejen žlučové kyseliny, konjugované steroidy, ale i cyklické nukleotidy (Chen et al., 2005).

13.3 Exprese MRP8 v placentě

Během 1. a 2. trimestru těhotenství byla vysoká a synchronní exprese MRP8 detekována v cytotrofoblastu (Langhansovy buňky), endoteliálních buňkách a placentárních tkáňových makrofázích (Hofbauerovy buňky) v plodových kapilárách. Ve vysoké hladině byl v placentě prvních dvou trimestrů MRP8 exprimován také v periferních monocytech mateřské oblasti. S pokračujícím těhotenstvím se zde exprese MRP8 snižovala. U zralé placenty byla již detekována nízká exprese MRP8, a to v myelomonocytárních liniích plodových cév (Sato et al.,1999).

14. MRP9 (ABCC12)

MRP9 je dosud posledním známým členem MRP rodiny. Lokalizací MRP9 na lidském chromozomu 16q12.1 vedle MRP8, což pravděpodobně vyplývá z nedávné duplikace (Ono et al., 2007), lze vysvětlit jeho 47% identičnost s MRP8 (Kruh et al., 2007a).

14.1 Exprese MRP9 v organismu

RNA *MRP9* byla detekována v mnoha tkáních a buněčných liniích různých nádorů (Ono et al., 2007). Protein *Mrp9* je exprimován v myších a lidských varlatech, jeho exprese u potkanů není známá. Ve varlatech je u myší jeho exprese vysoká v semenotvorných kanálcích (Shimizu et al., 2003), v detekovatelném množství se *Mrp9* vyskytuje i v zárodečných buňkách a spermatu (Ono et al., 2007). Kromě varlat byla vysoká exprese MRP9 zaznamenaná i v lidské prsní tkáni (Bera et al., 2002).

14.2 Funkce MRP9 v organismu

Přesná úloha MRP9 zatím není známa (Maher et al., 2005). Možnou funkcí MRP9 s ohledem na jeho výskyt ve varlatech by mohla být role v pozdější fázi meiotické profáze při vývoji spermatid a při správné funkci spermii (Ono et al., 2007).

S určitou pravděpodobností by MRP9 mohl být použitelným terčem pro imunoterapii rakoviny prsu, protože neobvyklá topologie dvou variant MRP9 dává podnět ke spekulacím, že by tento protein mohl mít jinou funkci než ostatní členové MRP rodiny (Bera et al., 2002).

U druhé poloviny MRP rodiny transportních proteinů, to znamená MRP5, MRP6, MRP7 a MRP8, bylo doposud popsáno jen několik substrátů, které jsou charakteristické převážně i pro ostatní MRP. Pro MRP9 nebyly zatím charakterizovány žádné substráty (Tab.6).

Tab.6 Přehled některých substrátů MRP5-8

MRP protein	Substráty	Reference
MRP5	cyklické nukleotidy cAMP a cGMP	Wielinga et al., 2002
	PMEA, purinové analogy protirakovinových léčiv	Wijnholds et al., 2000a
	cisplatina	Belinsky et al., 2002
MRP6	LTC ₄ , dinitrophenol a N-ethylmaleimid	Belinsky et al., 2002; Iliás et al., 2002
MRP7	leukotrieny, E ₂ 17G	Hopper et al., 2001; Chen et al., 2003
	protirakovinová léčiva-Vinca alkaloidy, taxany, anthracycliny	Hopper-Borge et al., 2004
MRP8	cyklické nukleotidy	Jedlitschky et al., 2000; Wielinga et al., 2003; Chen et al., 2005; Guo et al., 2003
	LTC ₄ , E ₂ 17G, žlučové kyseliny-glycocholát a taurocholát, dinitrophenol, DHEAS, estron-3-sulfát	Chen et al., 2005
MRP9	?	

15. ZÁVĚR

Podle současných výzkumů obsahuje MRP rodina 9 transportních proteinů, které se vyskytují v mnoha tkáních, včetně placenty. V placentě jsou konkrétně exprimovány proteiny MRP1, MRP2, MRP3, MRP5 a MRP8. Ostatní MRP transportéry, to znamená MRP4, MRP6, MRP7 a MRP9, nebyly v placentě nalezeny. Subcelulárně je v placentě na apikální membráně syncytiotrofoblastu lokalizován MRP2 a na bazolaterální membráně MRP1 a MRP3.

Nejpodrobněji byla studována funkce MRP1 a MRP2. Oba proteiny vykonávají v placentě transportní funkce podobně jako ve většině tkání organismu. To znamená, že transportují celou řadu endogenních a exogenních substrátů a exkretují je do plodové nebo mateřské cirkulace. MRP1 je zapojený do některých specifických placentárních procesů, MRP2 hraje s největší pravděpodobností důležitou úlohu v ochraně plodu v pozdějších stádiích těhotenství. MRP3 má pravděpodobně důležitou roli především v mateřských arteriích. Protože substráty MRP5 jsou cyklické nukleotidy, má MRP5 významnou úlohu v intracelulárních signálních procesech, které jsou ovlivňovány cAMP a cGMP. Funkce MRP8 v placentě zatím není známa.

Úplné popsání funkcí jednotlivých MRP má před sebou ještě dlouhou cestu. Ovšem dokonalé porozumění jejich transportní roli v placentě je nezbytné pro možnost uplatnění v terapii. Budeme-li znát přesnou úlohu jednotlivých MRP proteinů v placentě, plodových a mateřských tkáních, bude možné jejich využití pro cílený průnik léčiv přes placentu nebo zabránění prostupu nežádoucích teratogenů k plodu.

16.ABSTRAKT/ABSTRACT

ABSTRAKT

V současné době zahrnují MRP membránové proteiny, které patří do rodiny ABC transportérů, 9 členů. MRP transportní proteiny jsou exprimovány v různých tkáních organismu, včetně placenty. Hlavní rolí MRP proteinů je transport mnoha endogenních a exogenních látek, včetně léčiv, přes buněčnou membránu. V této práci jsou shrnuty aktuální informace o expresi a funkci MRP transportérů v placentě a v ostatních tkáních v organismu. Bylo zjištěno, že v placentě je dosud popsáno jen 5 MRP transportérů, a to MRP1, MRP2, MRP3, MRP5 a MRP8. Exprese všech těchto proteinů je v průběhu těhotenství variabilní. MRP transportéry pomáhají chránit plod před potenciálně toxickými látkami, řadě látek ale naopak přestup přes placentu usnadňují. Některé MRP mají v placentě specifické fyziologické funkce. MRP1 například ovlivňuje apoptózu, MRP5 se v plodových cévách podílí na vazodilataci zprostředkované oxidem dusnatým.

ABSTRACT

The MRP membrane proteins, which belong to the ABC transporter family, comprise currently 9 members. The MRP transport proteins are expressed in various tissues of the organism, including placenta. The major physiological role of the multidrug transporters is the transport of many endogenous and exogenous compounds, including drugs, across the cell membrane. This thesis summarizes up to date information concerning expression and function MRP transporters in placenta and in other tissues in organism. Only five MRP transporters have been detected in placenta, namely MRP1, MRP2, MRP3, MRP5 and MRP8. Expression of all these proteins in placenta changes with progress of the pregnancy. MRP transporters help to protect fetus from potentially toxic substances, on the other hand some of them can facilitate the passage of substances across placenta. Some MRPs possess specific physiological functions in placenta. For example, MRP1 influences apoptosis, MRP5 participates in NO-dependent vasodilatation in fetal vessels.

17. SEZNAM LITERATURY

- Adachi M, Sampath J, Lan LB, Sun D, Hargrove P, Flatley R, Tatum A, Edwards MZ, Wezeman M, Matherly L, Drake R, Schuetz J. Expression of MRP4 confers resistance to ganciclovir and compromises bystander cell killing. *J Biol Chem*. 2002 Oct 11;277(41):38998-9004. Epub 2002 Jun 24.
- Albrecht C, Soumian S, Tetlow N, Patel P, Sullivan MH, Lakasing L, Nicolaides K, Williamson C. Placental ABCA1 Expression is Reduced in Primary Antiphospholipid Syndrome Compared to Pre-eclampsia and Controls. *Placenta*. 2006 Nov 16.
- Aleksunes LM, Slitt AM, Cherrington NJ, Thibodeau MS, Klaassen CD, Manautou JE. Differential expression of mouse hepatic transporter genes in response to acetaminophen and carbon tetrachloride. *Toxicol Sci*. 2005 Jan;83(1):44-52. Epub 2004 Oct 20.
- Aleksunes LM, Scheffer GL, Jakowski AB, Pruijboom-Brees IM, Manautou JE. Coordinated expression of multidrug resistance-associated proteins (Mrps) in mouse liver during toxicant-induced injury. *Toxicol Sci*. 2006 Feb;89(2):370-9. Epub 2005 Sep 21.
- Ambudkar SV, Dey S, Hrycyna CA, Ramachandra M, Pastan I, Gottesman MM. Biochemical, cellular, and pharmacological aspects of the multidrug transporter. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 1999;39:361-98. Review.
- Atkinson DE, Greenwood SL, Sibley CP, Glazier JD, Fairbairn LJ. Role of MDR1 and MRP1 in trophoblast cells, elucidated using retroviral gene transfer. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2003 Sep;285(3):C584-91. Epub 2003 Apr 30.
- Aye IL, Paxton JW, Evseenko DA, Keelan JA. Expression, localisation and activity of ATP binding cassette (ABC) family of drug transporters in human amnion membranes. *Placenta*. 2007 Aug-Sep;28(8-9):868-77. Epub 2007 May 7.
- Azzaroli F, Mennone A, Feletti V, Simoni P, Baglivo E, Montagnani M, Rizzo N, Pelusi G, DE Aloisio D, Lodato F, Festi D, Colecchia A, Roda E, Boyer JL, Mazzella G. Clinical trial: modulation of human placental multidrug resistance proteins in cholestasis of pregnancy by ursodeoxycholic acid. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007 Oct 15;26(8):1139-46.
- Bakos E, Evers R, Szakács G, Tusnády GE, Welker E, Szabó K, de Haas M, van Deemter L, Borst P, Váradi A, Sarkadi B. Functional multidrug resistance protein (MRP1) lacking the N-terminal transmembrane domain. *J Biol Chem*. 1998 Nov 27;273(48):32167-75.
- Bakos E, Evers R, Sinkó E, Váradi A, Borst P, Sarkadi B. Interactions of the human multidrug resistance proteins MRP1 and MRP2 with organic anions. *Mol Pharmacol*. 2000 Apr;57(4):760-8.
- Barnouin K, Leier I, Jedlitschky G, Pourtier-Manzanedo A, König J, Lehmann WD, Keppler D. Multidrug resistance protein-mediated transport of chlorambucil and melphalan conjugated to glutathione. *Br J Cancer*. 1998;77(2):201-9.
- Beck K, Hayashi K, Dang K, Hayashi M, Boyd CD. Analysis of ABCC6 (MRP6) in normal human tissues. *Histochem Cell Biol*. 2005 Jun;123(4-5):517-28. Epub 2005 May 12.
- Belinsky MG, Chen ZS, Shchaveleva I, Zeng H, Kruh GD. Characterization of the drug resistance and transport properties of multidrug resistance protein 6 (MRP6, ABCC6). *Cancer Res*. 2002 Nov 1;62(21):6172-7.
- Belinsky MG, Dawson PA, Shchaveleva I, Bain LJ, Wang R, Ling V, Chen ZS, Grinberg A, Westphal H, Klein-Szanto A, Lerro A, Kruh GD. Analysis of the in vivo functions of Mrp3. *Mol Pharmacol*. 2005 Jul;68(1):160-8.
- Belinsky MG, Guo P, Lee K, Zhou F, Kotova E, Grinberg A, Westphal H, Shchaveleva I, Klein-Szanto A, Gallo JM, Kruh GD. Multidrug resistance protein 4 protects bone marrow, thymus, spleen, and intestine from nucleotide analogue-induced damage. *Cancer Res*. 2007 Jan 1;67(1):262-8.
- Bera TK, Lee S, Salvatore G, Lee B, Pastan I. MRP8, a new member of ABC transporter superfamily, identified by EST database mining and gene prediction program, is highly expressed in breast cancer. *Mol Med*. 2001 Aug;7(8):509-16.
- Bera TK, Iavarone C, Kumar V, Lee S, Lee B, Pastan I. MRP9, an unusual truncated member of the ABC transporter superfamily, is highly expressed in breast cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002 May 14;99(10):6997-7002.
- Bergen AA, Plomp AS, Schuurman EJ, Terry S, Breuning M, Dauwerse H, Swart J, Kool M, van Soest S, Baas F, ten Brink JB, de Jong PT. Mutations in ABCC6 cause pseudo-xanthoma elasticum. *Nat Genet*. 2000 Jun;25(2):228-31.
- Bodo A, Bakos E, Szeri F, Váradi A, Sarkadi B. Differential modulation of the human liver conjugate transporters MRP2 and MRP3 by bile acids and organic anions. *J Biol Chem*. 2003 Jun 27;278(26):23529-37. Epub 2003 Apr 19

- Borst P, Evers R, Kool M, Wijnholds J. The multidrug resistance protein family. *Biochim Biophys Acta*. 1999 Dec 6;1461(2):347-57.
- Borst P, Evers R, Kool M, Wijnholds J. A family of drug transporters: the multidrug resistance-associated proteins. *J Natl Cancer Inst*. 2000 Aug 16;92(16):1295-302. Review.
- Borst P, de Wolf C, van de Wetering K. Multidrug resistance-associated proteins 3, 4, and 5. *Pflugers Arch*. 2007 Feb;453(5):661-73. Epub 2006 Apr 4. Review.
- Bréchet JM, Hurbain I, Fajac A, Daty N, Bernaudin JF. Different pattern of MRP localization in ciliated and basal cells from human bronchial epithelium. *J Histochem Cytochem*. 1998 Apr;46(4):513-7.
- Büchler M, König J, Brom M, Kartenbeck J, Spring H, Horie T, Keppler D. cDNA cloning of the hepatocyte canalicular isoform of the multidrug resistance protein, cMrp, reveals a novel conjugate export pump deficient in hyperbilirubinemic mutant rats. *J Biol Chem*. 1996 Jun 21;271(25):15091-8.
- Ceckova-Novotná. *Expres, lokalizace a funkce lékových transportérů P-glykoproteinu a BCRP v placentě*. 2005, Disertační práce.
- Ceckova M, Libra A, Pavek P, Nachtigal P, Brabec M, Fuchs R, Staud F. Expression and functional activity of breast cancer resistance protein (BCRP, ABCG2) transporter in the human choriocarcinoma cell line BeWo. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2006 Jan-Feb;33(1-2):58-65.
- Ceckova-Novotna M, Pavek P, Staud F. P-glycoprotein in the placenta: expression, localization, regulation and function. *Reprod Toxicol*. 2006 Oct;22(3):400-10. Epub 2006 Mar 24. Review.
- Chen ZS, Lee K, Walther S, Raftogianis RB, Kuwano M, Zeng H, Kruh GD. Analysis of methotrexate and folate transport by multidrug resistance protein 4 (ABCC4): MRP4 is a component of the methotrexate efflux system. *Cancer Res*. 2002 Jun 1;62(11):3144-50.
- Chen ZS, Hopper-Borge E, Belinsky MG, Shchavezleva I, Kotova E, Kruh GD. Characterization of the transport properties of human multidrug resistance protein 7 (MRP7, ABCC10). *Mol Pharmacol*. 2003 Feb;63(2):351-8.
- Chen ZS, Guo Y, Belinsky MG, Kotova E, Kruh GD. Transport of bile acids, sulfated steroids, estradiol 17-beta-D-glucuronide, and leukotriene C4 by human multidrug resistance protein 8 (ABCC11). *Mol Pharmacol*. 2005 Feb;67(2):545-57. Epub 2004 Nov 10.
- Cherrington NJ, Hartley DP, Li N, Johnson DR, Klaassen CD. Organ distribution of multidrug resistance proteins 1, 2, and 3 (Mrp1, 2, and 3) mRNA and hepatic induction of Mrp3 by constitutive androstane receptor activators in rats. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002 Jan;300(1):97-104.
- Chu XY, Huskey SE, Braun MP, Sarkadi B, Evans DC, Evers R. Transport of ethinylestradiol glucuronide and ethinylestradiol sulfate by the multidrug resistance proteins MRP1, MRP2, and MRP3. *J Pharmacol Exp Ther*. 2004 Apr;309(1):156-64. Epub 2004 Jan 13.
- Ci L, Kusuhara H, Adachi M, Schuetz JD, Takeuchi K, Sugiyama Y. Involvement of MRP4 (ABCC4) in the luminal efflux of ceftizoxime and cefazolin in the kidney. *Mol Pharmacol*. 2007 Jun;71(6):1591-7. Epub 2007 Mar 7.
- Cole SP, Bhardwaj G, Gerlach JH, Mackie JE, Grant CE, Almquist KC, Stewart AJ, Kurz EU, Duncan AM, Deeley RG. Overexpression of a transporter gene in a multidrug-resistant human lung cancer cell line. *Science*. 1992 Dec 4;258(5088):1650-4. Erratum in: *Science*. 1993 May 14;260(5110):879.
- Cole SP, Sparks KE, Fraser K, Loe DW, Grant CE, Wilson GM, Deeley RG. Pharmacological characterization of multidrug resistant MRP-transfected human tumor cells. *Cancer Res*. 1994 Nov 15;54(22):5902-10.
- Collier AC, Ganley NA, Tingle MD, Blumenstein M, Marvin KW, Paxton JW, Mitchell MD, Keelan JA. UDP-glucuronosyltransferase activity, expression and cellular localization in human placenta at term. *Biochem Pharmacol*. 2002 Feb 1;63(3):409-19.
- Cooper ER, Charurat M, Mofenson L, Hanson IC, Pitt J, Diaz C, Hayani K, Handelsman E, Smeriglio V, Hoff R, Blattner W; Women and Infants' Transmission Study Group. Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1-infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002 Apr 15;29(5):484-94.
- Courtois A, Payen L, Guillouzo A, Fardel O. Up-regulation of multidrug resistance-associated protein 2 (MRP2) expression in rat hepatocytes by dexamethasone. *FEBS Lett*. 1999 Oct 15;459(3):381-5.
- Dazert P, Meissner K, Vogelgesang S, Heydrich B, Eckel L, Böhm M, Warzok R, Kerb R, Brinkmann U, Schaeffeler E, Schwab M, Cascorbi I, Jedlitschky G, Kroemer HK. Expression and localization of the multidrug resistance protein 5 (MRP5/ABCC5), a cellular export pump for cyclic nucleotides, in human heart. *Am J Pathol*. 2003 Oct;163(4):1567-77.
- Dean M, Rzhetsky A, Allikmets R. The human ATP-binding cassette (ABC) transporter superfamily. *Genome Res*. 2001 Jul;11(7):1156-66. Review.
- Deeley RG, Westlake C, Cole SP. Transmembrane transport of endo- and xenobiotics by mammalian ATP-binding cassette multidrug resistance proteins. *Physiol Rev*. 2006 Jul;86(3):849-99. Review.

- Denk GU, Soroka CJ, Takeyama Y, Chen WS, Schuetz JD, Boyer JL. Multidrug resistance-associated protein 4 is up-regulated in liver but down-regulated in kidney in obstructive cholestasis in the rat. *J Hepatol.* 2004 Apr;40(4):585-91.
- de Lange EC. Potential role of ABC transporters as a detoxification system at the blood-CSF barrier. *Adv Drug Deliv Rev.* 2004 Oct 14;56(12):1793-809. Review.
- Dietrich CG, de Waart DR, Ottenhoff R, Bootsma AH, van Gennip AH, Elferink RP. Mrp2-deficiency in the rat impairs biliary and intestinal excretion and influences metabolism and disposition of the food-derived carcinogen 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo. *Carcinogenesis.* 2001 May;22(5):805-11.
- Dombrowski SM, Desai SY, Marroni M, Cucullo L, Goodrich K, Bingaman W, Mayberg MR, Bengez L, Janigro D. Overexpression of multiple drug resistance genes in endothelial cells from patients with refractory epilepsy. *Epilepsia.* 2001 Dec;42(12):1501-6.
- Doyle LA, Yang W, Abruzzo LV, Krogmann T, Gao Y, Rishi AK, Ross DD. A multidrug resistance transporter from human MCF-7 breast cancer cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998 Dec 22;95(26):15665-70. Erratum in: *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999 Mar 2;96(5):2569.
- Doyle LA, Ross DD. Multidrug resistance mediated by the breast cancer resistance protein BCRP (ABCG2). *Oncogene.* 2003 Oct 20;22(47):7340-58. Review.
- Draper MP, Martell RL, Levy SB. Indomethacin-mediated reversal of multidrug resistance and drug efflux in human and murine cell lines overexpressing MRP, but not P-glycoprotein. *Br J Cancer.* 1997;75(6):810-5.
- Dubin IN and Johnson FB (1954) Chronic idiopathic jaundice with unidentified pigment in liver cells; a new clinicopathologic entity with report of 12 cases. *Medicine (Baltimore)* 33:155-179
- Enders AC, Blankenship TN. Comparative placental structure. *Adv Drug Deliv Rev.* 1999 Jun 14;38(1):3-15.
- Evers R, Zaman GJ, van Deemter L, Jansen H, Calafat J, Oomen LC, Oude Elferink RP, Borst P, Schinkel AH. Basolateral localization and export activity of the human multidrug resistance-associated protein in polarized pig kidney cells. *J Clin Invest.* 1996 Mar 1;97(5):1211-8.
- Evers R, Kool M, van Deemter L, Janssen H, Calafat J, Oomen LC, Paulusma CC, Oude Elferink RP, Baas F, Schinkel AH, Borst P. Drug export activity of the human canalicular multispecific organic anion transporter in polarized kidney MDCK cells expressing cMOAT (MRP2) cDNA. *J Clin Invest.* 1998 Apr 1;101(7):1310-9.
- Evers R, de Haas M, Sparidans R, Beijnen J, Wielinga PR, Lankelma J, Borst P. Vinblastine and sulfapyrazone export by the multidrug resistance protein MRP2 is associated with glutathione export. *Br J Cancer.* 2000 Aug;83(3):375-83.
- a Evseenko DA, Paxton JW, Keelan JA. ABC drug transporter expression and functional activity in trophoblast-like cell lines and differentiating primary trophoblast. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2006 May;290(5):R1357-65. Epub 2005 Dec 1
- b Evseenko DA, Paxton JW, Keelan JA. Active transport across the human placenta: impact on drug efficacy and toxicity. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2006 Feb;2(1):51-69.
- Flens MJ, Zaman GJ, van der Valk P, Izquierdo MA, Schroeijers AB, Scheffer GL, van der Groep P, de Haas M, Meijer CJ, Scheper RJ. Tissue distribution of the multidrug resistance protein. *Am J Pathol.* 1996 Apr;148(4):1237-47.
- Forestier F, de Renty P, Peytavin G, Dohin E, Farinotti R, Mandelbrot L. Maternal-fetal transfer of saquinavir studied in the ex vivo placental perfusion model. *Am J Obstet Gynecol.* 2001 Jul;185(1):178-81.
- Fricker G, Gutmann H, Droulle A, Drewe J, Miller DS. Epithelial transport of anthelmintic ivermectin in a novel model of isolated proximal kidney tubules. *Pharm Res.* 1999 Oct;16(10):1570-5.
- Ganapathy V V, Prasad PD, Ganapathy ME, Leibach FH. Drugs of abuse and placental transport. *Adv Drug Deliv Rev.* 1999 Jun 14;38(1):99-110. PMID: 10837749 [PubMed - as supplied by publisher
- Ganapathy V, Prasad PD, Ganapathy ME, Leibach FH. Placental transporters relevant to drug distribution across the maternal-fetal interface. *J Pharmacol Exp Ther.* 2000 Aug;294(2):413-20. Review.
- Ganapathy V, Prasad PD. Role of transporters in placental transfer of drugs. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2005 Sep 1;207(2 Suppl):381-7.
- Gedeon C, Behravan J, Koren G, Piquette-Miller M. Transport of glyburide by placental ABC transporters: implications in fetal drug exposure. *Placenta.* 2006 Nov-Dec;27(11-12):1096-102. Epub 2006 Feb 3.
- Gedeon C, Koren G. Designing pregnancy centered medications: drugs which do not cross the human placenta. *Placenta.* 2006 Aug;27(8):861-8. Epub 2005 Nov 28. Review.
- Gennuso F, Ferneti C, Tirolo C, Testa N, L'Episcopo F, Caniglia S, Morale MC, Ostrow JD, Pascolo L, Tiribelli C, Marchetti B. Bilirubin protects astrocytes from its own toxicity by inducing up-regulation

- and translocation of multidrug resistance-associated protein 1 (Mrp1). *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004 Feb 24;101(8):2470-5.
- Gerk PM, Vore M. Regulation of expression of the multidrug resistance-associated protein 2 (MRP2) and its role in drug disposition. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002 Aug;302(2):407-15. Review.
- Gerk PM, Yang Y, Ho RH, Li W, Kim RB, and Vore M Effects of human MRP2 mutations on its transport and ATPase activities and activation by ursodiol. *Hepatology* 2003 38: 382A.
- Gerk PM, Li W, Vore M. Estradiol 3-glucuronide is transported by the multidrug resistance-associated protein 2 but does not activate the allosteric site bound by estradiol 17-glucuronide. *Drug Metab Dispos*. 2004 Oct;32(10):1139-45. Epub 2004 Jul 27.
- Gerk PM, Li W, Megaraj V, Vore M. Human multidrug resistance protein 2 transports the therapeutic bile salt tauroursodeoxycholate. *J Pharmacol Exp Ther*. 2007 Feb;320(2):893-9. Epub 2006 Nov 15.
- Goldstein LJ, Gottesman MM, Pastan I. Expression of the MDR1 gene in human cancers. *Cancer Treat Res*. 1991;57:101-19. Review. No abstract available.
- Goldstein LJ. MDR1 gene expression in solid tumours. *Eur J Cancer*. 1996 Jun;32A(6):1039-50. Review. No abstract available.
- Gratz M, Meyer zu Schwabedissen HE, Jedlitschky G, Haenisch S, Linnemann K, Fusch C, Cascorbi I, Kroemer HK. Variable expression of MRP2 (ABCC2) in human placenta: influence of gestational age and cellular differentiation. *Drug Metab Dispos*. 2005 Jul;33(7):896-904. Epub 2005 Apr 8.
- Grube M, Reuther S, Meyer Zu Schwabedissen H, Köck K, Draber K, Ritter CA, Fusch C, Jedlitschky G, Kroemer HK. Organic anion transporting polypeptide 2B1 and breast cancer resistance protein interact in the transepithelial transport of steroid sulfates in human placenta. *Drug Metab Dispos*. 2007 Jan;35(1):30-5. Epub 2006 Oct 4.
- Guo Y, Kotova E, Chen ZS, Lee K, Hopper-Borge E, Belinsky MG, Kruh G. MRP8, ATP-binding cassette C11 (ABCC11), is a cyclic nucleotide efflux pump and a resistance factor for fluoropyrimidines 2',3'-dideoxycytidine and 9'-(2'-phosphonylmethoxyethyl)adenine. *Medical Science Division, Fox Chase Cancer Center, Philadelphia, Pennsylvania 19111, USA.*, 2003
- Gutmann H, Török M, Fricker G, Huwyler J, Beglinger C, Drewe J. Modulation of multidrug resistance protein expression in porcine brain capillary endothelial cells in vitro. *Drug Metab Dispos*. 1999 Aug;27(8):937-41.
- Gutmann H, Miller DS, Droulle A, Drewe J, Fahr A, Fricker G. P-glycoprotein- and mrp2-mediated octreotide transport in renal proximal tubule. *Br J Pharmacol*. 2000 Jan;129(2):251-6.
- Hasegawa M, Kusuvara H, Adachi M, Schuetz JD, Takeuchi K, Sugiyama Y. Multidrug resistance-associated protein 4 is involved in the urinary excretion of hydrochlorothiazide and furosemide. *J Am Soc Nephrol*. 2007 Jan;18(1):37-45. Epub 2006 Nov 29.
- Higgins CF. ABC transporters: from microorganisms to man. *Annu Rev Cell Biol*. 1992;8:67-113. Review. No abstract available.
- Hipfner DR, Deeley RG, Cole SP. Structural, mechanistic and clinical aspects of MRP1. *Biochim Biophys Acta*. 1999 Dec 6;1461(2):359-76. Review.
- Hirrlinger J, König J, Dringen R. Expression of mRNAs of multidrug resistance proteins (Mrps) in cultured rat astrocytes, oligodendrocytes, microglial cells and neurones. *J Neurochem*. 2002 Aug;82(3):716-9.
- Hirohashi T, Suzuki H, Ito K, Ogawa K, Kume K, Shimizu T, Sugiyama Y. Hepatic expression of multidrug resistance-associated protein-like proteins maintained in eisai hyperbilirubinemic rats. *Mol Pharmacol*. 1998 Jun;53(6):1068-75.
- Hirohashi T, Suzuki H, Sugiyama Y. Characterization of the transport properties of cloned rat multidrug resistance-associated protein 3 (MRP3). *J Biol Chem*. 1999 May 21;274(21):15181-5.
- Hirohashi T, Suzuki H, Takikawa H, Sugiyama Y. ATP-dependent transport of bile salts by rat multidrug resistance-associated protein 3 (Mrp3). *J Biol Chem*. 2000 Jan 28;275(4):2905-10.
- Hoffmann U, Kroemer HK. The ABC transporters MDR1 and MRP2: multiple functions in disposition of xenobiotics and drug resistance. *Drug Metab Rev*. 2004 Oct;36(3-4):669-701. Review. PMID: 15554242
- Holcberg G, Tsadkin-Tamir M, Sapir O, Huleihel M, Mazor M, Ben Zvi Z. New aspects in placental drug transfer. *Isr Med Assoc J*. 2003 Dec;5(12):873-6. Review. PMID: 14689756
- Holló Z, Homolya L, Hegedüs T, Sarkadi B. Transport properties of the multidrug resistance-associated protein (MRP) in human tumour cells. *FEBS Lett*. 1996 Mar 25;383(1-2):99-104.
- Homolya L, Váradi A, Sarkadi B. Multidrug resistance-associated proteins: Export pumps for conjugates with glutathione, glucuronate or sulfate. *Biofactors*. 2003;17(1-4):103-14. Review.
- Hopper E, Belinsky MG, Zeng H, Tosolini A, Testa JR, Kruh GD. Analysis of the structure and expression pattern of MRP7 (ABCC10), a new member of the MRP subfamily. *Cancer Lett*. 2001 Jan 26;162(2):181-91. PMID: 11146224

- Hopper-Borge E, Chen ZS, Shchaveleva I, Belinsky MG, Kruh GD. Analysis of the drug resistance profile of multidrug resistance protein 7 (ABCC10): resistance to docetaxel. *Cancer Res.* 2004 Jul 15;64(14):4927-30.
- Hooijberg JH, Broxterman HJ, Kool M, Assaraf YG, Peters GJ, Noordhuis P, Scheper RJ, Borst P, Pinedo HM, Jansen G. Antifolate resistance mediated by the multidrug resistance proteins MRP1 and MRP2. *Cancer Res.* 1999 Jun 1;59(11):2532-5.
- Hooijberg JH, Jansen G, Assaraf YG, Kathmann I, Pieters R, Laan AC, Veerman AJ, Kaspers GJ, Peters GJ. Folate concentration dependent transport activity of the Multidrug Resistance Protein 1 (ABCC1). *Biochem Pharmacol.* 2004 Apr 15;67(8):1541-8. PMID: 15041471
- Huisman MT, Smit JW, Crommentuyn KM, Zelcer N, Wiltshire HR, Beijnen JH, Schinkel AH. Multidrug resistance protein 2 (MRP2) transports HIV protease inhibitors, and transport can be enhanced by other drugs. *AIDS.* 2002 Nov 22;16(17):2295-301.
- Ifergan I, Shafran A, Jansen G, Hooijberg JH, Scheffer GL, Assaraf YG. Folate deprivation results in the loss of breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2) expression. A role for BCRP in cellular folate homeostasis. *J Biol Chem.* 2004 Jun 11;279(24):25527-34. Epub 2004 Mar 26.
- Iliás A, Urbán Z, Seidl TL, Le Saux O, Sinkó E, Boyd CD, Sarkadi B, Váradi A. Loss of ATP-dependent transport activity in pseudoxanthoma elasticum-associated mutants of human ABCC6 (MRP6). *J Biol Chem.* 2002 May 10;277(19):16860-7. Epub 2002 Mar 5.
- Imaoka T, Kusuhara H, Adachi M, Schuetz JD, Takeuchi K, Sugiyama Y. Functional involvement of multidrug resistance-associated protein 4 (MRP4/ABCC4) in the renal elimination of the antiviral drugs adefovir and tenofovir. *Mol Pharmacol.* 2007 Feb;71(2):619-27. Epub 2006 Nov 16.
- Itagaki S, Chiba M, Kobayashi M, Hirano T, Iseki K. Contribution of multidrug resistance-associated protein 2 to secretory intestinal transport of organic anions. *Biol Pharm Bull.* 2008 Jan;31(1):146-8.
- Ito K, Suzuki H, Horie T, Sugiyama Y. Apical/basolateral surface expression of drug transporters and its role in vectorial drug transport. *Pharm Res.* 2005 Oct;22(10):1559-77. Epub 2005 Sep 22. Review.
- Jansen PL, Peters WH, Lamers WH. Hereditary chronic conjugated hyperbilirubinemia in mutant rats caused by defective hepatic anion transport. *Hepatology*, 5, 1985, s. 573-579
- Jedlitschky G, Leier I, Buchholz U, Barnouin K, Kurz G, Keppler D. Transport of glutathione, glucuronate, and sulfate conjugates by the MRP gene-encoded conjugate export pump. *Cancer Res.* 1996 Mar 1;56(5):988-94.
- Jedlitschky G, Leier I, Buchholz U, Hummel-Eisenbeiss J, Burchell B, Keppler D. ATP-dependent transport of bilirubin glucuronides by the multidrug resistance protein MRP1 and its hepatocyte canalicular isoform MRP2. *Biochem J.* 1997 Oct 1;327 (Pt 1):305-10.
- Jedlitschky G, Burchell B, Keppler D. The multidrug resistance protein 5 functions as an ATP-dependent export pump for cyclic nucleotides. *J Biol Chem.* 2000 Sep 29;275(39):30069-74.
- Jedlitschky G, Tirschmann K, Lubenow LE, Nieuwenhuis HK, Akkerman JW, Greinacher A, Kroemer HK. The nucleotide transporter MRP4 (ABCC4) is highly expressed in human platelets and present in dense granules, indicating a role in mediator storage. *Blood.* 2004 Dec 1;104(12):3603-10. Epub 2004 Aug 5.
- Jedlitschky G, Hoffmann U, Kroemer HK. Structure and function of the MRP2 (ABCC2) protein and its role in drug disposition. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2006 Jun;2(3):351-66. Review.
- Jiang Q, Uitto J. Pseudoxanthoma elasticum: a metabolic disease? *J Invest Dermatol.* 2006 Jul;126(7):1440-1.
- Jonker JW, Wagenaar E, van Deemter L, Gottschlich R, Bender HM, Dasenbrock J, Schinkel AH. Role of blood-brain barrier P-glycoprotein in limiting brain accumulation and sedative side-effects of asimadoline, a peripherally acting analgaesic drug. *Br J Pharmacol.* 1999 May;127(1):43-50.
- Jonker JW, Smit JW, Brinkhuis RF, Maliepaard M, Beijnen JH, Schellens JH, Schinkel AH. Role of breast cancer resistance protein in the bioavailability and fetal penetration of topotecan. *J Natl Cancer Inst.* 2000 Oct 18;92(20):1651-6.
- Kanai N, Lu R, Satriano JA, Bao Y, Wolkoff AW, Schuster VL. Identification and characterization of a prostaglandin transporter. *Science.* 1995 May 12;268(5212):866-9.
- Kartenbeck J, Leuschner U, Mayer R, Keppler D. Absence of the canalicular isoform of the MRP gene-encoded conjugate export pump from the hepatocytes in Dubin-Johnson syndrome. *Hepatology.* 1996 May;23(5):1061-6.
- Kast HR, Goodwin B, Tarr PT, Jones SA, Anisfeld AM, Stoltz CM, Tontonoz P, Kliewer S, Willson TM, Edwards PA. Regulation of multidrug resistance-associated protein 2 (ABCC2) by the nuclear receptors pregnane X receptor, farnesoid X-activated receptor, and constitutive androstane receptor. *J Biol Chem.* 2002 Jan 25;277(4):2908-15. Epub 2001 Nov 12.
- Keppler D, Kartenbeck J. The canalicular conjugate export pump encoded by the *cmrp/cmrat* gene. *Prog Liver Dis.* 1996;14:55-67. Review. No abstract available.

- Keppler D, Leier I, Jedlitschky G, König J. ATP-dependent transport of glutathione S-conjugates by the multidrug resistance protein MRP1 and its apical isoform MRP2. *Chem Biol Interact.* 1998 Apr 24;111-112:153-61. Review.
- Klokouzas A, Wu CP, van Veen HW, Barrand MA, Hladky SB. cGMP and glutathione-conjugate transport in human erythrocytes. *Eur J Biochem.* 2003 Sep;270(18):3696-708.
- Knipp GT, Audus KL, Soares MJ. Nutrient transport across the placenta. *Adv Drug Deliv Rev.* 1999 Jun 14;38(1):41-58.
- a König J, Rost D, Cui Y, Keppler D. Characterization of the human multidrug resistance protein isoform MRP3 localized to the basolateral hepatocyte membrane. *Hepatology.* 1999 Apr;29(4):1156-63.
- b König J, Nies AT, Cui Y, Leier I, Keppler D. Conjugate export pumps of the multidrug resistance protein (MRP) family: localization, substrate specificity, and MRP2-mediated drug resistance. *Biochim Biophys Acta.* 1999 Dec 6;1461(2):377-94. Review.
- Konig J, Nies AT, Cui Y, Keppler D. MRP2, the apical export pump for anionic conjugates. In: Holland, IB, Cole, SPC, Kuchler, K, Higgins, CF, editors. *ABC Proteins: From Bacteria to Man.* London: Academic Press 2003, 423-443
- Kool M, de Haas M, Scheffer GL, Scheper RJ, van Eijk MJ, Juijn JA, Baas F, Borst P. Analysis of expression of cMOAT (MRP2), MRP3, MRP4, and MRP5, homologues of the multidrug resistance-associated protein gene (MRP1), in human cancer cell lines. *Cancer Res.* 1997 Aug 15;57(16):3537-47.
- a Kool M, van der Linden M, de Haas M, Baas F, Borst P. Expression of human MRP6, a homologue of the multidrug resistance protein gene MRP1, in tissues and cancer cells. *Cancer Res.* 1999 Jan 1;59(1):175-82.
- b Kool M., M. Van der Linden, M. De Haas, G.L. Scheper, J.M.L. De Vree, A.J. Smith, G. Jansen, G.J. Peters, N. Ponne, R.J. Scheper, R.P.J. Oude Elferink, F. Baas, P. Borst, MRP3, an organic anion transporter able to transport anti-cancer drugs, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 96 (1999) 6914-6919.
- Kruh GD, Gaughan KT, Godwin A, Chan A. Expression pattern of MRP in human tissues and adult solid tumor cell lines. *J Natl Cancer Inst.* 1995 Aug 16;87(16):1256-8. No abstract available.
- Kruh GD, Belinsky MG. The MRP family of drug efflux pumps. *Oncogene.* 2003 Oct 20;22(47):7537-52. Review.
- a Kruh GD, Guo Y, Hopper-Borge E, Belinsky MG, Chen ZS. ABCC10, ABCC11, and ABCC12. *Pflugers Arch.* 2007 Feb;453(5):675-84. Epub 2006 Jul 26.
- b Kruh GD, Belinsky MG, Gallo JM, Lee K. Physiological and pharmacological functions of Mrp2, Mrp3 and Mrp4 as determined from recent studies on gene-disrupted mice. *Cancer Metastasis Rev.* 2007 Mar;26(1):5-14. Review.
- Kuroda M, Kobayashi Y, Tanaka Y, Itani T, Mifuji R, Araki J, Kaito M, Adachi Y. Increased hepatic and renal expressions of multidrug resistance-associated protein 3 in Eisai hyperbilirubinuria rats. *J Gastroenterol Hepatol.* 2004 Feb;19(2):146-53.
- Kusuhara H, Sugiyama Y. Role of transporters in the tissue-selective distribution and elimination of drugs: transporters in the liver, small intestine, brain and kidney. *J Control Release.* 2002 Jan 17;78(1-3):43-54.
- Lai L, Tan TM. Role of glutathione in the multidrug resistance protein 4 (MRP4/ABCC4)-mediated efflux of cAMP and resistance to purine analogues. *Biochem J.* 2002 Feb 1;361(Pt 3):497-503.
- Leazer TM, Klaassen CD. The presence of xenobiotic transporters in rat placenta. *Drug Metab Dispos.* 2003 Feb;31(2):153-67.
- Lee K, Belinsky MG, Bell DW, Testa JR, Kruh GD. Isolation of MOAT-B, a widely expressed multidrug resistance-associated protein/canalicular multispecific organic anion transporter-related transporter. *Cancer Res.* 1998 Jul 1;58(13):2741-7.
- Lee K, Klein-Szanto AJ, Kruh GD. Analysis of the MRP4 drug resistance profile in transfected NIH3T3 cells. *J Natl Cancer Inst.* 2000 Dec 6;92(23):1934-40.
- Leggas M, Adachi M, Scheffer GL, Sun D, Wielinga P, Du G, Mercer KE, Zhuang Y, Panetta JC, Johnston B, Scheper RJ, Stewart CF, Schuetz JD. Mrp4 confers resistance to topotecan and protects the brain from chemotherapy. *Mol Cell Biol.* 2004 Sep;24(17):7612-21.
- Leier I, Jedlitschky G, Buchholz U, Center M, Cole SP, Deeley RG, Keppler D. ATP-dependent glutathione disulphide transport mediated by the MRP gene-encoded conjugate export pump. *Biochem J.* 1996 Mar 1;314 (Pt 2):433-7.
- Leslie EM, Bowers RJ, Deeley RG, Cole SP. Structural requirements for functional interaction of glutathione tripeptide analogs with the human multidrug resistance protein 1 (MRP1). *Pharmacol Exp Ther.* 2003 Feb;304(2):643-53. Erratum in: *J Pharmacol Exp Ther.* 2003 May;305(2):798.
- Leslie EM, Deeley RG, Cole SP. Multidrug resistance proteins: role of P-glycoprotein, MRP1, MRP2, and BCRP (ABCG2) in tissue defense. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2005 May 1;204(3):216-37. Review.

- Li C, Krishnamurthy PC, Penmatsa H, Marrs KL, Wang XQ, Zaccolo M, Jalink K, Li M, Nelson DJ, Schuetz JD, Naren AP. Spatiotemporal coupling of cAMP transporter to CFTR chloride channel function in the gut epithelia. *Cell*. 2007 Nov 30;131(5):940-51.
- Leonard GD, Fojo T, Bates SE. The role of ABC transporters in clinical practice. *Oncologist*. 2003;8(5):411-24. Review.
- Loe DW, Almquist KC, Deeley RG, Cole SP. Multidrug resistance protein (MRP)-mediated transport of leukotriene C₄ and chemotherapeutic agents in membrane vesicles. Demonstration of glutathione-dependent vincristine transport. *J Biol Chem*. 1996 Apr 19;271(16):9675-82.
- Loe DW, Deeley RG, Cole SP. Characterization of vincristine transport by the M(r) 190,000 multidrug resistance protein (MRP): evidence for cotransport with reduced glutathione. *Cancer Res*. 1998 Nov 15;58(22):5130-6.
- Madon J, Hagenbuch B, Landmann L, Meier PJ, Stieger B. Transport function and hepatocellular localization of mrp6 in rat liver. *Mol Pharmacol*. 2000 Mar;57(3):634-41.
- 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 Jul;33(7):947-55. Epub 2005 Mar 31.
- Meigs RA, Ryan KJ. Cytochrome P-450 and steroid biosynthesis in the human placenta. *Biochim Biophys Acta*. 1968 Oct 15;165(3):476-82. No abstract available.
- Maliapaard M, Scheffer GL, Faneyte IF, van Gastelen MA, Pijnenborg AC, Schinkel AH, van De Vijver MJ, Scheper RJ, Schellens JH. Subcellular localization and distribution of the breast cancer resistance protein transporter in normal human tissues. *Cancer Res*. 2001 Apr 15;61(8):3458-64.
- Mao Q. BCRP/ABCG2 in the Placenta: Expression, Function and Regulation. *Pharm Res*. 2008 Jan 18
- Marzolini C, Béguin A, Telenti A, Schreyer A, Buclin T, Biollaz J, Decosterd LA. Determination of lopinavir and nevirapine by high-performance liquid chromatography after solid-phase extraction: application for the assessment of their transplacental passage at delivery. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2002 Jul 15;774(2):127-40.
- Masereeuw R, Notenboom S, Smeets PH, Wouterse AC, Russel FG. Impaired renal secretion of substrates for the multidrug resistance protein 2 in mutant transport-deficient (TR-) rats. *J Am Soc Nephrol*. 2003 Nov;14(11):2741-9.
- Meyer Zu Schwabedissen HE, Grube M, Heydrich B, Linnemann K, Fusch C, Kroemer HK, Jedlitschky G. Expression, localization, and function of MRP5 (ABCC5), a transporter for cyclic nucleotides, in human placenta and cultured human trophoblasts: effects of gestational age and cellular differentiation. *Am J Pathol*. 2005 Jan;166(1):39-48
- Michaelis S, Berkower C. Sequence comparison of yeast ATP-binding cassette proteins. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*. 1995;60:291-307. Review. No abstract available.
- Miller DS, Nobmann SN, Gutmann H, Toeroek M, Drewe J, Fricker G. Xenobiotic transport across isolated brain microvessels studied by confocal microscopy. *Mol Pharmacol*. 2000 Dec;58(6):1357-67.
- Mitani A, Nakahara T, Sakamoto K, Ishii K. Expression of multidrug resistance protein 4 and 5 in the porcine coronary and pulmonary arteries. *Eur J Pharmacol*. 2003 Apr 11;466(1-2):223-4.
- Mizuno N, Takahashi T, Kusuhara H, Schuetz JD, Niwa T, Sugiyama Y. Evaluation of the role of breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2) and multidrug resistance-associated protein 4 (MRP4/ABCC4) in the urinary excretion of sulfate and glucuronide metabolites of edaravone (MCI-186; 3-methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one). *Drug Metab Dispos*. 2007 Nov;35(11):2045-52. Epub 2007 Aug 6.
- Morikawa A, Goto Y, Suzuki H, Hirohashi T, Sugiyama Y. Biliary excretion of 17beta-estradiol 17beta-D-glucuronide is predominantly mediated by cMOAT/MRP2. *Pharm Res*. 2000 May;17(5):546-52.
- Mottino AD, Hoffman T, Jennes L, Vore M. Expression and localization of multidrug resistant protein mrp2 in rat small intestine. *J Pharmacol Exp Ther*. 2000 Jun;293(3):717-23.
- Mullally BA, Hansen WF. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: review of the literature. *Obstet Gynecol Surv*. 2002 Jan;57(1):47-52. Review.
- Nagashige M, Ushigome F, Koyabu N, Hirata K, Kawabuchi M, Hirakawa T, Satoh S, Tsukimori K, Nakano H, Uchiumi T, Kuwano M, Ohtani H, Sawada Y. Basal membrane localization of MRP1 in human placental trophoblast. *Placenta*. 2003 Nov;24(10):951-8.
- Nau H. Physicochemical and structural properties regulating placental drug transfer. In: Polin RA, Fox WW, editors. *Fetal and neonatal physiology*. Philadelphia: WB Saunders, 1992:130-41
- Nies AT, Spring H, Thon WF, Keppler D, Jedlitschky G. Immunolocalization of multidrug resistance protein 5 in the human genitourinary system. *J Urol*. 2002 May;167(5):2271-5.

- Nies AT, Jedlitschky G, König J, Herold-Mende C, Steiner HH, Schmitt HP, Keppler D. Expression and immunolocalization of the multidrug resistance proteins, MRP1-MRP6 (ABCC1-ABCC6), in human brain. *Neuroscience*. 2004;129(2):349-60.
- Nies AT, Keppler D. The apical conjugate efflux pump ABCC2 (MRP2). *Pflugers Arch*. 2007 Feb;453(5):643-59. Epub 2006 Jul 18. Review.
- Ogawa K, Suzuki H, Hirohashi T, Ishikawa T, Meier PJ, Hirose K, Akizawa T, Yoshioka M, Sugiyama Y. Characterization of inducible nature of MRP3 in rat liver. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2000 Mar;278(3):G438-46.
- Ono N, Van der Heijden I, Scheffer GL, Van de Wetering K, Van Deemter E, De Haas M, Boerke A, Gadella BM, De Rooij DG, Neeffjes JJ, Groothuis TA, Oomen L, Brocks L, Ishikawa T, Borst P. Multidrug resistance-associated protein 9 (ABCC12) is present in mouse and boar sperm. *Biochem J*. 2007 Aug 15;406(1):31-40.
- Ostrow JD, Pascolo L, Brites D, Tiribelli C. Molecular basis of bilirubin-induced neurotoxicity. *Trends Mol Med*. 2004 Feb;10(2):65-70. Review.
- Ortiz DF, Li S, Iyer R, Zhang X, Novikoff P, Arias IM. MRP3, a new ATP-binding cassette protein localized to the canalicular domain of the hepatocyte. *Am J Physiol*. 1999 Jun;276(6 Pt 1):G1493-500.
- Pacifici GM, Rane A. Epoxide hydrolase in human placenta at different stages of pregnancy. *Dev Pharmacol Ther*. 1983;6(2):83-93.
- Pacifici GM, Nottoli R. Placental transfer of drugs administered to the mother. *Clin Pharmacokinet*. 1995 Mar;28(3):235-69. Review.
- Parry S, Zhang J. Multidrug resistance proteins affect drug transmission across the placenta. *Am J Obstet Gynecol*. 2007 May;196(5):476.e1-6.
- Pasanen M. The expression and regulation of drug metabolism in human placenta. *Adv Drug Deliv Rev*. 1999 Jun 14;38(1):81-97.
- Pascolo L, Ferneti C, Pirulli D, Crovella S, Amoroso A, Tiribelli C. Effects of maturation on RNA transcription and protein expression of four MRP genes in human placenta and in BeWo cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003 Mar 28;303(1):259-65.
- Paumgartner G, Beuers U. Ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease: mechanisms of action and therapeutic use revisited. *Hepatology*. 2002 Sep;36(3):525-31. Review.
- Paumi CM, Ledford BG, Smitherman PK, Townsend AJ, Morrow CS. Role of multidrug resistance protein 1 (MRP1) and glutathione S-transferase A1-1 in alkylating agent resistance. Kinetics of glutathione conjugate formation and efflux govern differential cellular sensitivity to chlorambucil versus melphalan toxicity. *J Biol Chem*. 2001 Mar 16;276(11):7952-6. Epub 2000 Dec 13.
- Paulusma CC, Bosma PJ, Zaman GJ, Bakker CT, Otter M, Scheffer GL, Scheper RJ, Borst P, Oude Elferink RP. Congenital jaundice in rats with a mutation in a multidrug resistance-associated protein gene. *Science*. 1996 Feb 23;271(5252):1126-8.
- Peng KC, Cluzeaud F, Bens M, Van Huyen JP, Wioland MA, Lacave R, Vandewalle A. Tissue and cell distribution of the multidrug resistance-associated protein (MRP) in mouse intestine and kidney. *J Histochem Cytochem*. 1999 Jun;47(6):757-68.
- Potschka H, Fedrowitz M, Löscher W. Multidrug resistance protein MRP2 contributes to blood-brain barrier function and restricts antiepileptic drug activity. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003 Jul;306(1):124-31. Epub 2003 Mar 27.
- Priebe W, Krawczyk M, Kuo MT, Yamane Y, Savaraj N, Ishikawa T. Doxorubicin- and daunorubicin-glutathione conjugates, but not unconjugated drugs, competitively inhibit leukotriene C4 transport mediated by MRP/GS-X pump. *Biochem Biophys Res Commun*. 1998 Jun 29;247(3):859-63.
- Qian YM, Song WC, Cui H, Cole SP, Deeley RG. Glutathione stimulates sulfated estrogen transport by multidrug resistance protein 1. *J Biol Chem*. 2001 Mar 2;276(9):6404-11. Epub 2000 Dec 1.
- Rao VV, Dahlheimer JL, Bardgett ME, Snyder AZ, Finch RA, Sartorelli AC, Piwnicka-Worms D. Choroid plexus epithelial expression of MDR1 P glycoprotein and multidrug resistance-associated protein contribute to the blood-cerebrospinal-fluid drug-permeability barrier. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999 Mar 30;96(7):3900-5.
- Ray AS, Cihlar T, Robinson KL, Tong L, Vela JE, Fuller MD, Wieman LM, Eisenberg EJ, Rhodes GR. Mechanism of active renal tubular efflux of tenofovir. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006 Oct;50(10):3297-304.
- a Reid G, Wielinga P, Zelcer N, De Haas M, Van Deemter L, Wijnholds J, Balzarini J, Borst P. Characterization of the transport of nucleoside analog drugs by the human multidrug resistance proteins MRP4 and MRP5. *Mol Pharmacol*. 2003 May;63(5):1094-103.
- b Reid G, Wielinga P, Zelcer N, van der Heijden I, Kuil A, de Haas M, Wijnholds J, Borst P. The human multidrug resistance protein MRP4 functions as a prostaglandin efflux transporter and is inhibited by

- nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003 Aug 5;100(16):9244-9. Epub 2003 Jun 30.
- Renes J, de Vries EG, Nienhuis EF, Jansen PL, Müller M. ATP- and glutathione-dependent transport of chemotherapeutic drugs by the multidrug resistance protein MRP1. *Br J Pharmacol*. 1999 Feb;126(3):681-8.
- Rius M, Nies AT, Hummel-Eisenbeiss J, Jedlitschky G, Keppler D. Cotransport of reduced glutathione with bile salts by MRP4 (ABCC4) localized to the basolateral hepatocyte membrane. *Hepatology*. 2003 Aug;38(2):374-84.
- Rius M, Hummel-Eisenbeiss J, Hofmann AF, Keppler D. Substrate specificity of human ABCC4 (MRP4)-mediated cotransport of bile acids and reduced glutathione. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2006 Apr;290(4):G640-9. Epub 2005 Nov 10.
- Robey RW, Polgar O, Deeken J, To KW, Bates SE. ABCG2: determining its relevance in clinical drug resistance. *Cancer Metastasis Rev*. 2007 Mar;26(1):39-57. Review.
- Rodgers EH, Grant MH. The effect of the flavonoids, quercetin, myricetin and epicatechin on the growth and enzyme activities of MCF7 human breast cancer cells. *Chem Biol Interact*. 1998 Nov 27;116(3):213-28.
- Rost D, Mahner S, Sugiyama Y, Stremmel W. Expression and localization of the multidrug resistance-associated protein 3 in rat small and large intestine. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2002 Apr;282(4):G720-6.
- Ros JE, Libbrecht L, Geuken M, Jansen PL, Roskams TA. High expression of MDR1, MRP1, and MRP3 in the hepatic progenitor cell compartment and hepatocytes in severe human liver disease. *J Pathol*. 2003 Aug;200(5):553-60.
- Russel FG, Koenderink JB, Masereeuw R. Multidrug resistance protein 4 (MRP4/ABCC4): a versatile efflux transporter for drugs and signalling molecules. *Trends Pharmacol Sci*. 2008 Mar 17
- Sato N, Isono K, Ishiwata I, Nakai M, Kami K. Tissue expression of the S100 protein family-related MRP8 gene in human chorionic villi by in situ hybridization techniques. *Okajimas Folia Anat Jpn*. 1999 Aug;76(2-3):123-9.
- Schaub TP, Kartenbeck J, König J, Spring H, Dörsam J, Staehler G, Störkel S, Thon WF, Keppler D. Expression of the MRP2 gene-encoded conjugate export pump in human kidney proximal tubules and in renal cell carcinoma. *J Am Soc Nephrol*. 1999 Jun;10(6):1159-69.
- a Scheffer GL, Kool M, de Haas M, de Vree JM, Pijnenborg AC, Bosman DK, Elferink RP, van der Valk P, Borst P, Scheper RJ. Tissue distribution and induction of human multidrug resistant protein 3. *Lab Invest*. 2002 Feb;82(2):193-201.
- b Scheffer GL, Pijnenborg AC, Smit EF, Müller M, Postma DS, Timens W, van der Valk P, de Vries EG, Scheper RJ. Multidrug resistance related molecules in human and murine lung. *J Clin Pathol*. 2002 May;55(5):332-9.
- c Scheffer GL, Hu X, Pijnenborg AC, Wijnholds J, Bergen AA, Scheper RJ. MRP6 (ABCC6) detection in normal human tissues and tumors. *Lab Invest*. 2002 Apr;82(4):515-8. No abstract available.
- Shimizu H, Taniguchi H, Hippo Y, Hayashizaki Y, Aburatani H, Ishikawa T. Characterization of the mouse *Abcc12* gene and its transcript encoding an ATP-binding cassette transporter, an orthologue of human ABCC12. *Gene*. 2003 May 22;310:17-28.
- Schinkel AH. Pharmacological insights from P-glycoprotein knockout mice. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 1998 Jan;36(1):9-13. Review.
- Schinkel AH, Jonker JW. Mammalian drug efflux transporters of the ATP binding cassette (ABC) family: an overview. *Adv Drug Deliv Rev*. 2003 Jan 21;55(1):3-29. Review.
- Shiverick KT, Slikker W Jr, Rogerson SJ, Miller RK. Drugs and the placenta--a workshop report. *Placenta*. 2003 Apr;24 Suppl A:S55-9. No abstract available.
- Schuetz JD, Connelly MC, Sun D, Paibir SG, Flynn PM, Srinivas RV, Kumar A, Fridland A. MRP4: A previously unidentified factor in resistance to nucleoside-based antiviral drugs. *Nat Med*. 1999 Sep;5(9):1048-51.
- Smit JW, Huisman MT, van Tellingen O, Wiltshire HR, Schinkel AH. Absence or pharmacological blocking of placental P-glycoprotein profoundly increases fetal drug exposure. *J Clin Invest*. 1999 Nov;104(10):1441-7.
- Suzuki H, Sugiyama Y. Transporters for bile acids and organic anions. *Pharm Biotechnol*. 1999;12:387-439. Review. No abstract available.
- Syme MR, Paxton JW, Keelan JA. Drug transfer and metabolism by the human placenta. *Clin Pharmacokinet*. 2004;43(8):487-514. Review.
- Staud F, Pavek P. Breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2). *Int J Biochem Cell Biol*. 2005 Apr;37(4):720-5.

- Staud F, Vackova Z, Pospechova K, Pavek P, Ceckova M, Libra A, Cygalova L, Nachtigal P, Fendrich Z. Expression and transport activity of breast cancer resistance protein (Bcrp/Abcg2) in dually perfused rat placenta and HRP-1 cell line. *J Pharmacol Exp Ther*. 2006 Oct;319(1):53-62. Epub 2006 Jun 29.
- St-Pierre MV, Serrano MA, Macias RI, Dubs U, Hoehli M, Lauper U, Meier PJ, Marin JJ. Expression of members of the multidrug resistance protein family in human term placenta. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2000 Oct;279(4):R1495-503.
- St-Pierre MV, Stallmach T, Freimoser Grundschober A, Dufour JF, Serrano MA, Marin JJ, Sugiyama Y, Meier PJ. Temporal expression profiles of organic anion transport proteins in placenta and fetal liver of the rat. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2004 Dec;287(6):R1505-16. Epub 2004 Sep 2.
- Sugiyama D, Kusuhara H, Lee YJ, Sugiyama Y. Involvement of multidrug resistance associated protein 1 (Mrp1) in the efflux transport of 17beta estradiol-D-17beta-glucuronide (E217betaG) across the blood-brain barrier. *Pharm Res*. 2003 Sep;20(9):1394-400.
- Tammur J, Prades C, Arnould I, Rzhetsky A, Hutchinson A, Adachi M, Schuetz JD, Swoboda KJ, Ptáček LJ, Rosier M, Dean M, Allikmets R. Two new genes from the human ATP-binding cassette transporter superfamily, ABCC11 and ABCC12, tandemly duplicated on chromosome 16q12. *Gene*. 2001 Jul 25;273(1):89-96.
- Taniguchi K, Wada M, Kohno K, Nakamura T, Kawabe T, Kawakami M, Kagotani K, Okumura K, Akiyama S, Kuwano M. A human canalicular multispecific organic anion transporter (cMOAT) gene is overexpressed in cisplatin-resistant human cancer cell lines with decreased drug accumulation. *Cancer Res*. 1996 Sep 15;56(18):4124-9.
- Taipalensuu J, Törnblom H, Lindberg G, Einarsson C, Sjöqvist F, Melhus H, Garberg P, Sjöström B, Lundgren B, Artursson P. Correlation of gene expression of ten drug efflux proteins of the ATP-binding cassette transporter family in normal human jejunum and in human intestinal epithelial Caco-2 cell monolayers. *J Pharmacol Exp Ther*. 2001 Oct;299(1):164-70.
- Tian Q, Zhang J, Tan TM, Chan E, Duan W, Chan SY, Boelsterli UA, Ho PC, Yang H, Bian JS, Huang M, Zhu YZ, Xiong W, Li X, Zhou S. Human multidrug resistance associated protein 4 confers resistance to camptothecins. *Pharm Res*. 2005 Nov;22(11):1837-53.
- Utili R, Tripodi MF, Adinolfi LE, Gaeta GB, Abernathy CO, Zimmerman HJ. Estradiol-17 beta-D-glucuronide (E-17G) cholestasis in perfused rat liver: fate of E-17G and choleretic responses to bile salts. *Hepatology*. 1990 May;11(5):735-42.
- Uchida Y, Kamiie J, Ohtsuki S, Terasaki T. Multichannel liquid chromatography-tandem mass spectrometry cocktail method for comprehensive substrate characterization of multidrug resistance-associated protein 4 transporter. *Pharm Res*. 2007 Dec;24(12):2281-96. Epub 2007 Oct 16.
- van Aubel RA, van Kuijk MA, Koenderink JB, Deen PM, van Os CH, Russel FG. Adenosine triphosphate-dependent transport of anionic conjugates by the rabbit multidrug resistance-associated protein Mrp2 expressed in insect cells. *Mol Pharmacol*. 1998 Jun;53(6):1062-7.
- van Aubel RA, Smeets PH, Peters JG, Bindels RJ, Russel FG. The MRP4/ABCC4 gene encodes a novel apical organic anion transporter in human kidney proximal tubules: putative efflux pump for urinary cAMP and cGMP. *J Am Soc Nephrol*. 2002 Mar;13(3):595-603.
- Van Aubel RA, Smeets PH, van den Heuvel JJ, Russel FG. Human organic anion transporter MRP4 (ABCC4) is an efflux pump for the purine end metabolite urate with multiple allosteric substrate binding sites. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2005 Feb;288(2):F327-33. Epub 2004 Sep 28.
- van der Aa EM, Peereboom-Stegeman JH, Noordhoek J, Gribnau FW, Russel FG. Mechanisms of drug transfer across the human placenta. *Pharm World Sci*. 1998 Aug;20(4):139-48. Review.
- Vos TA, Hooiveld GJ, Koning H, Childs S, Meijer DK, Moshage H, Jansen PL, Müller M. Up-regulation of the multidrug resistance genes, Mrp1 and Mdr1b, and down-regulation of the organic anion transporter, Mrp2, and the bile salt transporter, Spgp, in endotoxemic rat liver. *Hepatology*. 1998 Dec;28(6):1637-44.
- Vos TA, Ros JE, Havinga R, Moshage H, Kuipers F, Jansen PL, Müller M. Regulation of hepatic transport systems involved in bile secretion during liver regeneration in rats. *Hepatology*. 1999 Jun;29(6):1833-9.
- Yamada A, Maeda K, Kamiyama E, Sugiyama D, Kondo T, Shiroyanagi Y, Nakazawa H, Okano T, Adachi M, Schuetz JD, Adachi Y, Hu Z, Kusuhara H, Sugiyama Y. Multiple human isoforms of drug transporters contribute to the hepatic and renal transport of olmesartan, a selective antagonist of the angiotensin II AT1-receptor. *Drug Metab Dispos*. 2007 Dec;35(12):2166-76. Epub 2007 Sep 6.
- Yabuuchi H, Shimizu H, Takayanagi S, Ishikawa T. Multiple splicing variants of two new human ATP-binding cassette transporters, ABCC11 and ABCC12. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001 Nov 9;288(4):933-9.

- Young LC, Campling BG, Voskoglou-Nomikos T, Cole SP, Deeley RG, Gerlach JH. Expression of multidrug resistance protein-related genes in lung cancer: correlation with drug response. *Clin Cancer Res.* 1999 Mar;5(3):673-80.
- Young AM, Allen CE, Audus KL. Efflux transporters of the human placenta. *Adv Drug Deliv Rev.* 2003 Jan 21;55(1):125-32. Review.
- Weier N, He SM, Li XT, Wang LL, Zhou SF. Placental drug disposition and its clinical implications. *Curr Drug Metab.* 2008 Feb;9(2):106-21.
- Wielinga PR, Reid G, Challa EE, van der Heijden I, van Deemter L, de Haas M, Mol C, Kuil AJ, Groeneveld E, Schuetz JD, Brouwer C, De Abreu RA, Wijnholds J, Beijnen JH, Borst P. Thiopurine metabolism and identification of the thiopurine metabolites transported by MRP4 and MRP5 overexpressed in human embryonic kidney cells. *Mol Pharmacol.* 2002 Dec;62(6):1321-31.
- Wielinga PR, van der Heijden I, Reid G, Beijnen JH, Wijnholds J, Borst P. Characterization of the MRP4- and MRP5-mediated transport of cyclic nucleotides from intact cells. *J Biol Chem.* 2003 May 16;278(20):17664-71. Epub 2003 Mar 13.
- Wijnholds J, Scheffer GL, van der Valk M, van der Valk P, Beijnen JH, Scheper RJ, Borst P. Multidrug resistance protein 1 protects the oropharyngeal mucosal layer and the testicular tubules against drug-induced damage. *J Exp Med.* 1998 Sep 7;188(5):797-808.
- aWijnholds J, Mol CA, van Deemter L, de Haas M, Scheffer GL, Baas F, Beijnen JH, Scheper RJ, Hatse S, De Clercq E, Balzarini J, Borst P. Multidrug-resistance protein 5 is a ultraspecific organic anion transporter able to transport nucleotide analogs. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000 Jun 20;97(13):7476-81.
- bWijnholds J, deLange EC, Scheffer GL, van den Berg DJ, Mol CA, van der Valk M, Schinkel AH, Scheper RJ, Breimer DD, Borst P. Multidrug resistance protein 1 protects the choroid plexus epithelium and contributes to the blood-cerebrospinal fluid barrier. *J Clin Invest.* 2000 Feb;105(3):279-85.
- Wright SR, Boag AH, Valdimarsson G, Hipfner DR, Campling BG, Cole SP, Deeley RG. Immunohistochemical detection of multidrug resistance protein in human lung cancer and normal lung. *Clin Cancer Res.* 1998 Sep;4(9):2279-89.
- Yu XQ, Xue CC, Wang G, Zhou SF. Multidrug resistance associated proteins as determining factors of pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs. *Curr Drug Metab.* 2007 Dec;8(8):787-802.
- Zaman GJ, Flens MJ, van Leusden MR, de Haas M, Mulder HS, Lankelma J, Pinedo HM, Scheper RJ, Baas F, Broxterman HJ, et al. The human multidrug resistance-associated protein MRP is a plasma membrane drug-efflux pump. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1994 Sep 13;91(19):8822-6.
- Zaman GJ, Lankelma J, van Tellingen O, Beijnen J, Dekker H, Paulusma C, Oude Elferink RP, Baas F, Borst P. Role of glutathione in the export of compounds from cells by the multidrug-resistance-associated protein. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1995 Aug 15;92(17):7690-4.
- Zelcer N, Saeki T, Reid G, Beijnen JH, Borst P. Characterization of drug transport by the human multidrug resistance protein 3 (ABCC3). *J Biol Chem.* 2001 Dec 7;276(49):46400-7.
- aZelcer N, Saeki T, Bot I, Kuil A, Borst P. Transport of bile acids in multidrug-resistance-protein 3-overexpressing cells co-transfected with the ileal Na⁺-dependent bile-acid transporter. *Biochem J.* 2003 Jan 1;369(Pt 1):23-30.
- bZelcer N, Reid G, Wielinga P, Kuil A, van der Heijden I, Schuetz JD, Borst P. Steroid and bile acid conjugates are substrates of human multidrug-resistance protein (MRP) 4 (ATP-binding cassette C4). *Biochem J.* 2003 Apr 15;371(Pt 2):361-7.
- Zelcer N, van de Wetering K, de Waart R, Scheffer GL, Marschall HU, Wielinga PR, Kuil A, Kunne C, Smith A, van der Valk M, Wijnholds J, Elferink RO, Borst P. Mice lacking Mrp3 (Abcc3) have normal bile salt transport, but altered hepatic transport of endogenous glucuronides. *J Hepatol.* 2006 Apr;44(4):768-75. Epub 2005 Aug 9.
- Zeng H, Liu G, Rea PA, Kruh GD. Transport of amphipathic anions by human multidrug resistance protein 3. *Cancer Res.* 2000 Sep 1;60(17):4779-84.
- Zhang Y, Han H, Elmquist WF, Miller DW. Expression of various multidrug resistance-associated protein (MRP) homologues in brain microvessel endothelial cells. *Brain Res.* 2000 Sep 8;876(1-2):148-53.
- Zhang Y, Schuetz JD, Elmquist WF, Miller DW. Plasma membrane localization of multidrug resistance-associated protein homologs in brain capillary endothelial cells. *J Pharmacol Exp Ther.* 2004 Nov;311(2):449-55. Epub 2004 Jun 24.