บทปริทัศน์

โปรตีน ABC transporter และการดื้อยาในโรคมะเร็ง

คณินทร์ รังสาดทอง

บทคัดย่อ

การดื้อยาในโรคมะเร็งส่งผลเป็นอย่างมากต่อประสิทธิผลในการรักษา หนึ่งในปัจจัยของการดื้อยาที่สำคัญคือการทำงานของโปรตีนที่ผลักยาออกจากเซลล์มะเร็งหรือที่เรียกว่า “efflux transporter” โปรตีน efflux transporter กลุ่มที่สำคัญคือ ABC (ATP-binding cassette) transporter ที่มีความสามารถในการขับยาออกนอกเซลล์โดยอาศัยพลังงานจาก ATP ทำให้การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดไม่เกิดประสิทธิผลเท่าที่ควร ABC transporter ประกอบไปด้วยสามโปรตีนหลักได้แก่ P-glycoprotein (P-gp; ABCB1), breast cancer resistance protein (BCRP; ABCG2) และ multidrug resistance-associated protein 1 (MRP1; ABCC1) โปรตีนเหล่านี้แสดงออกในโรคมะเร็งหลายประเภทและมีความสามารถในการขับยาต้านมะเร็งที่หลากหลาย ในบทความนี้จะอธิบายถึงรายละเอียดด้านโครงสร้าง ความจำเพาะต่อสารที่ขับออก บทบาทในด้านสรีรวิทยา แนวทางและยาที่มีฤทธิ์ในการยับยั้งโปรตีน ABC transporter

คำสำคัญ: โปรตีน ABC transporter, การดื้อยาในโรคมะเร็ง, P-glycoprotein, Breast cancer resistance protein, Multidrug resistance-associated protein 1

วันที่รับบทความ: ๒๑ กุมภาพันธ์ ๒๕๕๗ **วันที่อนุญาตให้ตีพิมพ์: ๒๙ พฤษภาคม ๒๕๕๗**

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

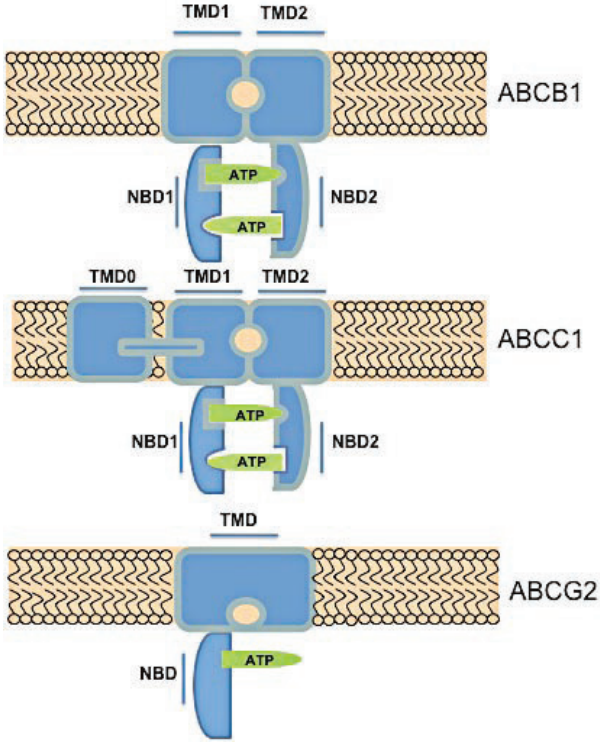
บทนำ

ถึงแม้ว่าในปัจจุบันการรักษาโรคมะเร็งจะมีความรุดหน้าและทันสมัยไปอย่างมากแล้วก็ตาม แต่ทว่าการที่เซลล์มะเร็งมีลักษณะดื้อต่อยาเคมีบำบัดยังเป็นปัญหาหลักข้อหนึ่งที่ส่งผลกระทบต่อการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งหลายชนิด[๑] จากการศึกษาวิจัยพบว่าการดื้อยาส่งผลทำให้การรักษาโรคมะเร็งในระยะลุกลามล้มเหลวประมาณร้อยละ ๙๐[๒] การดื้อยาหลายตัว (multidrug resistance) เป็นสภาวะที่เกิดขึ้นหลังเซลล์มะเร็งได้สัมผัสกับยาต้านมะเร็งชนิดเดียวแต่สามารถแสดงลักษณะดื้อต่อยาต้านมะเร็งชนิดอื่นๆ ที่ไม่มีความสัมพันธ์ทางโครงสร้างและกลไกการออกฤทธิ์ต่อยาชนิดแรกที่ได้รับ[๓] การศึกษาสภาวะดื้อยาประเภทนี้เกิดขึ้นครั้งแรกในสัตว์ทดลองโดยมีการศึกษาการดื้อยาข้ามกลุ่มระหว่าง doxorubicin, daunorubicin และ vinca alkaloids[๔, ๕] ปัจจัยในการดื้อยามีหลากหลายด้วยกัน เช่น การลดปริมาณการนำส่งยาเข้าสู่เซลล์ การเปลี่ยนแปลงการทำงานของเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับการสลายตัวยา (metabolism) การเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมของเป้าหมายในเซลล์มะเร็ง การเปลี่ยนแปลงลักษณะการตายแบบอะพอพโทซิส การเปลี่ยนแปลงลักษณะการซ่อมแซมตัวเองของเซลล์[๖] และหนึ่งในปัจจัยสำคัญที่เอื้อต่อการดื้อยาหลายตัวคือการแสดงออกของโปรตีนที่มีผลต่อการขนส่งยาออกนอกเซลล์ (efflux transporter protein) ซึ่งโปรตีนเหล่านี้ส่วนใหญ่อยู่ในกลุ่มของ ATP-binding cassette (ABC) transporter protein[๖, ๗]

ABC transporter protein

ในร่างกายมนุษย์มีจีน (gene) ทั้งหมด ๓๐,๐๐๐ - ๔๐,๐๐๐ จีน ในจำนวนนี้จีนทั้งหมด ๗๐๐ จีนสามารถถอดรหัสเป็นโปรตีนสำหรับการนำส่งยา (transporter protein)[๘] ทั้งนี้ในมนุษย์มี ๔๘ จีนที่สามารถถอดรหัสกลายเป็นโปรตีน ABC transporter ซึ่งสามารถถูกจำแนกออกเป็น ๗ กลุ่มย่อย จาก ABCA ถึง ABCG[๙] โดยใช้มาตรฐานของการจัดเรียงตัวของกรดอะมิโนและโครงสร้างของโปรตีน

ABC transporter อาศัยพลังงานจากกระบวนการจับยึดเหนี่ยว ATP (ATP binding) และการไฮโดรไลซิส (hydrolysis) ในการนำส่งสารภายในเซลล์และภายนอกเซลล์เข้าและออกเยื่อหุ้มเซลล์[๑๐] ซึ่งโครงสร้างหลักประกอบด้วย 2 transmembrane domain (TMD) และ 2 nucleotide-binding domain (NBD) ที่อยู่ภายในเซลล์[๑๑] แบบจำลองโครงสร้างของ ABC transporter อยู่ในรูปแบบของ NH2-TMD1-NBD1-TMD2-NBD2-COOH[๑๒] ดังรูปที่ ๑ โปรตีนบางตัวในกลุ่ม ABCC เช่น ABCC1 ABCC2, ABCC3, ABCC6, ABCC8, ABCC9 มีลักษณะคล้ายคลึงกับ ABC transporter ตัวอื่นๆ เพียงแต่มีโครงสร้างพิเศษเพิ่มเติมขึ้นมาคือ transmembrane domain ที่เรียกว่า TMD0 และโครงสร้างที่เชื่อมต่อ TMD0 กับ transmembrane ตัวถัดไป (TMD1) เรียกว่า L0 ในขณะเดียวกันสมาชิกบางตัวในกลุ่มของ ABCB ABCD และ ABCG จะมี 1 transmembrane domain และ 1 nucleotide-binding domain เช่น โปรตีน BCRP (ABCG2)[๖, ๗]



รูปที่ ๑ โครงสร้างของโปรตีน ABC transporter ได้แก่ P-glycoprotein (ABCB1), multidrug resistance-associated protein 1 (ABCC1) และ breast cancer resistance protein (ABCG2) บนเยื่อหุ้มเซลล์[๙]

หน้าที่ของ transmembrane domain คือ การจับกับสารหรือยาและนำส่งออกนอกเซลล์ ในขณะที่ nucleotide-binding domain มีหน้าที่ในด้านการสังเคราะห์พลังงานผ่านกระบวนการจับยึดเหนี่ยว ATP และการไฮโดรไลซิส และส่งต่อพลังงานไปยัง transmembrane domain เพื่อขับเคลื่อนโปรตีนในการนำส่งสารออกนอกเซลล์ ในแง่ของลำดับรหัสประจำตัว (sequence identity) ของกรดอะมิโน พบว่า transmembrane domain จะมีลำดับรหัสประจำตัวที่จำเพาะน้อยกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับ nucleotide-binding domain เนื่องจากใน nucleotide-binding domain จะประกอบด้วย ATP-binding site และกรดอะมิโนที่จำเพาะในการจับกับ ATP ที่ตำแหน่งของ P-loop (Walker A), Walker B, signature motif (LSGGQ motif) และ H-loop[๑๓, ๑๔]

โปรตีนในกลุ่ม ABC transporter มีบทบาทในด้านสรีรวิทยาและการกลายพันธุ์ในทางพันธุกรรมและสามารถส่งผลต่อการเกิดโรค เช่น โรค Tangier จาก ABCA1[๑๕] โรค Dublin-Johnson syndrome จาก ABCC2[๑๖, ๑๗] และโรคเอแอลดี (adrenoleukodystrophy; ALD) จาก ABCD1[๑๘] ที่ผ่านมามีการศึกษาโปรตีนในกลุ่ม ABC transporter อย่างกว้างขวางในแง่บทบาทการขนส่งยาต้านมะเร็ง โปรตีนกลุ่มดังกล่าว ได้แก่ P-glycoprotein (P-gp/ ABCB1), breast cancer resistance protein (BCRP/ ABCG2) และ multidrug resistance-associated protein 1 (MRP1/ABCC1) ซึ่งถือว่าเป็นโปรตีน หลักในการก่อให้เกิดการดื้อยาในเซลล์มะเร็ง

P-gp (ABCB1)

P-gp ได้ถูกค้นพบครั้งแรกในปี ค.ศ. ๑๙๗๖ ในเซลล์รังไข่ของ Chinese hamster[๑๙] และเป็นโปรตีนที่ได้รับการศึกษาอย่างกว้างขวาง จีน multidrug resistance 1 (mdr1) ในมนุษย์อยู่ในโครโมโซมที่ 7q21 และประกอบด้วยกรดอะมิโนจำนวน ๑,๒๘๐ ตัวในการประกอบเป็นโครงสร้างของ P-gp บนเยื่อหุ้มเซลล์ ลักษณะโครงสร้างของ P-gp ประกอบด้วย 2 transmembrane domain และ 2 nucleotide-binding domain แบบจำลองโครงสร้างของ P-gp อยู่ในรูปแบบของ NH2-TMD1-NBD1-TMD2-NBD2-COOH[๒๐] ดังรูปที่ ๑

จากการศึกษาในช่วงแรกของทั้งในมนุษย์และหนูพบว่า P-gp พบได้น้อยในเนื้อเยื่อทั่วไป แต่พบว่ากลับมีปริมาณสูงในตำแหน่งด้านบน (apical) ของเซลล์เนื้อเยื่อบุผิวของลำไส้ใหญ่ ลำไส้เล็กท่อตับอ่อน ท่อน้ำดี หลอดไตฝอยส่วนต้น ต่อมหมวกไต และเซลล์สร้างเส้นใยของรก ซึ่งล้วนแล้วแต่มีหน้าที่ในการขับถ่าย[๒๑ - ๒๔] โดยนอกจากนี้ P-gp ยังพบได้ที่ blood-brain barrier และ blood-testis barrier ซึ่งจากตำแหน่งของ P-gp บริเวณดังกล่าวสามารถบ่งชี้ถึงบทบาทของ P-gp ในการปกป้องสิ่งแปลกปลอมและสารพิษจากนอกร่างกาย รวมถึงการขับถ่ายเมแทบอไลต์สู่ท่อน้ำดี และปัสสาวะ และการขนส่งฮอร์โมนจากต่อมหมวกไต[๒๕, ๒๖] โดยที่หลายการศึกษาได้ยืนยันแนวคิดนี้ เช่น การศึกษาของ Doran และคณะที่พบว่า ค่าการสะสมยาในสมองในหนูที่ปราศจาก P-gp จะพบมากกว่าในหนูที่ปรกติ[๒๗] และการศึกษาของ Schinkel และคณะพบว่า หนูที่ปราศจาก P-gp มีปริมาณของ ivermectin ซึ่งเป็นสารที่มีพิษต่อระบบประสาทในระดับสูงกว่าหนูปรกติประมาณ ๑๐๐ เท่า ซึ่งแสดงให้เห็นบทบาทของ P-gp ต่อการป้องกันการสะสมของยา และสิ่งแปลกปลอมต่อร่างกายในสมองและระบบประสาทส่วนกลาง[๒๘] P-gp ที่เยื่อบุลำไส้มีหน้าที่ในการขับสารหรือยาจากระบบไหลเวียนเลือดออกสู่ช่องภายในลำไส้ (lumen) และป้องกันยาหรือสารจากช่องภายในลำไส้สู่ระบบไหลเวียนเลือด ดังนั้นการทำงานของ P-gp จึงส่งผลต่อการดูดซึมและชีวประสิทธิผลของยาที่มีความจำเพาะต่อ P-gp ดังตัวอย่างการศึกษาของ Malingre และคณะที่พบว่าการให้ docetaxel ในรูปแบบรับประทานร่วมกับ cyclosporine A (มีฤทธิ์ยับยั้ง P-gp) สามารถเพิ่มปริมาณยาสะสมของ docetaxel ในคนไข้จาก ๐.๓๗ ± ๐.๓๓ มิลลิกรัมต่อลิตรใน ๑ ชั่วโมง ไปเป็น ๒.๗๑ ± ๑.๘๑ มิลลิกรัมต่อลิตรใน ๑ ชั่วโมง เมื่อได้รับร่วมกับ cyclosporine A[๒๙]

โปรตีน P-gp สามารถขนส่งสารที่มีลักษณะที่หลากหลายตั้งแต่ยาต้านมะเร็งจนถึงเปปไทด์ซึ่งคุณลักษณะเด่นของ P-gp คือ สามารถขนส่งสารที่มีคุณสมบัติทั้งส่วนที่ชอบน้ำและไม่ชอบในโมเลกุลเดียวกัน (amphipathic) และค่อนไปทางไม่ชอบน้ำ (hydrophobic) นอกจากนี้ P-gp สามารถขนส่งสารที่มีขนาดค่อนข้างใหญ่ เช่น paclitaxel และ vinblastine[๓๐] ไปจนถึงสารที่มีขนาดเล็กรองลงมาเช่น daunorubicin และ doxorubicin[๓๑, ๓๒] นอกจากนี้ยาต้านมะเร็งที่สามารถขนส่งด้วย P-gp เช่น epirubicin, mitoxantrone, vincristine, vinorelbine, irinotecan, topotecan, etoposide, teniposide และ actinomycin D[๓๓ - ๓๕] ดังสรุปไว้ในตารางที่ ๑

ตารางที่ ๑ ยาต้านมะเร็งที่สามารถถูกขนส่งได้ด้วยโปรตีน P-glycoprotein (ABCB1), multidrug resistance-associated protein 1 (ABCC1) และ breast cancer resistance protein (ABCG2)

P-gp (ABCB1)	BCRP (ABCG2)	MRP1 (ABCC1)
Actinomycin D	Bisantrene	Chlorambucil
Bisantrene	Daunorubicin	Daunorubin
Daunorubicin	Doxorubicin	Doxorubicin
Docataxel	Epirubicin	Epirubicin
Doxorubicin	Etoposide	Etoposide
Epirubicin	Gefitinib	Flutamide
Etoposide	Imatinib	Irinotecan
Gefitinib	Irinotecan	Melphalan
Idarubicin	Methotrexate	Methotrexate
Imatinib	Mitoxantrone	Teniposide
Irinotecan	Teniposide	Vinblastine
Mitomycin C	Topotecan	Vincristine
Mitoxantrone		
Paclitaxel		
Teniposide		
Topotecan		
Vinblastine		
Vincristine		
Vinorelbine		

BCRP (ABCG2)

โปรตีน BCRP (ABCG2) ได้ถูกค้นพบครั้งแรกในปี ค.ศ. ๑๙๙๘ จากเซลล์มะเร็งเต้านมที่ชื่อว่า Michigan Cancer Foundation-7 ที่แสดงอาการดื้อต่อยา adriamycin และสามารถลดการดื้อยาด้วยยา verapamil (MCF-7/AdrVp)[๓๖] โปรตีน BCRP ประกอบด้วยกรดอะมิโนจำนวน ๖๕๕ ตัว โครงสร้างของโปรตีน BCRP ประกอบด้วย 1 transmembrane domain และ 1 nucleotide-binding domain ซึ่งเรียกว่า half transporter การทำงานของ BCRP พบว่าจะต้องมีการจัดเรียงโปรตีนแบบ homodimer ซึ่งแตกต่างจาก half transporter ตัวอื่นอันได้แก่ ABCG5 และ ABCG8 ที่สามารถทำงานได้ด้วยการจัดรูปแบบโปรตีนในลักษณะ heterodimer[๓๗]

โปรตีน BCRP ได้ถูกโคลนมาจากเซลล์มะเร็งที่ดื้อยา เพราะฉะนั้นยาเคมีบำบัดจึงเป็นยากลุ่มแรกที่ได้ถูกค้นพบว่าถูกขนส่งด้วย BCRP โดยเฉพาะยา mitoxantrone ที่ค้นพบเป็นตัวแรก[๓๖, ๓๘] BCRP มีความสามารถในการขนส่งยาต้านมะเร็งได้แก่ anthracycline, etoposide, teniposide, topotecan, irinotecan, methotrexate[๓๙ – ๔๑] และยาในกลุ่มยับยั้ง tyrosine kinase เช่น imatinib และ gefitinib[๔๒, ๔๓] ดังสรุปไว้ในตารางที่ ๑ จากการศึกษาด้วยวิธีอิมมูโนฮีสโตเคมี (immunohistochemistry) พบว่า การแสดงออกของ BCRP จะพบมากที่สุดที่เนื้อเยื่อรกในส่วนเซลล์ชั้นนอกซึ่งเป็นเซลล์ที่ไม่มีขอบแยกออกจากกันชัดเจน (syncytiotrophoblast) ระบบประสาทส่วนกลาง ลำไส้เล็ก ลำไส้ใหญ่ ตับ ต่อมหมวกไต ต่อมลูกหมาก อัณฑะ และมดลูก[๔๔ - ๔๕]

บทบาททางสรีรวิทยาของ BCRP นั้นเช่นเดียวกับ P-gp ที่ปรากฏด้านบนของเยื่อหุ้มเซลล์ ซึ่ง BCRP มีบทบาททั้งในการดูดซึมยาและสารแปลกปลอมเช่นเดียวกับการป้องกันสิ่งแปลกปลอมนอกร่างกาย ดังการศึกษาของ Jonker และคณะในปี ค.ศ. ๒๐๐๐ ที่แสดงระดับยา topotecan ในพลาสมาเมื่อได้รับร่วมกับ GF120918 (มีฤทธิ์ยับยั้ง BCRP) มีระดับสูงเพิ่มขึ้นมากกว่าในหนูที่ปราศจาก P-gp และหนู wild-type ประมาณ ๖ และ ๙ เท่าตามลำดับเมื่อเปรียบเทียบกับการให้ยาควบคุม นอกจากนั้นการให้ GF120918 สามารถ

ลดการขับออกของยา topotecan และเพิ่มการดูดซึมกลับในลำไส้ นอกจากนี้การทดลองยังแสดงถึงบทบาทของ BCRP ที่รกในการปกป้องตัวอ่อนต่อสิ่งแปลกปลอม[๔๖] การศึกษาของ Breedveld และคณะ พบว่า โปรตีน BCRP ส่งผลต่อการกระจายตัวยาเข้าสมองโดยที่ระดับของ imatinib (สารที่สามารถถูกขนส่งได้ด้วย BCRP) เพิ่มขึ้น ๒.๕ เท่า และการขับออกของ imatinib ที่ได้รับทางหลอดเลือดดำลดลง ๑.๖ เท่าในหนูที่ปราศจาก BCRP เมื่อเปรียบเทียบกับหนูชนิด wild-type[๔๗]

MRP1 (ABCC1)

โปรตีน MRP1 (ABCC1) ได้ถูกค้นพบครั้งแรกในปี ค.ศ. ๑๙๙๒[๔๘, ๔๙] จีน ATP-binding cassette subfamily C (abcc1) ในมนุษย์อยู่ในโครโมโซมที่ 16p13.1 ซึ่งจีนนี้ประกอบด้วย ๒๐๐,๐๐๐ คู่เบส และสามารถถอดรหัสเป็นกรดอะมิโนจำนวน ๑,๕๓๑ ตัว ในการประกอบเป็นโครงสร้าง ของโปรตีน MRP1 บนเยื่อหุ้มเซลล์

ลักษณะโครงสร้างของ MRP1 มีลักษณะคล้ายคลึงกับ ABC transporter ตัวอื่นๆ แต่มี โครงสร้างพิเศษเพิ่มเติมขึ้นมาคือ transmembrane domain ที่เรียกว่า TMD0 และโครงสร้างที่เชื่อมต่อ TMD0 กับ transmembrane ตัวถัดไป (TMD1) เรียกว่า L0 แบบจำลองโครงสร้างของ ABCC1 อยู่ในรูปแบบของ NH2-TMD0-L0-TMD1-NBD1-TMD2-NBD2-COOH[๕๐ - ๕๒] ดังรูปที่ ๑ หน้าที่ของ TMD0 ยังไม่ชัดเจนนัก แต่การศึกษาของ Bakos และคณะมีสมมุติฐานว่า TMD0 มีหน้าที่ในการคงสภาพของลักษณะของโครงสร้างมากกว่าในการขนส่งสาร[๕๓, ๕๔] ในร่างกายมนุษย์ MRP1 มีปริมาณสูงที่อวัยวะสำคัญหลายส่วน เช่น ปอด อัณฑะ รก และไต ในขณะที่อวัยวะ ได้แก่ ลำไส้เล็ก ลำไส้ใหญ่ และเยื่อหุ้มสมองจะพบ MRP1 ในปริมาณที่น้อยกว่า[๔๘, ๕๕ - ๕๗]

MRP1 มีความสามารถขนส่งสารได้หลายรูปแบบทั้งสารที่ยังไม่ผ่านการดัดแปร (unmodified substrate) อันได้แก่ ยา methotrexate[๕๘] และยา flutamide ซึ่งเป็นยาในกลุ่มต้านแอนโดรเจน[๕๙] นอกจากนี้ MRP1 ยังมีความสามารถในการขนส่งสารในรูปแบบเมตาบอไลท์สังยุค (conjugated metabolite) เช่น glutathione, glucuronide และ sulphate ตัวอย่างของสารที่ขนส่งในรูปแบบนี้ ได้แก่ glutathione conjugate ของ leukotriene C4 (LTC4), leukotriene D4 (LTD4), leukotriene E4 (LTE4), 17β-glucuronosyl estradiol (E217βG), bile acid sulphates และ estrone-3-sulphate[๖๐, ๖๑] ตัวอย่างของยาต้านมะเร็งที่มีการขนส่งสารในรูปแบบเมตาบอไลต์สังยุค ได้แก่ melphalan, chlorambucil และ etoposide[๖๒, ๖๓] นอกจาก MRP1 สามารถขนส่งสารในรูปแบบเมตาบอไลท์สังยุค แล้ว MRP1 สามารถขนส่งสารด้วยวิธีขนส่งร่วม (cotransport) กับ glutathione เช่น daunorubicin และ vincristine[๖๔, ๖๕]

แนวทางในการเพิ่มประสิทธิภาพของยาเคมีบำบัด

ในการรักษาโรคมะเร็งด้วยยาเคมีบำบัดนั้นมักมีการใช้ยาเคมีบำบัดมากกว่า ๒ ตัว เนื่องมาจากการใช้ยาต้านมะเร็งร่วมกันที่มีกลไกแตกต่างกันหลายๆ ตัว นอกจากสามารถลดโอกาสการเกิดอาการดื้อยาแล้วยังสามารถยับยั้งที่เป้าหมายที่แตกต่างกัน ซึ่งจะเพิ่มประสิทธิภาพในการฆ่าเซลล์มะเร็ง[๖๖]

ในปัจจุบันนอกจากยาต้านมะเร็งที่ใช้ในแผนการรักษาทั่วไปแล้วยังมียาต้านมะเร็งรุ่นใหม่ที่ถูกพัฒนาตามเป้าหมายในเชิงโมเลกุล ยาต้านมะเร็งรุ่นใหม่เหล่านี้ เช่น erlotinib ซึ่งเป็นยาโมเลกุลขนาดเล็กที่สามารถยับยั้งการทำงานของ tyrosine kinase ที่ epidermal growth factor receptor (EGFR) และโมโนโคลนอลแอนติบอดี เช่น cetuximab (ยับยั้ง EGFR), panitumumab (ยับยั้ง EGFR), trastuzumab (ยับยั้ง human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)) และ bevacizumab (ยับยั้ง vascular endothelial growth factor receptor (VEGF))[๖๗] นอกจากนี้ยังมีแนวทางใหม่ในการรักษาโรคมะเร็งที่สามารถลดการแสดงออกของโปรตีนผ่านอาร์เอ็นเอ เช่น การใช้ antisense oligonucleotide (AON) และ small-interfering RNA (siRNA)[๖๗] ซึ่งเป็นสิ่งที่ให้ความหวังในการรักษา แต่อย่างไรก็ตามยังมีความจำเป็นต้องได้รับการยืนยันทางคลินิกในอนาคต

การพัฒนายาที่มีฤทธิ์ยับยั้ง ABC transporter เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพของยาเคมีบำบัด

แนวทางที่สามารถใช้แก้ปัญหากลไกการดื้อยาจากโปรตีน ABC transporter นอกจากที่กล่าวในข้างต้นแล้วยังมีอยู่หลายวิธีด้วยกัน เช่น การใช้ยาต้านมะเร็งที่ไม่สามารถถูกขับออกได้โดยโปรตีน ABC transporter เช่น ยาที่ดัดแปลงจากยากลุ่ม anthracycline (anamycin หรือเพปไทด์ของ doxorubicin), alkylating agent (cyclophosphamide) และยากลุ่ม antimetabolite เช่น 5-fluorouracil[๓] อีกแนวทางหนึ่งคือ การให้ยาหรือสารที่มีฤทธิ์ในการยับยั้งการทำงานของ ABC transporter ในระดับเซลล์ร่วมกับการให้ยาต้านมะเร็งโดยที่จุดมุ่งหมายคือการลดการดื้อยาต้านมะเร็งในช่วงที่ได้รับการรักษาและการเพิ่มปริมาณยาต้านมะเร็งด้วยการเพิ่มชีวประสิทธิผลและการสะสมยาในเป้าหมายเช่น ในสมอง ซึ่งแบ่งเป็น ๓ กลุ่มตามแต่ช่วงเวลาและผลของอาการอันไม่พึงประสงค์ดังนี้

First class generation

ยาในกลุ่มแรกนี้ได้แก่ verapamil และ cyclosporine A การศึกษาของ Tsuruo และคณะในปี ค.ศ. ๑๙๘๑ พบว่า verapamil ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม calcium channel blocker และใช้ในการขยายหลอดเลือดหัวใจสามารถเพิ่มฤทธิ์ของ vincristine และ vinblastine ในเซลล์ที่ดื้อต่อยา vincristine และมีการแสดงออกของ P-gp[๖๘] การศึกษาของ Slater และคณะ พบว่า cyclosporine A ซึ่งใช้เป็นยากดภูมิคุ้มกันนั้นมีคุณสมบัติในการลดการดื้อของ vincristine และ daunorubicin ในเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาว (T-cell acute lymphatic leukaemia)[๖๙] นอกจากนี้ยังมีประสิทธิภาพในการลดการดื้อยา doxorubicin และ vincristine ในเซลล์มะเร็งปอดโดยที่ทั้ง verapamil และ cyclosporine A สามารถยับยั้งการเกิด MDR ได้จากคุณสมบัติในการจับกับ substrate-binding site ของ P-gp[๗๐] นอกจากนี้ยา nifedipine ยังสามารถลดการเกิดการดื้อยาจาก P-gp[๗๑] อย่างไรก็ตามแม้ว่ายาหลายตัวใน first class generation สามารถยับยั้งการทำงานของ ABC transporter ได้หลากหลาย แต่ต้องมีการบริหารยาในความเข้มข้นที่สูงในทางคลินิกจึงนำไปสู่การเกิด ผลข้างเคียงอันไม่พึงประสงค์ เช่น การเกิดพิษต่อหัวใจของ verapamil และการยับยั้งภูมิคุ้มกันของ cyclosporine A รวมถึงพิษต่อตับและไต[๓, ๗๒]

Second class generation

เมื่อเปรียบเทียบกับยาในกลุ่มแรกแล้วยาในกลุ่มที่ ๒ ได้รับการดัดแปลงโครงสร้างจาก cyclosporine A ซึ่งประกอบด้วย valspodar (PSC833) และ biricodar (VX710) มีประสิทธิภาพสูงกว่า และไม่มีผลในการกดภูมิคุ้มกัน จากการศึกษาของ Twentyman และคณะแสดงให้เห็นว่า valspodar (PSC833) มีประสิทธิภาพในการยับยั้ง P-gp ได้ดีกว่า cyclosporine A ประมาณ ๗ – ๑๐ เท่าในการลดการดื้อยา doxorubicin, vincristine และ colchicine ในเซลล์ทดลอง[๗๓] แต่อย่างไรก็ตาม พบว่า ยาในกลุ่มนี้มีผลในแง่อันตรกิริยาของยาที่ผ่านกระบวนการสลายตัวยาโดยเอนไซม์ cytochrome P450 (CYP3A4) ทำให้รบกวนการสลายตัวยาของยาต้านมะเร็งบางตัว[๗๑, ๗๕] และในแง่อาการข้างเคียงที่เกิดขึ้นเมื่อใช้ร่วมกับยาเคมีบำบัด

Third class generation

ยาในกลุ่มที่ ๓ มีความพยายามในการพัฒนาให้ยาไม่มีผลต่ออันตรกิริยาในทางเภสัชจลนศาสตร์ เพิ่มความจำเพาะต่อแต่ละ ABC transporter และมีประสิทธิผลในการยับยั้งโปรตีนในความเข้มข้นระดับนาโนโมลาร์ ตัวอย่างยาในกลุ่มนี้เช่น tariquidar (XR9576), elacridar (GF120918), zosuquidar (LY335979) และ dofequidar (MS209)

ยา tariquidar สามารถเพิ่มฤทธิ์ของยาเคมีบำบัดหลายตัวในการทดลองในเซลล์อันได้แก่ doxorubicin, paclitaxel, etoposide และ vincristine ในระดับความเข้มข้นที่ต่ำ (๒๕ - ๘๐ นาโนโมลาร์) นอกจากนี้ tariquidar ยังเสริมฤทธิ์ของยา doxorubicin โดยที่ไม่ก่อให้เกิดพิษในหนูทดลองที่ได้รับ การฝังก้อนเนื้อมะเร็งลำไส้ที่ดื้อต่อยามะเร็ง[๗๕] ในการวิจัยทางคลินิกในระยะที่ ๑ พบว่า ยา tariquidar ไม่ส่งผลทางเภสัชจลนศาสตร์ต่อยา paclitaxel, vinorelbine และ doxorubicin เมื่อผู้ป่วยโรค มะเร็งได้รับร่วม และผู้ป่วยสามารถทนได้กับความเข้มข้นของยาในระดับที่สามารถยับยั้ง P-gp[๗๖] แต่กระนั้นพบว่ายาตัวนี้ได้ถูกยับยั้งการทดลองทางคลินิกในระยะที่ ๒ อันเนื่องมาจากอาการอันไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านมที่ได้รับ docataxel หรือ vinorelbine ร่วมกับ tariquidar[๗๗]

ยา zosuquidar เป็นหนึ่งในยาที่พบว่ามีความจำเพาะต่อ P-gp และมีประสิทธิภาพในหลอด ทดลองโดยมีค่า Ki ที่ ๕๙ นาโนโมลาร์[๗๘] นอกจากนี้ในสัตว์ทดลองพบว่ายา zosuquidar สามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตและลดขนาดของก้อนเนื้อ[๗๘] ในการวิจัยในผู้ป่วย acute myeloid leukaemia พบว่า zosuquidar ให้ผลบ่งชี้ว่าเป็นยาที่สามารถยับยั้ง P-gp ที่ดีในแง่ของการยับยั้งการขับออกของสาร R123 จากเซลล์เม็ดเลือด และมีประสิทธิภาพเทียบเท่ากับยา verapamil ในการทดสอบการสะสมสาร calcein[๗๙] ในการศึกษาระยะที่ ๑ และ ๒ พบว่าการใช้ zosuquidar ร่วมกับรูปแบบการใช้ยาเคมีบำบัดสูตร CHOP (cyclophosphamide, hydroxydaunorubicin, vincristine และ prednisolone) ไม่ส่งผลต่อคุณลักษณะทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาต้านมะเร็งที่ได้รับในผู้ป่วย non-Hodgkin's lymphoma[๘๐] ซึ่งในขณะนี้ได้ทดลองอยู่ในระยะที่ ๓ ของการวิจัยทางคลินิก

ยา elacridar เป็นยาในกลุ่มที่ ๓ อีกตัวหนึ่งที่แตกต่างจาก zosuquidar ตรงที่ไม่ได้จำเพาะต่อ P-gp เพียงกลุ่มเดียว แต่ยังสามารถลดการดื้อยาในเซลล์ที่มีการแสดงออกของ BCRP และไม่มีอันตรกิริยาต่อยาต้านมะเร็งตัวอื่นที่ให้ร่วมกันดังการศึกษาในระยะที่ ๑ ของ elacridar ที่ให้ร่วมกับ topotecan[๘๑]

ยาที่มีฤทธิ์ยับยั้ง P-gp บางตัว เช่น biricodar (VX710), dofequidar (MS209), CBT-1 และ elacridar (GF120918) แสดงให้เห็นถึงฤทธิ์ในการยับยั้งที่กว้างครอบคลุมทั้ง P-gp, MRP1 และ BCRP[๘๒ - ๘๔] ในขณะที่ยาบางตัว เช่น MK-571 มีคุณสมบัติจำเพาะต่อ MRP1 โดยมีกลไกในการยับยั้ง leukotriene D4 receptor[๘๕] จากการศึกษาของ Qadir และคณะ พบว่า MK-571 มีความจำเพาะต่อ MRP1 มากกว่าเมื่อเปรียบเทียบ

กับ cyclosporine A[๙๖] เช่นเดียวกับ fumitremorgin C ที่มีความสามารถจำเพาะในการยับยั้ง BCRP[๙๗] โดยที่ทั้ง MK-571 และ fumitremorgin C ได้รับการยืนยันให้เป็นสารมาตรฐานในการยับยั้ง MRP1 และ BCRP ในเซลล์ แต่อย่างไรก็ตามการศึกษายาที่มีฤทธิ์ยับยั้ง MRP1 และ BCRP ยังมีการค้นคว้าวิจัยจำนวนน้อยเมื่อเทียบกับ P-gp

จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า ยาที่มีฤทธิ์ยับยั้ง ABC transporter ส่วนใหญ่จะจับกับส่วนของ transmembrane binding domain แต่พบว่ายาในกลุ่ม flavonoid มีความจำเพาะต่อการจับที่ nucleotide-binding domain ที่ ATP-binding site ซึ่งส่งผลรบกวนต่อกระบวนการจับยึดเหนี่ยว ATP และการไฮโดรไลซิส นอกจากนี้ประโยชน์ของสารสกัดที่ได้จากธรรมชาติ เช่น flavonoid คือการเกิดผลข้างเคียงที่พบได้น้อย[๙๗] ในการศึกษาในหลอดทดลองพบว่ามีสารสกัดกลุ่ม flavonoid ที่มีฤทธิ์ในการยับยั้งโปรตีน ABC transporter ในเซลล์มะเร็ง เช่น biocanin A, epigallocatechin, hesperetin, isoquercetin, kaempferol, morin, naringenin, phloretin และ quercetin[๙๘]

สรุป

ในช่วงหลายทศวรรษที่ผ่านมาทั้งบริษัทยาและหน่วยงานวิจัยได้ทุ่มทุนเป็นอย่างมากเพื่อที่จะวิจัยและผลิตตัวยาที่สามารถยับยั้งการทำงาน ABC transporter และลดการดื้อยาในโรคมะเร็ง โดยให้ร่วมกับยาเคมีบำบัด แต่ทว่าการศึกษาส่วนใหญ่ยังเป็นผลจากหลอดทดลองและสัตว์ทดลอง และพบว่าการใช้ยาเหล่านี้ในเชิงคลินิกกลับไม่ประสบผลสำเร็จเท่าที่ควรนัก เหตุผลที่สำคัญคือ ๑) ความเป็นพิษที่พบได้มากในการศึกษาวิจัยทางคลินิกซึ่งสามารถเพิ่มความเป็นพิษที่เกิดขึ้นอยู่แล้วจากยาเคมีบำบัด ๒) ชนิดของ ABC transporter ที่มีความหลากหลายและความจำเพาะต่อซับสเตรตที่แตกต่างกัน และ ๓) ABC transporter เป็นเพียงส่วนหนึ่ง ในกลไกการดื้อยาในเซลล์มะเร็ง นอกจากนี้โปรตีน ABC transporter ยังมีบทบาทที่สำคัญในการปกป้อง เซลล์ต่อสิ่งแปลกปลอมนอกร่างกาย (xenobiotic) เพราะฉะนั้นการเปลี่ยนแปลงหน้าที่ และการทำงานของ ABC transporter อาจส่งผลต่อเภสัชจลนศาสตร์และการเกิดพิษที่สูงขึ้น ซึ่งการพัฒนายาที่มีฤทธิ์ยับยั้ง ABC transporter ที่ดีนั้นนอกจากจะไม่ก่อให้เกิดอาการอันไม่พึงประสงค์แล้วควรจะมีคุณสมบัติจำเพาะเจาะจงต่อ ABC transporter ในแต่ละตัว เพื่อหลีกเลี่ยงปัญหาในการเกิดพิษและการซ้อนทับกันในการขนส่งสารและตัวยา แต่อย่างไรก็ตาม ความรู้ด้านโปรตีน ABC transporter สามารถนำไปประยุกต์ใช้ในการเฝ้าระวังอาการอันไม่พึงประสงค์และช่วยคาดคะเนประสิทธิผลของการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยโรคมะเร็ง

เอกสารอ้างอิง

๑. Gottesman MM. Mechanisms of cancer drug resistance. Annu Rev Med 2002;53:615-27.

๒. Longley DB, Johnston PG. Molecular mechanisms of drug resistance. J Pathol 2005;205:275-92.

๓. Choi CH. ABC transporters as multidrug resistance mechanisms and the development of chemosensitizers for their reversal. Cancer Cell Int 2005;5:30.

๔. Dano K. Cross resistance between vinca alkaloids and anthracyclines in Ehrlich ascites tumor in vivo. Cancer Chemother Rep 1972;56:701-8.

๕. Dano K. Development of resistance to adriamycin (NSC-123127) in Ehrlich ascites tumor in vivo. Cancer Chemother Rep 1972;56:321-6.

๖. Dean M. The genetics of ATP-binding cassette trans porters. Methods Enzymol 2005;400:409-29.

๗. Dean M, Annilo T. Evolution of the ATP-binding cassette (ABC) transporter superfamily in vertebrates. Annu Rev Genomics Hum Genet 2005;6:123-42.

๘. Venter JC, Adams MD, Myers EW, Li PW, Mural RJ, Sutton GG, et al. The sequence of the human genome. Science 2001;291:1304-51.

๙. Zhang JT. Use of arrays to investigate the contribution of ATP-binding cassette transporters to drug resistance in cancer chemotherapy and prediction of chemosensitivity. Cell Res 2007;17:311-23.

๑๐. Hollenstein K, Dawson RJ, Locher KP. Structure and mechanism of ABC transporter proteins. Curr Opin Struct Biol 2007;17:412-8.

๑๑. Jones PM, George AM. Mechanism of ABC transporters: a molecular dynamics simulation of a well characterized nucleotide-binding subunit. Proc Natl Acad Sci 2002;99:12639-44.

๑๒. Kerr ID. Structure and association of ATP-binding cassette transporter nucleotide-binding domains. Biochim Biophys Acta 2002;1561:47-64.

๑๓. Frelet A, Klein M. Insight in eukaryotic ABC transporter function by mutation analysis. FEBS Lett 2006; 580:1064-84.

๑๔. Higgins CF, Gottesman MM. Is the multidrug transporter a flippase? Trends Biochem Sci 1992;17:18-21.

๑๕. Rust S, Rosier M, Funke H, Real J, Amoura Z, Piette JC, et al. Tangier disease is caused by mutations in the gene encoding ATP-binding cassette transporter 1. Nat Genet 1999;22:352-5.

๑๖. 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;23:1061-6.

๑๗. Paulusma CC, Kool M, Bosma PJ, Scheffer GL, ter Borg F, Scheper RJ, et al. A mutation in the human canalicular multispecific organic anion transporter gene causes the Dubin-Johnson syndrome. Hepatology 1997;25:1539-42.

๑๘. Mosser J, Douar AM, Sarde CO, Kioschis P, Feil R, Moser H, et al. Putative X-linked adrenoleukodystrophy gene shares unexpected homology with ABC transporters. Nature 1993;361:726-30.

๑๙. Juliano RL, Ling V. A surface glycoprotein modulating drug permeability in Chinese hamster ovary cell mutants. Biochim Biophys Acta 1976;455:152-62.

๒๐. Choudhuri S, Klaassen CD. Structure, function, expression, genomic organization, and single nucleotide polymorphisms of human ABCB1 (MDR1), ABCC (MRP), and ABCG2 (BCRP) efflux transporters. Int J Toxicol 2006;25:231-59.

๒๑. Cordon-Cardo C, O'Brien JP, Boccia J, Casals D, Bertino JR, Melamed MR. Expression of the multidrug resistance gene product (P-glycoprotein) in human normal and tumor tissues. J Histochem Cytochem 1990;38:1277-87.

๒๒. Croop JM, Raymond M, Haber D, Devault A, Arceci RJ, Gros P, et al. The three mouse multidrug resistance (mdr) genes are expressed in a tissue-specific manner in normal mouse tissues. Mol Cell Biol 1989;9:1346-50.

๒๓. Gil S, Saura R, Forestier F, Farinotti R. P-glycoprotein expression of the human placenta during pregnancy. Placenta 2005;26:268-70.

๒๔. Thiebaut F, Tsuruo T, Hamada H, Gottesman MM, Pastan I, Willingham MC. Cellular localization of the multidrug-resistance gene product P-glycoprotein in normal human tissues. Proc Natl Acad Sci U S A 1987;84:7735-8.

๒๕. Beaulieu E, Demeule M, Ghitescu L, Beliveau R. P-glycoprotein is strongly expressed in the luminal membranes of the endothelium of blood vessels in the brain. Biochem J 1997;326:539-44.

๒๖. Melaine N, Lienard MO, Dorval I, Le Goascogne C, Lejeune H, Jegou B. Multidrug resistance genes and p-glycoprotein in the testis of the rat, mouse, Guinea pig, and human. Biol Reprod 2002;67:1699-707.

๒๗. Doran A, Obach RS, Smith BJ, Hosea NA, Becker S, Callegari E, et al. The impact of P-glycoprotein on the disposition of drugs targeted for indications of the central nervous system: evaluation using the MDR1A/1B knockout mouse model. Drug Metab Dispos 2005;33:165-74.

๒๘. Schinkel AH, Smit JJ, van Tellingen O, Beijnen JH, Wagenaar E, van Deemter L, et al. Disruption of the mouse mdr1a P-glycoprotein gene leads to a deficiency in the blood-brain barrier and to increased sensitivity to drugs. Cell 1994;77:491-502.

๒๙. Malingre MM, Richel DJ, Beijnen JH, Rosing H, Koopman FJ, Ten Bokkel Huinink WW, et al. Coadministration of cyclosporine strongly enhances the oral bioavailability of docetaxel. J Clin Oncol 2001; 19:1160-6.

๓๐. Horio M, Gottesman MM, Pastan I. ATP-dependent transport of vinblastine in vesicles from human multidrug-resistant cells. Proc Natl Acad Sci U S A 1988;85:3580-4.

๓๑. Bogush T, Smirnova G, Shubina I, Syrkin A, Robert J. Direct evaluation of intracellular accumulation of free and polymer-bound anthracyclines. Cancer Chemother Pharmacol 1995;35:501-5.

๓๒. Mulder HS, Dekker H, Pinedo HM, Lankelma J. The P-glycoprotein-mediated relative decrease in cytosolic free drug concentration is similar for several anthracyclines with varying lipophilicity. Biochem Pharmacol 1995;50:967-74.

๓๓. Taylor CW, Dalton WS, Parrish PR, Gleason MC, Bellamy WT, Thompson FH, et al. Different mechanisms of decreased drug accumulation in doxorubicin and mitoxantrone resistant variants of the MCF7 human breast cancer cell line. Br J Cancer 1991;63:923-9.

๓๔. Hoki Y, Fujimori A, Pommier Y. Differential cytotoxicity of clinically important camptothecin derivatives in P-glycoprotein-overexpressing cell lines. Cancer Chemother Pharmacol 1997;40:433-8.

๓๕. Horio M, Chin KV, Currier SJ, Goldenberg S, Williams C, Pastan I, et al. Transepithelial transport of drugs by the multidrug transporter in cultured Madin-Darby canine kidney cell epithelia. J Biol Chem 1989; 264:14880-4.

๓๖. Doyle LA, Yang W, Abruzzo LV, Krogmann T, Gao Y, Rishi AK, et al. A multidrug resistance transporter from human MCF-7 breast cancer cells. Proc Natl Acad Sci U S A 1998;95:15665-70.

๓๗. Graf GA, Yu L, Li WP, Gerard R, Tuma PL, Cohen JC, et al. ABCG5 and ABCG8 are obligate heterodi mers for protein trafficking and biliary cholesterol excre tion. J Biol Chem 2003;278:48275-82.

๓๘. Miyake K, Mickley L, Litman T, Zhan Z, Robey R, Cristensen B, et al. Molecular cloning of cDNAs which are highly overexpressed in mitoxantrone-resistant cells: demonstration of homology to ABC transport genes. Cancer Res 1999;59:8-13.

๓๙. Allen JD, Brinkhuis RF, Wijnholds J, Schinkel AH. The mouse Bcrp1/Mxr/Abcp gene: amplification and overex pression in cell lines selected for resistance to topotecan, mitoxantrone, or doxorubicin. Cancer Res 1999;59:4237-41.

๔๐. Chen YN, Mickley LA, Schwartz AM, Acton EM, Hwang JL, Fojo AT. Characterization of adriamycin-resistant human breast cancer cells which display overexpres sion of a novel resistance-related membrane protein. J Biol Chem 1990;265:10073-80.

๔๑. Yang CJ, Horton JK, Cowan KH, Schneider E. Cross-resistance to camptothecin analogues in a mitoxantrone-resistant human breast carcinoma cell line is not due to DNA topoisomerase I alterations. Cancer Res 1995;55:4004-9.

๔๒. Burger H, van Tol H, Boersma AW, Brok M, Wiemer EA, Stoter G, et al. Imatinib mesylate (STI571) is a substrate for the breast cancer resistance protein (BCRP)/ABCG2 drug pump. Blood 2004;104:2940-2.

๔๓. Elkind NB, Szentpetery Z, Apati A, Ozvegy-Laczka C, Varady G, Ujhelly O, et al. Multidrug transporter ABCG2 prevents tumor cell death induced by the epidermal growth factor receptor inhibitor Iressa (ZD1839, Gefitinib). Cancer Res. 2005;65:1770-7.

๔๔. Fetsch PA, Abati A, Litman T, Morisaki K, Honjo Y, Mittal K, et al. Localization of the ABCG2 mitoxantrone resistance-associated protein in normal tissues. Cancer Lett 2006;235:84-92.

๔๕. Maliepaard M, Scheffer GL, Faneyte IF, van Gastelen MA, Pijnenborg AC, Schinkel AH, et al. Subcellular localization and distribution of the breast cancer resistance protein transporter in normal human tissues. Cancer Res 2001;61:3458-64.

๔๖. Jonker JW, Smit JW, Brinkhuis RF, Maliepaard M, Beijnen JH, Schellens JH, et al. Role of breast cancer resistance protein in the bioavailability and fetal penetration of topotecan. J Natl Cancer Inst 2000; 92:1651-6.

๔๗. Breedveld P, Pluim D, Cipriani G, Wielinga P, van Tellingen O, Schinkel AH, et al. The effect of Bcrp1 (Abcg2) on the in vivo pharmacokinetics and brain penetration of imatinib mesylate (Gleevec): implications for the use of breast cancer resistance protein and P-glycoprotein inhibitors to enable the brain penetration of imatinib in patients. Cancer Res 2005;65:2577-82.

๔๘. Cole SP, Bhardwaj G, Gerlach JH, Mackie JE, Grant CE, Almquist KC, et al. Overexpression of a transporter gene in a multidrug-resistant human lung cancer cell line. Science 1992;258:1650-4.

๔๙. Mirski SE, Gerlach JH, Cole SP. Multidrug resistance in a human small cell lung cancer cell line selected in adriamycin. Cancer Res 1987;47:2594-8.

๕๐. Hipfner DR, Almquist KC, Leslie EM, Gerlach JH, Grant CE, Deeley RG, et al. Membrane topology of the multidrug resistance protein (MRP). A study of glycosylation-site mutants reveals an extracytosolic NH2 terminus. J Biol Chem 1997;272:23623-30.

๕๑. Kast C, Gros P. Topology mapping of the amino-terminal half of multidrug resistance-associated protein by epitope insertion and immunofluorescence. J Biol Chem 1997;272:26479-87.

๕๒. Kast C, Gros P. Epitope insertion favors a six transmembrane domain model for the carboxy-terminal portion of the multidrug resistance-associated protein. Biochemistry 1998;37:2305-13.

๕๓. Bakos E, Evers R, Calenda G, Tusnady GE, Szakacs G, Varadi A, et al. Characterization of the amino-terminal regions in the human multidrug resistance protein (MRP1). J Cell Sci 2000;113:4451-61.

๕๔. Bakos E, Evers R, Szakacs G, Tusnady GE, Welker E, Szabo K, et al. Functional multidrug resistance protein (MRP1) lacking the N-terminal transmembrane domain. J Biol Chem 1998;273:32167-75.

๕๕. Flens MJ, Izquierdo MA, Scheffer GL, Fritz JM, Meijer CJ, Scheper RJ, et al. Immunochemical detection of the multidrug resistance-associated protein MRP in human multidrug-resistant tumor cells by monoclonal antibodies. Cancer Res 1994;54:4557-63.

๕๖. Flens MJ, Zaman GJ, van der Valk P, Izquierdo MA, Schroeijers AB, Scheffer GL, et al. Tissue distribution of the multidrug resistance protein. Am J Pathol 1996;148:1237-47.

๕๗. St-Pierre MV, Serrano MA, Macias RI, Dubs U, Hoechli M, Lauper U, et al. Expression of members of the multidrug resistance protein family in human term placenta. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2000;279: R1495-503.

๕๘. Hooijberg JH, Broxterman HJ, Kool M, Assaraf YG, Peters GJ, Noordhuis P, et al. Antifolate resistance mediated by the multidrug resistance proteins MRP1 and MRP2. Cancer Res 1999;59:2532-5.

๕๙. Grzywacz MJ, Yang JM, Hait WN. Effect of the multidrug resistance protein on the transport of the antiandrogen flutamide. Cancer Res 2003;63:2492-8.

๖๐. Leier I, Jedlitschky G, Buchholz U, Center M, Cole SP, Deeley RG, et al. ATP-dependent glutathione disulphide transport mediated by the MRP gene-encoded conjugate export pump. Biochem J 1996;314:433-7.

๖๑. Qian YM, Song WC, Cui H, Cole SP, Deeley RG. Glutathione stimulates sulfated estrogen transport by multidrug resistance protein 1. J Biol Chem 2001; 276:6404-11.

๖๒. Barnouin K, Leier I, Jedlitschky G, Pourtier-Manzanedo A, Konig J, Lehmann WD, et al. Multidrug resistance protein-mediated transport of chlorambucil and melphalan conjugated to glutathione. Br J Cancer 1998;77:201-9.

๖๓. 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;56:988-94.

๖๔. Loe DW, Deeley RG, Cole SP. Characterization of vincristine transport by the Mr 190,000 multidrug resistance protein (MRP): Evidence for cotransport with reduced glutathione. Cancer Research 1998;58:5130-6.

๖๕. Renes J, de Vries EG, Nienhuis EF, Jansen PL, Muller M. ATP- and glutathione-dependent transport of chemotherapeutic drugs by the multidrug resistance protein MRP1. Br J Pharmacol 1999;126:681-8.

๖๖. O'Connor R. A review of mechanisms of circumvention and modulation of chemotherapeutic drug resistance. Curr Cancer Drug Targets 2009;9:273-80.

๖๗. Ma WW, Adjei AA. Novel agents on the horizon for cancer therapy. CA Cancer J Clin 2009;59:111-37.

๖๘. Tsuruo T, Iida H, Tsukagoshi S, Sakurai Y. Overcoming of vincristine resistance in P388 leukemia in vivo and in vitro through enhanced cytotoxicity of vincristine and vinblastine by verapamil. Cancer Res 1981;41:1967-72.

๖๙. Slater LM, Sweet P, Stupecky M, Gupta S. Cyclosporin A reverses vincristine and daunorubicin resistance in acute lymphatic leukemia in vitro. J Clin Invest 1986; 77:1405-8.

๗๐. Foxwell BM, Mackie A, Ling V, Ryffel B. Identification of the multidrug resistance-related P-glycoprotein as a cyclosporine binding protein. Mol Pharmacol 1989; 36:543-6.

๗๑. Shukla S, Wu CP, Ambudkar SV. Development of inhibitors of ATP-binding cassette drug transporters: present status and challenges. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2008;4:205-23.

๗๒. Di Pietro A, Conseil G, Perez-Victoria JM, Dayan G, Baubichon-Cortay H, Trompier D, et al. Modulation by flavonoids of cell multidrug resistance mediated by P-glycoprotein and related ABC transporters. Cell Mol Life Sci 2002;59:307-22.

๗๓. Twentyman PR, Bleehen NM. Resistance modification by PSC-833, a novel non-immunosuppressive cyclosporin [corrected]. Eur J Cancer 1991;27:1639-42.

๗๔. Bates S, Kang M, Meadows B, Bakke S, Choyke P, Merino M, et al. A phase I study of infusional vinblastine in combination with the P-glycoprotein antagonist PSC 833 (valspodar). Cancer 2001;92:1577-90.

๗๕. Mistry P, Stewart AJ, Dangerfield W, Okiji S, Liddle C, Bootle D, et al. In vitro and in vivo reversal of P-glycoprotein-mediated multidrug resistance by a novel potent modulator, XR9576. Cancer Res 2001;61:749-58.

๗๖. Stewart A, Steiner J, Mellows G, Laguda B, Norris D, Bevan P. Phase I trial of XR9576 in healthy volunteers demonstrates modulation of P-glycoprotein in CD56+ lymphocytes after oral and intravenous administration. Clin Cancer Res 2000;6:4186-91.

๗๗. Pusztai L, Wagner P, Ibrahim N, Rivera E, Theriault R, Booser D, et al. Phase II study of tariquidar, a selective P-glycoprotein inhibitor, in patients with chemotherapy-resistant, advanced breast carcinoma. Cancer 2005;104:682-91.

๗๘. Dantzig AH, Law KL, Cao J, Starling JJ. Reversal of multidrug resistance by the P-glycoprotein modulator, LY335979, from the bench to the clinic. Curr Med Chem 2001;8:39-50.

๗๙. Gerrard G, Payne E, Baker RJ, Jones DT, Potter M, Prentice HG, et al. Clinical effects and P-glycoprotein inhibition in patients with acute myeloid leukemia treated with zosuquidar trihydrochloride, daunorubicin and cytarabine. Haematologica 2004;89:782-90.

๘๐. Morschhauser F, Zinzani PL, Burgess M, Sloots L, Bouafia F, Dumontet C. Phase I/II trial of a P-glycoprotein inhibitor, Zosuquidar.3HCl trihydrochloride (LY335979), given orally in combination with the CHOP regimen in patients with non-Hodgkin's lymphoma. Leuk Lymphoma 2007;48:708-15.

๘๑. Kuppens IE, Witteveen EO, Jewell RC, Radema SA, Paul EM, Mangum SG, et al. A phase I, randomized, open-label, parallel-cohort, dose-finding study of elacridar (GF120918) and oral topotecan in cancer patients. Clin Cancer Res 2007;13:3276-85.

๘๒. Germann UA, Shlyakhter D, Mason VS, Zelle RE, Duffy JP, Galullo V, et al. Cellular and biochemical characterization of VX-710 as a chemosensitizer: reversal of P-glycoprotein-mediated multidrug resistance in vitro. Anticancer Drugs 1997;8:125-40.

๘๓. Minderman H, O'Loughlin KL, Pendyala L, Baer MR. VX-710 (biricodar) increases drug retention and enhances chemosensitivity in resistant cells overexpressing P-glycoprotein, multidrug resistance protein, and breast cancer resistance protein. Clin Cancer Res 2004;10:1826-34.

๘๔. Robey RW, Shukla S, Finley EM, Oldham RK, Barnett D, Ambudkar SV, et al. Inhibition of P-glycoprotein (ABCB1)- and multidrug resistance-associated protein 1 (ABCC1)-mediated transport by the orally administered inhibitor, CBT-1((R)). Biochem Pharmacol 2008;75:1302-12.

๘๕. Gekeler V, Ise W, Sanders KH, Ulrich WR, Beck J. The leukotriene LTD4 receptor antagonist MK571 specifically modulates MRP associated multidrug resistance. Biochem Biophys Res Commun 1995; 208:345-52.

๘๖. Qadir M, O'Loughlin KL, Fricke SM, Williamson NA, Greco WR, Minderman H, et al. Cyclosporin A is a broad-spectrum multidrug resistance modulator. Clin Cancer Res 2005;11:2320-6.

๘๗. Rabindran SK, Ross DD, Doyle LA, Yang W, Greenberger LM. Fumitremorgin C reverses multidrug resistance in cells transfected with the breast cancer resistance protein. Cancer Res 2000;60:47-50.

๘๘. Brand W, Schutte ME, Williamson G, van Zanden JJ, Cnubben NH, Groten JP, et al. Flavonoid-mediated inhibition of intestinal ABC transporters may affect the oral bioavailability of drugs, food-borne toxic compounds and bioactive ingredients. Biomed Pharmacother 2006;60:508-19.

Abstract

ABC transporter protein and cancer drug resistance

Kanin Rungsardthong

Faculty of Pharmacy, Thammasat University

Drug resistance imposes a major constraint on the successful treatment of cancer. One of the most significant factors in cancer drug resistance is efflux transporter activity. ABC (ATP-binding cassette) transporters are widely acknowledged as a class of efflux transporters, which actively efflux anticancer agents out of cells by using energy from ATP and play a crucial role on cancer drug resistance. Overexpression of P-glycoprotein (P-gp; ABCB1), breast cancer resistance protein (BCRP; ABCG2) and multidrug resistance-associated protein 1 (MRP1; ABCC1) has been reported in a variety of solid tumours and haematological malignancies and transport a variety of anticancer agents. Here, this article reviews an understanding on ABC transporter proteins in terms of structure, efflux substrate specificity, a role in physiological aspects, potential strategies and modulators to overcome ABC transporters.

Key words: ABC transporter protein, Cancer drug resistance, P-glycoprotein, Breast cancer resistance protein, Multidrug resistance-associated protein 1