

CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO
Curso de Biomedicina

Grace Nicole Oliveira Adeyanju

TRANSPORTADORES ABC E SUA INFLUÊNCIA NA QUIMIORRESISTÊNCIA

São Paulo
2019

Grace Nicole Oliveira Adeyanju

TRANSPORTADORES ABC E SUA INFLUÊNCIA NA QUIMIORRESISTÊNCIA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Biomedicina do Centro Universitário São Camilo, orientado pela Profa. Luciana Pugliese da Silva como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina

**São Paulo
2019**

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus que de forma singular me conduziu até aqui. Agradeço meus pais, irmãs, amigos e a toda minha família que, com muito carinho e apoio, não mediram esforços para que eu chegasse até esta etapa de minha vida.

À professora Luciana Pugliese, por aceitar me orientar neste trabalho e pelos seus ensinamentos, paciência e confiança ao longo da realização deste trabalho. É um prazer tê-la na banca examinadora.

Também quero agradecer ao Centro universitário São Camilo e o seu corpo docente que demonstrou estar comprometido com a qualidade de ensino. Consegui usufruir dos melhores recursos disponíveis e ótima estrutura, deixo uma palavra de agradecimento por todo ambiente inspirador e pela oportunidade de concluir este curso.

RESUMO

ADEYANJU, Grace Nicole Oliveira. **TRANSPORTADORES ABC E SUA INFLUÊNCIA NA QUIMIORRESISTÊNCIA**. 2019. 50f. TCC (Graduação) - Curso de Biomedicina, Centro Universitário São Camilo, São Paulo, 2019.

Os transportadores ABC constituem uma das maiores famílias de proteínas de membrana. Até o momento, 48 transportadores ABC foram detectados no corpo humano. A grande maioria são transportadores ativos, exigindo energia na forma de ATP para translocar substratos específicos através de membranas celulares. Essas proteínas transportadoras têm domínios transmembranares semelhantes que podem bombear os fármacos citotóxicos das células tumorais contra um gradiente de concentração, reduzindo assim o acúmulo intracelular de agentes quimioterápicos e protegendo as células tumorais da toxicidade. Esta revisão teve como objetivo identificar esses transportadores e relatar qual é a sua principal relação com a resistência ao tratamento do câncer. Até o momento, a falha na quimioterapia devido ao efluxo de drogas é um tópico ativo de pesquisa que fornece continuamente mais evidências sobre resistência a múltiplas drogas (MDR) auxiliando os cientistas a combater e superar essa questão. O MDR clássico ocorre devido principalmente ao aumento das bombas de efluxo na membrana celular, entre as quais os transportadores de MDR mais amplamente caracterizados incluem: Glicoproteína P (P-gp / ABCB1), proteína associada à resistência a múltiplas drogas-1 (MRP1 / ABCC1) proteína de resistência do câncer de mama (BCRP / ABCG2). Uma maneira de superar a MDR é desenvolver inibidores do transportador ABC para sensibilizar as células tumorais para fármacos quimioterápicos. Mais otimismo é garantido com a descoberta de novos inibidores potentes e não tóxicos e novas estratégias de tratamento, incluindo a combinação de novas terapias alvo com terapias voltadas a prevenção da resistência aos medicamentos.

Palavras-chave: 1. Calgranulina B 2. Membro 1 da subfamília B de cassetes de ligação de ATP 3. Resistência à doença 4. Resistência à múltiplos medicamento.

ABSTRACT

ADEYANJU, Grace Nicole Oliveira. **ABC TRANSPORTERS AND ITS INFLUENCE ON CHEMISTRESISTANCE.**. 2019. 50 f. TCC (Undergraduate) - Biomedicine Course, São Camilo University Center, São Paulo, 2019.

ABC transporters constitute one of the largest families of membrane proteins. To date, 48 ABC transporters have been detected in the human body. The vast majority are active transporters, requiring energy in the form of ATP to translocate specific transport substrates across cell membranes. These ABC transporter proteins have similar transmembrane domains that can pump the chemotherapeutic drugs out of cancer cells against a concentration gradient, thus reducing intracellular accumulation of chemotherapeutic agents, and protecting cancer cells from toxicity. This review aimed to identify these transporters and what is their main relationship with cancer therapy resistance. Up to date, chemotherapy failure due to ABC drug efflux is an active research topic that continuously provides further evidence on multiple drug resistance (MDR), aiding scientists in tackling and overcoming this issue. The classical MDR is due mostly to increased efflux pumps in the cell membrane among which the most extensively characterized MDR transporters include: P-glycoprotein (P-gp/ABCB1), multidrug resistance associated protein-1 (MRP1/ABCC1), and breast cancer resistant proteins (BCRP/ABCG2). One way to overcome MDR is to develop ABC efflux transporter inhibitors to sensitize cancer cells to chemotherapeutic drugs. Further optimism is warranted with the advent of potent, nontoxic inhibitors and new treatment strategies, including the combination of new targeted therapies with therapies aimed at the prevention of drug resistance.

Keywords: 1. Calgranulin B 2. Member 1 of ATP-binding cassette subfamily B 3. Disease resistance 4. Multidrug resistance.

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

ABC	ATP Binding Cassete
ABCA	Família A de Transportadores
ABCB	Família B de Transportadores
ABCG	Família G de Transportadores
ADP	Adenosina difosfato
ATP	Adenosina Trifosfato
BCRP	Proteína Resistência a drogas relacionado ao câncer de mama
BRAF	Isoforma B da proteína Raf
Ca^{2+}	Cálcio
Cd^{2+}	Cádmio
CPCNP	Câncer de pulmão de células não pequenas
Cu^{2+}	Cobre
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
GSH	Conjugado De Glutathiona
GSSG	Glutathiona oxidada
H^+	Hidrogênio
HCMV	Citomegalovírus Humano
K^+	Potássio
kDa	<i>kilodaltons</i>
MDR	Resistência a múltiplas drogas
MDR1	Proteína Resistência a Múltiplos Drogas 1
Mg^+	Magnésio
miRNAs	Micros RNAs
MRP1	Proteína associada a resistência a múltiplas drogas
MXR	Fator de Resistência à Mitoxantrona
NBD	Domínio De Ligação De Nucleotídeo

Na ²⁺	Sódio
P-gp	Glicoproteína-P
PCR	Reação em cadeia da polimerase
RNA	Ácido Ribonucleico
SNP	Polimorfismo de Nucleotídeo Único
TMD	Dominio transmembranar

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 OBJETIVOS	12
3 METODOLOGIA.....	13
4 DESENVOLVIMENTO.....	14
4.1 Câncer	14
4.11 Conceito	14
4.12 Epidemiologia.....	16
4.13 Tratamento	17
4.14 Quimiorresistência.....	20
4.2 Resistência a múltiplas drogas (MDR)	21
4.3 Família de Transportadores ABC	22
4.31 Glicoproteína P	28
4.311 Polimorfismos no Gene que codifica a glicoproteína P	30
4.32 MRP1.....	32
4.33 BCRP.....	35
4.4 Tratamento com inibidores	39
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	41
REFERÊNCIAS	42
ANEXOS	50

1 INTRODUÇÃO

As bombas dirigidas por ATP frequentemente são denominadas ATPases transportadoras, pois hidrolisam ATP em ADP e fosfato e usam a energia liberada para bombear íons ou outros solutos através de uma membrana. Existem três principais classes de bombas dirigidas por ATP, e representantes de cada uma dessas classes são encontrados em todas as células de eucariotos e procariotos. Essas bombas são: Bombas tipo P, Bombas tipo V e Transportadores ABC (ALBERTS *et al.*, 2017).

As ATPases/Bombas tipo P estão localizadas principalmente na membrana plasmática, tendo esse nome porque são fosforiladas por ATP durante o processo de transporte. Conhecem-se ATPases tipo P que transportam H^+ , Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Cu^{2+} , Cd^{2+} e Mg^{2+} contra seus gradientes de concentração. Elas são distinguidas de outros tipos de ATPases transportadoras de íons porque são inibidas pelo vanadato (VO_4^{3-} , um análogo de íons fosfato (VOET; VOET, 2013).

As Bombas tipo V são máquinas proteicas semelhantes a turbinas, formadas a partir de múltiplas subunidades diferentes. A bomba de próton tipo V transfere H^+ para o interior de organelas como os lisossomos, vesículas sinápticas e vacúolos de plantas ou leveduras (ALBERTS *et al.*, 2017).

Os Transportadores ABC (ATP-binding cassette transporters) constituem uma grande família de transportadores dependentes de ATP que bombeiam aminoácidos, peptídeos, proteínas, íons metálicos, vários lipídeos, sais biliares e muitos distinguem-se estruturalmente das ATPases do tipo P (NELSON; COX, 2014).

A família de transportadores ABC dependentes de ATP é de considerável importância clínica. A família é filogeneticamente antiga e suas funções normais nas células eucarióticas ainda precisam ser totalmente caracterizadas. A primeira dessas proteínas foi encontrada em bactérias e leveduras (KRISHNA; MAYER, 2000).

O aumento da taxa de efluxo de um fármaco anticâncer nas células cancerígenas pelos membros da superfamília de transportadores ABC é um dos mecanismos de resistência a múltiplas drogas (MDR) mais importantes. MDR é um termo usado para descrever o fenômeno caracterizado pela capacidade dos tumores resistentes a medicamentos exibirem resistência simultânea a vários agentes quimioterápicos estrutural e funcionalmente não relacionados (KRISHNA; MAYER, 2000).

A resistência ao tratamento antineoplásico causa recidiva da doença e metástase, dificulta a melhora do desfecho clínico para os pacientes e continua sendo o principal obstáculo no tratamento do câncer. Há dados que sugerem que 90% dos pacientes que morrem de câncer estão relacionados com a quimiorresistência. Portanto, é muito importante entender seus mecanismos moleculares e descobrir novas abordagens terapêuticas (ZHENG, 2017).

Esses problemas podem ser resolvidos pelo uso de drogas anticâncer que podem desviar o mecanismo de resistência. Como por exemplo, o uso de outros medicamentos, como os alquilantes (ciclofosfamida), os antimetabólitos (5fluorouracil) e os medicamentos modificados pela antraciclina (annamicina e peptídeodoxorrubicina) que não funcionariam como substratos de transportadores do ABC. Basicamente o objetivo final de superação da resistência é administrar substâncias que inibem transportadores ABC aliada simultaneamente a uma terapia de drogas anticâncer. Essas substâncias reverteriam a resistência contra os medicamentos antineoplásicos para, eventualmente, as células cancerígenas serem sensibilizadas para os medicamentos antineoplásicos (CHOI, 2005).

O entendimento das proteínas transportadoras ABC pode ser um avanço significativo para demonstrar o mecanismo molecular fundamental na resistência aos medicamentos.

2 OBJETIVOS

Descrever os aspectos moleculares e genéticos dos transportadores ABC e sua relação com a resistência a múltiplas drogas que resulta na ineficácia do tratamento do câncer.

3 METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão narrativa subjetiva da literatura, para a escolha de livros, artigos científicos, artigos de jornais e revistas, obtidos nas bases de dados: Bireme, PubMed, Google Acadêmico e o portal de revistas eletrônicas SciELO, restringindo a busca a artigos escritos de 1998 a 2019 usando as seguintes palavras chaves em inglês e com sua tradução em português: “ABC transporters”, “mrp1”, “bcrp”, “cancer resistance”, “P-glycoprotein”, “multidrug resistance”.

4 DESENVOLVIMENTO

4.1 Câncer

4.1.1 Conceito

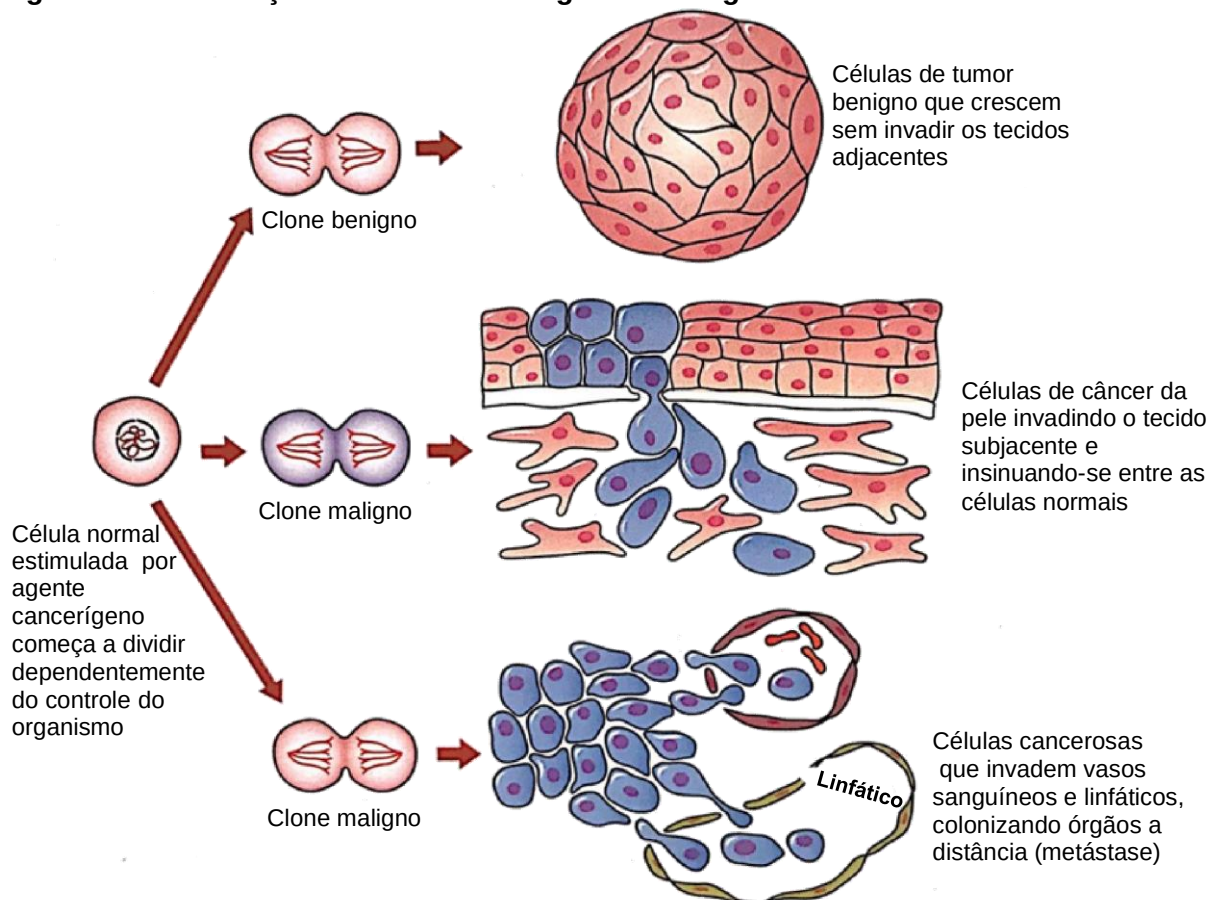
A palavra câncer vem do grego *karkínos*, que quer dizer caranguejo e foi utilizada pela primeira vez por Hipócrates, o pai da medicina. O câncer não é uma doença nova. O fato de ter sido detectado em múmias egípcias comprova que ele já comprometia o homem há mais de 3 mil anos antes de Cristo. Atualmente, câncer é o nome geral dado a um conjunto de mais de 100 doenças, que têm em comum o crescimento desordenado de células que tendem a invadir tecidos e órgãos vizinhos (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2011).

A célula cancerosa prolifera muito, perde a capacidade de aderência, secreta enzimas que atacam a matriz extracelular, invade os tecidos vizinhos, penetra nos vasos sanguíneos e linfáticos e se espalha pelo organismo, estabelecendo-se e proliferando em locais distantes de sua origem, nos quais produz tumores secundários: as metástases (Figura 1). As células malignas secretam moléculas que estimulam o crescimento dos vasos sanguíneos capilares, promovendo a angiogênese (neoformação vascular) (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2013).

Tradicionalmente, os cânceres são classificados de acordo com os tecidos e os tipos celulares dos quais eles derivam. Os cânceres derivados de células epiteliais são denominados carcinomas e são o tipo de câncer mais comum em humanos. Esse tipo de câncer chega a 80% dos casos, provavelmente porque, em adultos, a maior taxa de proliferação celular ocorra no epitélio. Sarcomas são os tumores derivados do tecido conjuntivo ou de células musculares. Os cânceres que não se enquadram em nenhuma dessas duas categorias incluem as várias leucemias e linfomas, derivados de leucócitos ou de células hematopoiéticas, assim como os cânceres derivados de células do sistema nervoso (ALBERTS *et al.*, 2017).

Geralmente, chama-se de câncer os tumores malignos, para distingui-los dos tumores benignos. No tumor benigno (Figura 1), as células permanecem localizadas, prejudicando apenas o órgão em que se originou o tumor e os tecidos adjacentes, que podem ser comprimidos. Assim, os tumores benignos geralmente são curados facilmente pela cirurgia. Já o tratamento cirúrgico dos tumores malignos só é eficaz se realizado antes de ocorrerem as metástases (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2013).

Figura 1 – Proliferação de Tumores Malignos e Benignos



Fonte: Adaptado de (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2013)

O risco de uma pessoa desenvolver câncer depende de muitos fatores, incluindo idade, fatores genéticos e exposição a fatores de risco (incluindo alguns fatores relacionados ao estilo de vida, potencialmente evitáveis). Fatores de risco para câncer são similares em todo o mundo. Tabagismo, atividade física insuficiente, álcool, dieta, sobrepeso e obesidade e infecções são responsáveis por uma alta proporção de cânceres em todo o mundo, como ocorre no Reino Unido (CANCER RESEARCH UK, 2015).

4.12 Epidemiologia

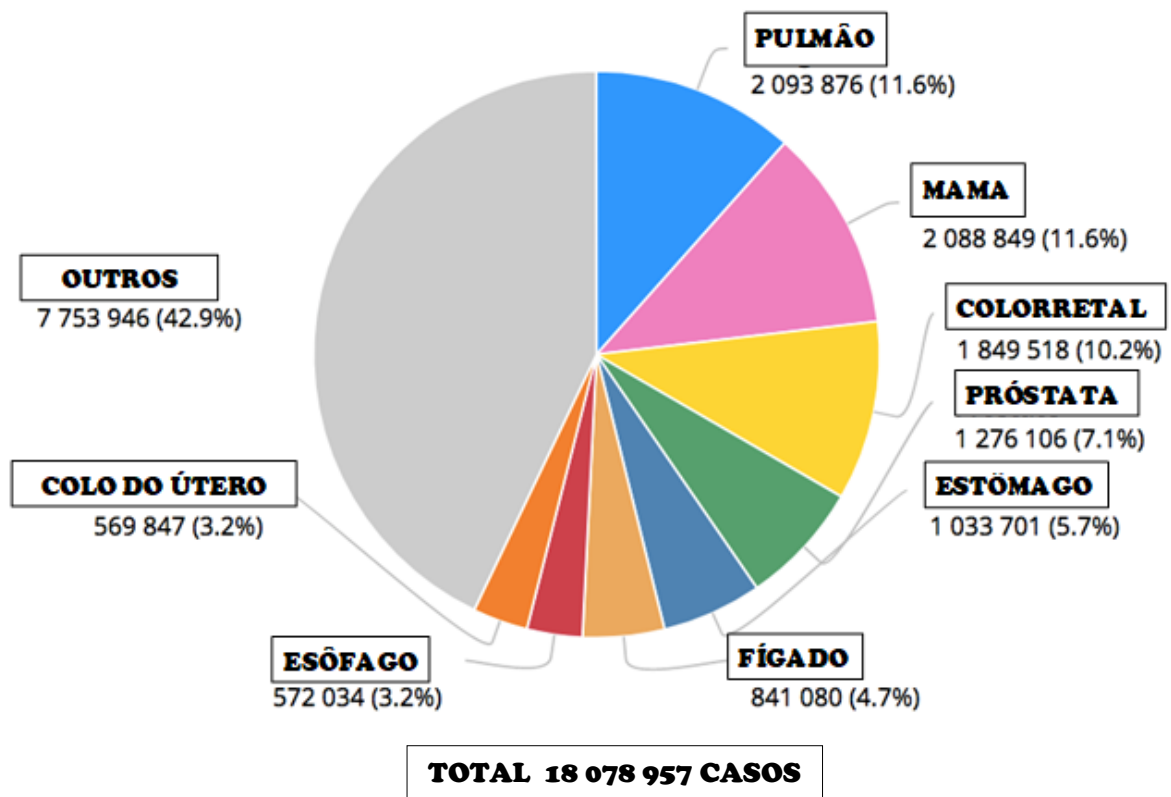
Atualmente, o câncer é um dos problemas de saúde pública mais complexos que o sistema de saúde brasileiro enfrenta, dada a sua magnitude epidemiológica, social e econômica. Ressalta-se que pelo menos um terço dos casos novos de câncer que ocorre anualmente no mundo poderia ser prevenido (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2011).

Nos adolescentes e adultos jovens (de 15 a 29 anos), o câncer é a principal causa de morte nos países desenvolvidos. Nesse grupo etário, não se observam as mesmas melhorias na sobrevivência como a das crianças e dos adolescentes. Uma possível explicação inclui dificuldade de acesso e atraso no diagnóstico e no tratamento. O câncer é a segunda causa mais comum de morte entre crianças de 1 a 14 anos nos Estados Unidos, superada apenas por acidentes. Em 2019, um número estimado de 11.060 crianças (do nascimento aos 14 anos) serão diagnosticados com câncer e 1.190 morrerão da doença (SIEGEL; MILLER; JEMAL, 2019).

Estima-se, para o Brasil, biênio 2018-2019, a ocorrência de 600 mil casos novos de câncer, para cada ano. Excetuando-se o câncer de pele não melanoma (cerca de 170 mil casos novos), ocorrerão 420 mil casos novos de câncer. O cálculo global corrigido para o subregistro, aponta a ocorrência de 640 mil casos novos. Essas estimativas refletem o perfil de um país que possui os cânceres de próstata, pulmão, mama feminina e cólon e reto entre os mais incidentes, entretanto ainda apresenta altas taxas para os cânceres do colo do útero, estômago e esôfago (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2017).

Segundo a International Agency for Research on Cancer (2018) os tipos de câncer mais incidentes no mundo em 2018 foram pulmão (2,093 milhões), mama (2,088 milhão), colorretal (1,849 milhão) e próstata (1,276 milhão) (Figura 2).

Figura 2 - Número de novos casos de câncer em 2018, ambos os sexos, todas as idades (mundialmente)



Fonte: Adaptado de (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2018)

Esses números são decepcionantes e indicam que a terapia padrão não pode controlar completamente o câncer; no entanto, algumas mudanças se tornaram evidentes recentemente. A American Cancer Society relatou que, para 2018, a mortalidade por câncer foi reduzida em 1,7%. Isso pode ser devido a reduções constantes no tabagismo, avanços no tratamento e no diagnóstico precoce. A redução nas taxas de mortalidade inclui os principais tipos de câncer, como pulmão, mama, próstata e câncer colorretal (SCHIRRMACHER, 2019).

4.13 Tratamento

Existem três tipos principais de tratamento para o câncer: cirurgia, radioterapia e quimioterapia, sendo que o objetivo de cada um destes tratamentos é erradicar o câncer, normalmente por meio da terapia combinada, na qual é associado mais que um tipo de tratamento (ALMEIDA *et al.* 2005).

Uma combinação de dois ou vários medicamentos é frequentemente usada em quimioterapia, pois cada medicamento inibe um alvo específico e a combinação poderia, portanto, maximizar o efeito de morte de células cancerosas, de forma aditiva e sinérgica. A combinação de drogas tem como alvo várias vias celulares simultaneamente, que não apenas aumenta o efeito citotóxico dos medicamentos antitumorais, mas também diminui a ocorrência de resistência a medicamentos, proporcionando um resultado terapêutico ideal (O'CONNOR, 2009).

Os antineoplásicos podem ser classificados em diferentes classes de acordo com seu mecanismo de ação (Quadro 1). A maioria possui atuação inespecífica, promovendo lesão tanto nos tecidos normais quanto nas células tumorais. Os quimioterápicos agem destruindo as células tumorais ou impedindo seu crescimento, sendo que os fármacos atuam nas diferentes fases do ciclo celular (ALMEIDA *et al.* 2005; RANG, *et al.* 2016).

Os agentes farmacológicos projetados para induzir a morte de células tumorais e suprimir o crescimento pertencem a diferentes classes com base no seu mecanismo de ação. Enquanto que os recentes avanços na terapêutica anticâncer se concentraram no desenvolvimento de inibidores que exploram mutações oncogênicas específicas que hiperativam as vias reguladoras do crescimento, os agentes mais utilizados são poucos seletivos para células neoplásicas e dependem de diferenças triviais entre células benignas e células tumorais que envolvem taxas de proliferação, replicação de DNA, instabilidade do genoma, estados redox, angiogênese e outras características para fornecer um índice terapêutico favorável (GORDON; NELSON, 2012).

Existem inúmeros mecanismos hipotéticos e comprovados que contribuem para a resistência à terapia antineoplásica que abrangem a dinâmica celular, tumoral e sua relação com o hospedeiro. É importante ressaltar que as pistas para os principais mecanismos de resistência podem estar nas bem orquestradas e altamente conservadas respostas celulares e sistêmicas contra uma situação de injúria ou stress (GORDON; NELSON, 2012).

QUADRO 1 – Principais fármacos anticâncer

Tipo	Grupo	Exemplos	Mecanismo principal
Alquilantes e agentes relacionados	Mostardas nitrogenadas	Bendamustina, clorambucilo, ciclofosfamida, estramustina, ifosfamida, melfalano	Ligação cruzada entre cadeias de DNA impedindo sua replicação
	Nitrosureias	Carmustina, lomustina	
	Composto de platina	Carboplatina, cisplatina, oxaliplatina	
	Outros	Busulfano, dacarbazina, hidroxycarbamida, mitobronitolo, treossulfano procarbazina, tiotepa, temozolimide	
Antimetabólitos	Antagonista do folato	Metotrexato, pemetrexed, raltitrexed	Bloqueio da síntese de DNA e/ou RNA
	Via da pirimidina	Azacitidina, capecitabina, citarabina, decitabina, fluorouracilo gencitabina,	
	Via da purina	Cladibrina, clofarabina, fludarabina, mercaptopurina, nelarabina, pentostatina, tioguanina	
Antibióticos citotóxicos	Antraciclinas	(Amascrina), daunorubicina, doxorubicina, epirubicina, idarubicina, (mitoxantrina)	Vários efeitos na síntese do DNA/RNA e ação da topoisomerase
	Outros	Bleomicina, dactinomicina, mitomicina, trabectedina	
Derivados de plantas e compostos semelhante	Taxanos	Cabazitaxel, docetaxel, paclitaxel	Arranjo dos microtúbulos; impede a formação do fuso mitótico
	Alcaloides da vinca	Vinblastina, vincristina, vindesina, vinflunina, vinorelbina (eribulin)	
	Campofecinas	Irinotecano, topotecano	Inibição da topoisomerase
	Outros	Etoposida	
Hormônios/antagonistas	Hormônios/análogos	Buserelina, dietilestilbestrol, etinilestradiol, goserelina, histrelina, lanreotida, leuporelina, medroxiprogesterona, megestrol, noristerona, triptorelina, octreotida, pasreotida	Atuam como agonistas fisiológicos, antagonistas ou inibidores da síntese de hormônios para perturbar o crescimento tumoral hormônio dependente
	Antagonistas	Bicalutamida, ciproterona, degarelix, flutamida, fulvestranto, mitotano, tamoxifeno, toremifina	
	Inibidores de aromatase	Anastrozole, exemestano, letrozol	

Inibidores da proteína quinase	Inibidores da tirosina quinase ou de outras quinases	Axitinibe, crizotinibe, dasatinibe, erlotinibe, gefitinibe, imatinibe, lapatinibe, nilotinibe, pazopanibe, ruxolitinibe, sunitinibe, vandetanibe, vemurafenibe	A inibição de quinases envolvidas na transdução de sinal do receptor do fator de crescimento
	Inibidores da Pan quinase	Everolimus, sorafenib, temsirolimus	
Anticorpos monoclonais	Anti-EGF, EGF-2	Panitumumabe, trastuzumabe	Bloqueia a proliferação celular
	Anti-CD20/CD30/CD50	Brentixumabe, ofatumabe, rituximabe	Inibição da proliferação linfocitária
	Anti-CD3/EpCAM ou CTLA-4	Catumaxomabe	Liga-se a moléculas de adesão para promover morte celular
	Anti-VEGF	Bevacizumabe	Impede angiogênese
Vários	Antagonistas do receptor X retinoide	Bexaroteno	Inibe proliferação e diferenciação celular
	Inibidor do proteassoma	Bortezemibe	Ativação da morte celular programada
	Enzima	Cristantaspase	Esgota asparagina
	Citotóxicos fotoativadores	Porfímero, temoporfina	Acumulam-se nas células e provocam sua morte quando ativados pela luz

Fonte: adaptado de (RANG *et al.*, 2016)

4.14 Quimiorresistência

O sucesso da maioria dos quimioterápicos depende da capacidade do fármaco de diminuir o tamanho do tumor ou o de minimizar sinais e sintomas por um período de tempo. Essa medida de sucesso é intuitiva e muitos fármacos avaliados por esses critérios são usados em protocolos de tratamentos eficazes. Porém, é evidente que, em alguns casos, a eliminação da maior parte das células tumorais pode selecionar efetivamente células resistentes (HASAN *et al.*, 2018).

As células tumorais induzidas a uma exposição prolongada por um único medicamento quimioterápico poderiam exibir resistência não apenas àquele fármaco, mas também a outros fármacos aos quais elas nunca foram expostas e não compartilhavam um alvo comum (ZHANG *et al.*, 2014). Esse fenômeno recebeu o nome de resistência a múltiplas drogas (MDR) por abranger um amplo espectro de agentes citotóxicos descritos na década de 1960 (Kessel *et al.*, 1965 apud FUKUDA; SCHUETZ, 2012).

4.2 Resistência a múltiplas drogas (MDR)

O desenvolvimento da MDR é um processo complicado e multifatorial. Durante as últimas décadas, diversos mecanismos foram envolvidos no desenvolvimento de MDR tanto quanto de forma intrínseca (no início da quimioterapia) ou adquirida (contraída depois o período de tratamento) (LU; SHERVINGTON, 2008).

Os principais mecanismos incluem: superexpressão de transportadores MDR; defeitos no processo de apoptose; indução de autofagia; alteração no metabolismo de drogas; modificação dos alvos de drogas e reparo de DNA; interrupção do processo de oxidação e redução celular (AN *et al.*, 2017).

Segundo Huber, Maruiama e Almeida (2010) um estudo com linhagens celulares que possuíam fenótipo de resistência a múltiplas drogas apresentou que havia uma baixa concentração intracelular do fármaco. Este fato está relacionado à amplificação gênica e ao aumento da expressão de algumas proteínas.

Exemplos destas proteínas são os transportadores MDR, membros da família ABC que possuem grande importância clínica; portanto, são amplamente estudados e seu aumento de expressão é uma das causas mais importantes de quimiorresistência (AN *et al.*, 2017).

4.3 Família de Transportadores ABC

O nome ABC foi primeiramente introduzido por Chris Higgins. Estes transportadores são proteínas transmembranares que apresentam domínios de ligação a ATP (“cassete”), que dão o nome à família: ABC, sigla do inglês ATP-Binding Cassette, ou transportadores cassetes de ligação ao ATP (HIGGINS, 2007).

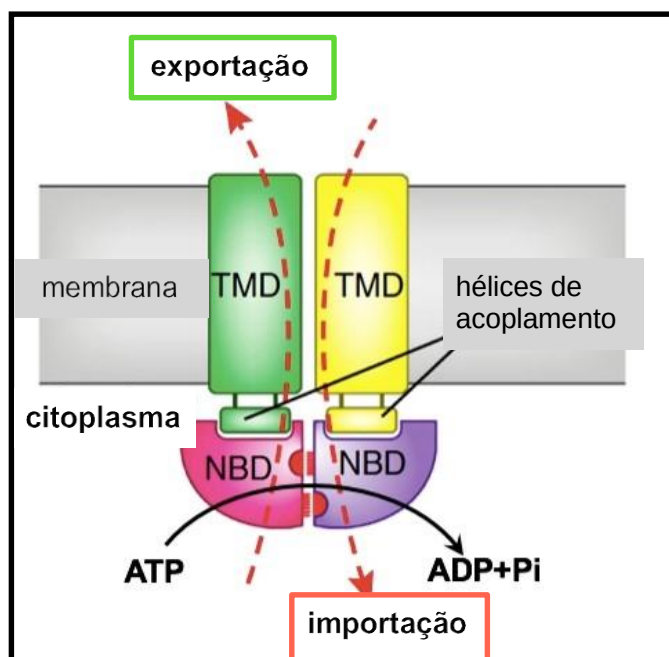
Os transportadores ABC constituem uma grande família que bombeiam aminoácidos, peptídeos, proteínas, íons metálicos, vários lipídeos, sais biliares e muitos compostos hidrofóbicos, incluindo fármacos, para fora das células contra um gradiente de concentração (ALBERTS *et al.*, 2017).

A família ABC inclui exportadores e importadores. Os importadores, que normalmente utilizam a ajuda de proteínas ligadoras (do inglês “substrate-binding protein”) periplásmicas para fornecer substratos ao núcleo do transportador, são considerados restritos a procariontes, já os exportadores são comuns a todos os reinos (THEODOULOU; KERR, 2015).

Os Transportadores ABC possuem quatro domínios principais (Figura 3). Dois domínios citoplasmáticos NBDs (*nucleotide binding domains*), sitio de ligação de nucleotídeos que ligam e hidrolisam o ATP, e dois domínios transmembranares TMDs (*transmembrane domains*), constituído por múltiplas α -hélices que juntas formam o local específico de ligação do substrato e o caminho através do qual o substrato transportado atravessa a bicamada lipídica (HIGGINS; LINTON, 2004).

Ambos os NBDs são essenciais para o funcionamento adequado da proteína e a sua atividade é totalmente dependente da presença de ATP. Os domínios de ligação ao ATP atuam como ATPase, que converte o ATP em ADP para fornecer a energia necessária para bombear substratos através das membranas, frequentemente contra gradientes de concentração (ZHOU, 2008).

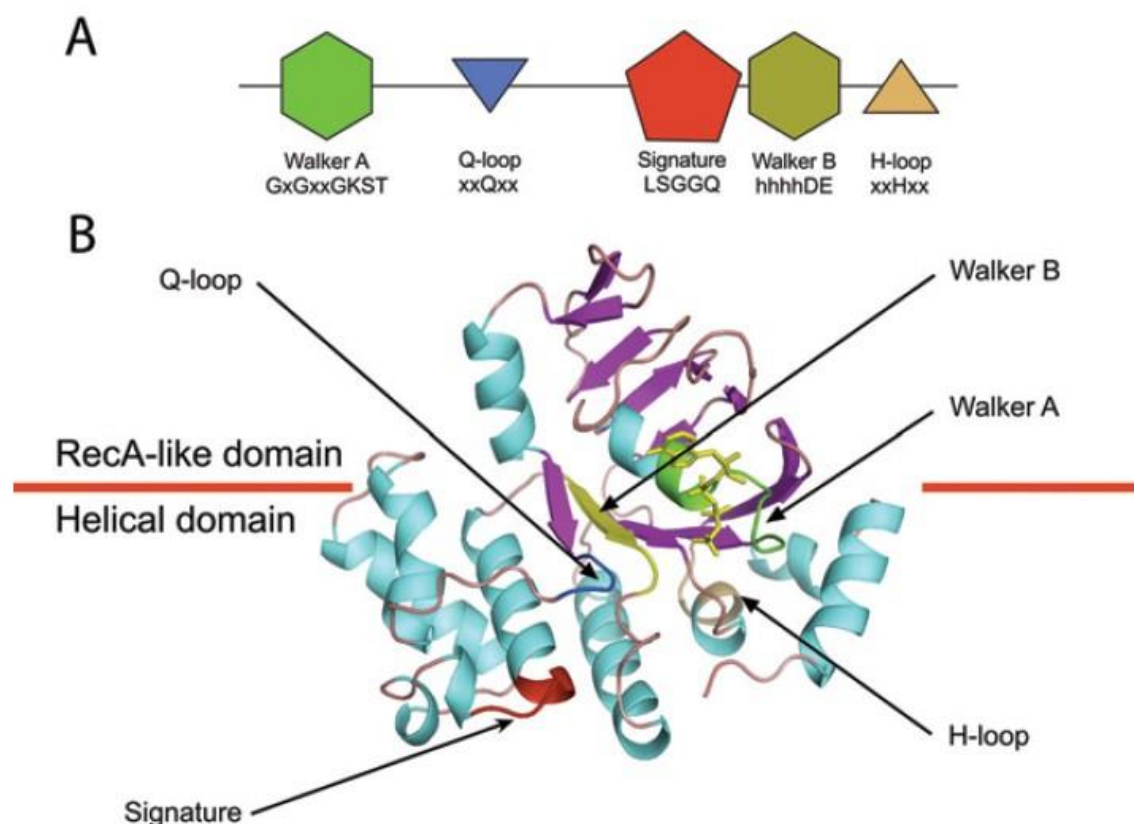
Figura 3 – Estrutura de transportadores ABC



Fonte: adaptado de (LOCHER, 2016) Qualquer dado transportador ABC é um importador ou um exportador. Estruturalmente, todos os transportadores ABC têm dois domínios transmembranares (TMD) e dois domínios de ligação de nucleotídeos (NBDs).

Proteínas ABC caracterizam-se por 5 pequenas sequências de motivos proteicos (Figura 4). O motivo Walker A, um resíduo de glutamina altamente conservado localizado na região Q-loop; um motivo de assinatura, este considerado distintivo de ATPases ABC; o motivo Walker B e um resíduo de histidina altamente conservado dentro do circuito H-loop ou região Switch (DASSA, 2011).

Figura 4 – Regiões conservadas de motivos proteicos em proteínas ABC



Fonte: adaptado de (DASSA, 2011) A) Representação linear dos três principais motivos característicos encontrados em todas as ABC ATPases. (B) Localização de uma sequência motivo na estrutura de um monômero de proteína ABC. Os polígonos grandes representam os motivos proteicos Walker A e Walker B, que formam a dobra de ligação nucleotídica da proteína RecA-like, e o motivo de assinatura, que é exclusivo das proteínas ABC e também interage com o ATP. Outros motivos característicos, incluindo o Q-loop e o H-loop (também chamado de região de switch), contêm apenas um resíduo altamente conservado e são representados por triângulos.

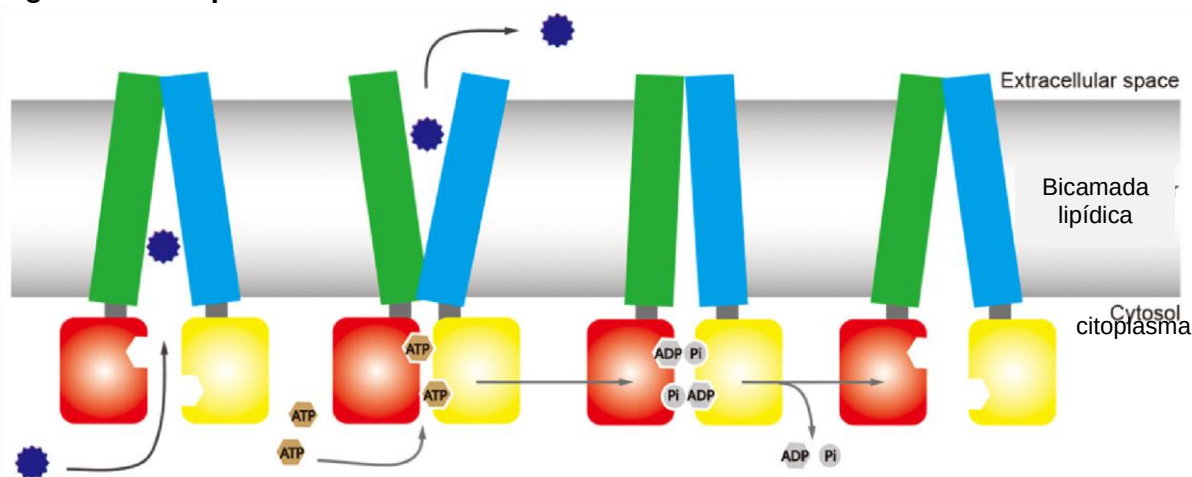
Muitas ATPases que usam a energia de ligação de nucleotídeos e hidrólise para trabalho mecânico têm um domínio estrutural comum visto pela primeira vez em Rec-A, uma proteína de *E. coli* envolvida em recombinação de DNA. Um grande número destas enzimas move macromoléculas para uma câmara proteolítica para degradação ou se move ao longo de macromoléculas (YE *et al.*, 2004).

A região de Q-loop é importante pois está em posição de unir os sítios de ligação, no interior dos TMDs (Figura 3), aos sítios de ligação de ATP dos NBDs. Ela também liga os dois subdomínios do NBD e, portanto, os dois conjuntos de sítios de ligação de

ATP, oferecendo uma explicação molecular para a alosteria observada entre os sítios catalíticos de ATP (LINTON, 2007).

A translocação de substratos mediada por transportadores ABC pode ser exemplificada por mecanismos cinéticos simples. Geralmente, a ligação ao substrato inicia o ciclo de transporte e a ligação ao ATP induz a dimerização do NBD e a configuração de um “sanduíche” com o ATP. (Figura 5). Embora as mudanças nas estruturas transportadoras em diferentes estágios não estejam totalmente elucidadas, os substratos parecem estar ligados no local de alta afinidade dentro dos TMDs. As alterações na conformação por ligação seguida de hidrólise do ATP ou por movimento do próton via gradiente eletroquímico convertem o local de alta afinidade em local de baixa afinidade na membrana e o lado alternativo da membrana é liberado. Essas alterações conformacionais podem ser transmitidas entre domínios de transportadores ABC. Os substratos cruzam a bicamada dentro do núcleo do transportador, assim sendo protegido da fase lipídica que os cercam. A hidrólise da segunda molécula de ATP e a liberação de soluto separam os NBDs e restauram o estado conformacional estável para a ligação de outro soluto (ALBERTS *et al.*, 2017; HEE CHOI; YU, 2014).

Figura 5- Transporte de substrato



Fonte: adaptado de (WU *et al.*, 2019) O modelo demonstra a ligação do substrato (círculo azul de 12 pontos) aos TMDs (azul e verde) em seguida alterações estruturais nos NBDs (vermelho e amarelo). A hidrólise de ATP seguida de formação de dímeros fechados de NBDs provoca grande mudança conformacional nos TMDs, que inicia translocação do substrato. Após a hidrólise de ATP libera-se ADP e Pi, e a perda de estabilidade do dímero restaura sua configuração inicial para outro novo ciclo.

A classificação de proteínas ABC tem sido objeto de muitos estudos, com foco nos transportadores de eucariotos ou de vertebrados, devido à importância médica desses sistemas. Existem 48 transportadores ABC em humanos (Quadro 2) que podem ser subdivididos por análise filogenética em sete subfamílias distintas, de A a G (DEAN; HAMON; CHIMINI, 2002).

QUADRO 2- Lista de genes de transportadores ABC humanos, localização cromossômica e função.

Símbolo	Outro nome	Localização	Função
ABCA1	ABC1	9q31.1	Efluxo de colesterol para HDL
ABCA2	ABC2	9q34.3	Resistência a drogas
ABCA3	ABC3, ABCC	16p13.3	Secreção de surfactante
ABCA4	ABCR	1p21.3	Efluxo de n-retinilideno fosfatidiletanolamina
ABCA5		17q24.3	
ABCA6		17q24.3	
ABCA7		19p13.3	
ABCA8		17q24.3	
ABCA9		17q24.3	
ABCA10		17q24.3	
ABCA12		2q34	
ABCA13		7p12.3	
ABCB1	PGY1, MDR	7q21.12	Resistência a múltiplas drogas
ABCB2	TAP1	6p21.3	Transporte de peptídeo
ABCB3	TAP2	6p21.3	Transporte de peptídeo
ABCB4	PGY3	7q21.12	Transporte fosfatidilcolinas
ABCB5		7p21.1	
ABCB6	MTABC3	2q35	Transporte de ferro
ABCB7	ABC7	Xq21-q22	Transporte de centros de ferroenxofre
ABCB8	MABC1	7q36.1	
ABCB9		12q24.31	
ABCB10	MTABC2	1q42.13	
ABCB11	SPGP	2q24.3	Transporte de Ácido biliar
ABCC1	MRP1	16p13.12	Resistência a drogas

ABCC2	MRP2	10q24.2	Efluxo de ânion orgânico
ABCC3	MRP3	17q21.33	Resistência a drogas
ABCC4	MRP4	13q32.1	Transporte de nucleosídeo
ABCC5	MRP5	3q27.1	Transporte de nucleosídeo
ABCC6	MRP6	16p3.12	

ABCC7	CFTR	7q31.31	Canal iônico de Cl ⁻
ABCC8	SUR	11p15.1	Receptores Sulfonilureia
ABCC9	SUR2	12p12.1	regulação de canal K ⁺ (ATP)
ABCC10	MRP7	6p21.1	
ABCC11		16q12.1	
ABCC12		16q12.1	
ABCD1	ALD	Xq28	Regulação do transporte ácidos graxos de cadeia muito longa (VLCFA)
ABCD2	ALDL1, ALDR	12q11	
ABCD3	PXMP1, PMP70	1p22.1	
ABCD4	PMP69, P70R	14q24.3	
ABCE1	OABP, RNS4I	4q31.31	Proteína ligadora de oligoadenilato
ABCF1	ABC50	6p21.1	
ABCF2		7q36.1	
ABCF3		3q27.1	
ABCG1	ABC8, White	21q22.3	Transporte de colesterol
ABCG2	ABCP, MXR, BCRP	4q22	Efluxo de toxina, resistência a drogas
ABCG4	White2	11q23	
ABCG5	White3	2p21	Transporte de esterol
ABCG8		2p21	Transporte de esterol

Fonte: adaptado de (DEAN; HAMON;CHIMINI, 2002).

A MDR é caracterizada pelo aumento na regulação de transportadores ABC de membrana, entre os quais os mais amplamente investigados são glicoproteína P ABCB1 (MDR1), proteína de resistência a múltiplas drogas ABCC1 (MRP1) e a proteína de resistência ao câncer de mama ABCG2 (BRCP) (SHAROM, 2008).

4.31 Glicoproteína P

A glicoproteína P (P-gp) foi a primeira proteína transportadora de cassete de ligação a ATP (ABC) a ser identificada e é classificada como o primeiro membro da subfamília B na superfamília de transportadores ABC, de acordo com a Human Genome Organization. Atualmente, a glicoproteína P (em humanos também conhecida como ABCB1 / MDR1) é um dos membros mais amplamente estudados da superfamília ABC encontrados em plantas e animais (BARRAND, 2017).

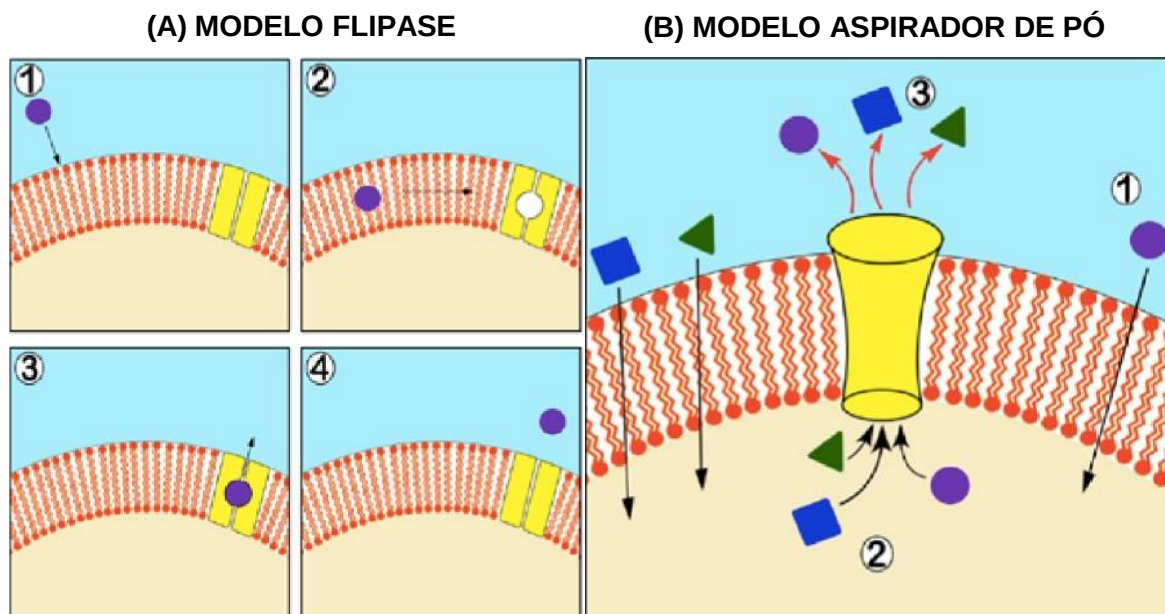
A ABCB1 foi identificada em 1976 por Juliano e Ling como uma glicoproteína de membrana de 170 kDa superexpressa em linhagens celulares resistentes à colchicina e foi referida como uma glicoproteína que reduz a permeabilidade do fármaco (CHEN *et al.*, 2016).

A P-gp é expressa na membrana apical de muitos tipos de células secretoras, como rim, fígado, intestino, glândula adrenal e barreira hematoencefálica, onde a função normal envolve a excreção de medicamentos e seus metabólitos (ZHOU, 2008).

Os modelos hidrofóbicos 'aspirador de pó' e 'flipase' (Figura 6) foram propostos para descrever a translocação de medicamentos mediada por P-gp. No modelo hidrofóbico de 'aspirador de pó', a P-gp puxa seus substratos da bicamada lipídica e os bombeia para fora da célula através da cavidade central. De acordo com o modelo de flipase, a P-gp escaneia o folheto interno da bicamada lipídica e liga lipídios específicos com drogas hidrofóbicas antes de sua expulsão, que é baseada na inversão dos fosfolipídios dos folhetos interno e externo da bicamada lipídica. O modelo flipase e o modelo hidrofóbico de 'aspirador' não são mutuamente exclusivos (O'BRIEN *et al.*, 2011).

Ambas as hipóteses podem ser apoiadas pelo fato de que a P-gp é superexpressa na membrana plasmática de barreiras, explicando seu mecanismo de proteção frente à célula. Um experimento em células de ovário de hamster chinês provou que a P-gp constituiu cerca de 20% das proteínas totais da membrana plasmática intrinsecamente (EL-AWADY *et al.*, 2017).

Figura 6 - Modelo de transporte de substrato pela P-gp.



Fonte: adaptado de (EL-AWADY *et al.*, 2017). (A) P-gp identifica substratos na membrana celular antes de atingirem o citoplasma. (B) P-gp faz o efluxo de moléculas do citoplasma.

A P-gp reconhece e transporta uma variedade de compostos hidrofóbicos neutros ou carregados positivamente prevenindo o acúmulo intracelular destes. Estes compostos não possuem relação estrutural e farmacológica entre si, incluindo agentes antineoplásicos, imunossupressores, hormônios esteroidais, bloqueadores do canal de cálcio, beta-bloqueadores e glicosídeos cardíacos, os quais são chamados substratos da P-gp (Anexo A) (AZEREDO; UCHÔA; COSTA, 2009).

A superexpressão do ABCB1 nas células cancerígenas resulta em resistência a drogas de diferentes classes, como alcaloides da vinca, taxanos, antraciclinas, epipodofilotoxinas. Um estudo usando Paclitaxel em células de camundongos knockout para ABCB1, mostrou acúmulo do medicamento no trato gastrointestinal e no cérebro. Isso mostra que o ABCB1 é responsável pela eliminação do paclitaxel na bile e por impedir que ele atravesse a barreira hematoencefálica (KIRTANE *et al.*, 2013).

4.311 Polimorfismos no Gene que codifica a glicoproteína P

A variedade de expressão ou função de P-gp altera o alcance da absorção, distribuição nos tecidos e excreção de drogas, por isso é possível formular a hipótese de que a variabilidade genética deste transportador poderia influenciar a biodisponibilidade dos fármacos, bem como a eficácia do tratamento (MARZOLINI *et al.*, 2004).

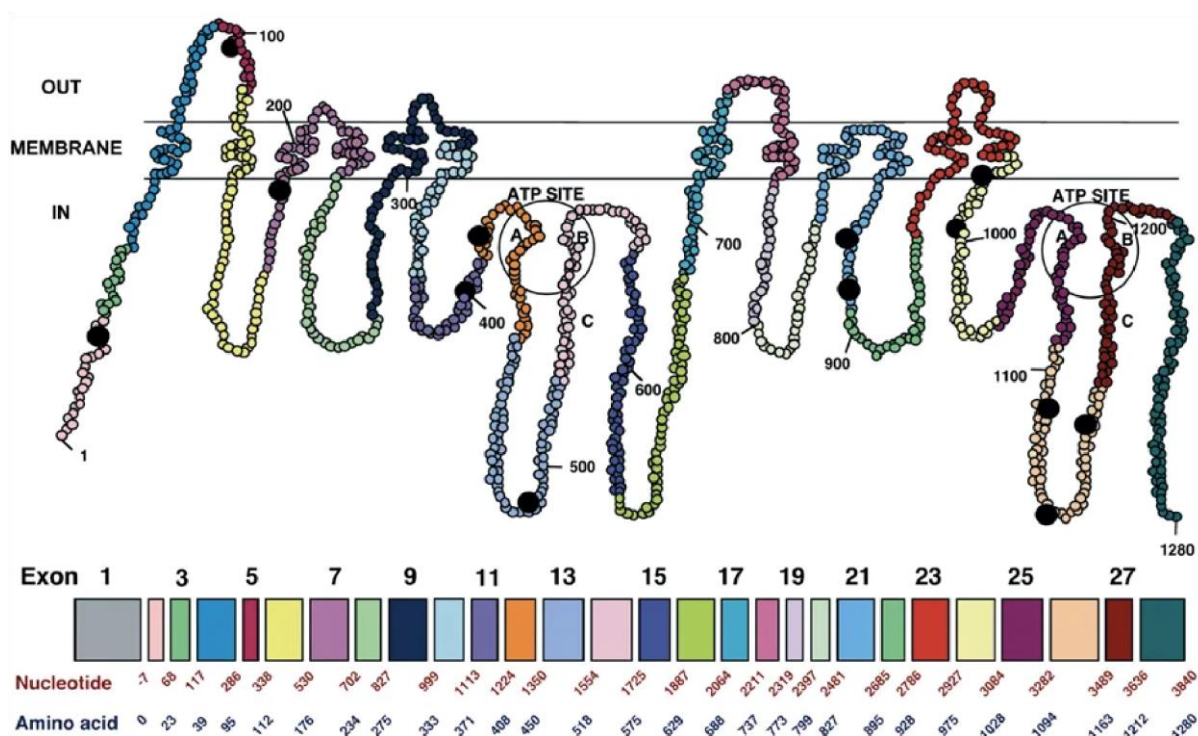
Zimprich *et al.* (2004) genotiparam um haplótipo ABCB1 definido por três polimorfismos de nucleotídeo único nos exons 12 (1236C-T), 21 (2677G-T) e 26 (3435C-T) em 210 pacientes com epilepsia do lobo temporal, que foram estratificados de acordo com seu grau de resistência aos medicamentos e separou o grupo controle com 228 pessoas. Havia mais portadores homozigotos do haplótipo CGC em pacientes com maior resistência a diferentes fármacos, sugerindo que o grau de farmacoresistência pode ser modulado pelo gene ABCB1.

Nos últimos anos, mais de 20 polimorfismos de nucleotídeos únicos foram identificados no gene MDR1. Jamrozak *et al.* (2006) relataram que a atividade de ABCB1 em Leucemia linfocítica crônica de células B era dependente do genótipo ABCC1, com a maior atividade de ABCB1 em homozigotos 3435CC. Esses achados sugerem que o polimorfismo de nucleotídeo único ABCB1 C3435T em células tumorais pode ter implicações para a resposta a fármacos antineoplásicos que são substratos para o transportador ABCB1.

Yamauchi *et al.* (2002) avaliaram seis pacientes com eventos neurotóxicos e 11 pacientes sem eventos neurotóxicos e descobriram que o polimorfismo na posição 2677 no gene MDR-1 é um dos preditores positivos para a neurotoxicidade induzida pelo tacrolimus.

Alguns dos polimorfismos relatados (Figura 7) resultam em alterações de aminoácidos cujos códons estão localizados nos éxons 2, 5, 11, 21 e 24. Curiosamente, três desses exons codificam aminoácidos localizados nos domínios transmembranares (5, 21 e 24), um no primeiro domínio intracelular da P-gp (exon 2) e outro muito próximo ao local de ligação do ATP (AMBUDKAR *et al.*, 2003).

Figura 7 - Modelo 2D da glicoproteína P



Fonte: (AMBUDKAR *et al.*, 2003). Representação esquemática que mostra a distribuição dos SNPs MDR1, que afetam a sequência codificante, no modelo estrutural 2D da P-gp. No final da imagem, são mostrados os 28 éxons do gene MDR1; a região da proteína codificada por esses éxons também é mostrada e destacada na mesma cor na estrutura P-gp.

Apesar da influência de SNPs no gene MDR1 em algumas pesquisas ter tido resultados contraditórios, a identificação dos diferentes genótipos em pacientes pode possibilitar uma terapia otimizada para os fármacos que são substratos da P-gp. Essa identificação pode ser feita por PCR em um único passo, sendo essa uma técnica considerada simples e eficaz para este objetivo (AZEREDO; UCHÔA; COSTA, 2009).

4.32 MRP1

Por um período após sua descoberta, acreditava-se que a P-gp era a causa exclusiva do MDR. Durante o final dos anos 80, surgiram evidências crescentes de um fenótipo de MDR na ausência da P-gp, foram identificadas células MDR que não apresentavam detecção da glicoproteína-P. Em vez disso, a resistência foi fortemente correlacionada com outra proteína da mesma superfamília, conhecida como MRP1/ABCC1 (LU; POKHAREL; BEBAWY, 2015).

O grupo C da subfamília C é composto por nove proteínas, frequentemente denominadas MRPs (proteínas de resistência a múltiplas drogas) ou proteínas ABCC. O MRP1 foi identificado pela primeira vez em uma linhagem celular altamente resistente a um medicamento citotóxico (doxorrubicina) e análises subsequentes mostraram que conferia MDR contra uma variedade de medicamentos antitumorais incluindo alcaloides vinca, antraciclinas, epipodofilotoxinas, mitoxantrona e metotrexato (SCHINKEL; JONKER, 2012).

Possuindo cerca de 190 kDa, o MRP1 é altamente expresso em muitas linhagens celulares resistentes a medicamentos e, até o momento, é a única proteína transportadora relacionada ao MDR para a qual um conjunto considerável de evidências indica a sua contribuição ao fracasso da quimioterapia em alguns tumores malignos (COLE; DEELEY, 2006).

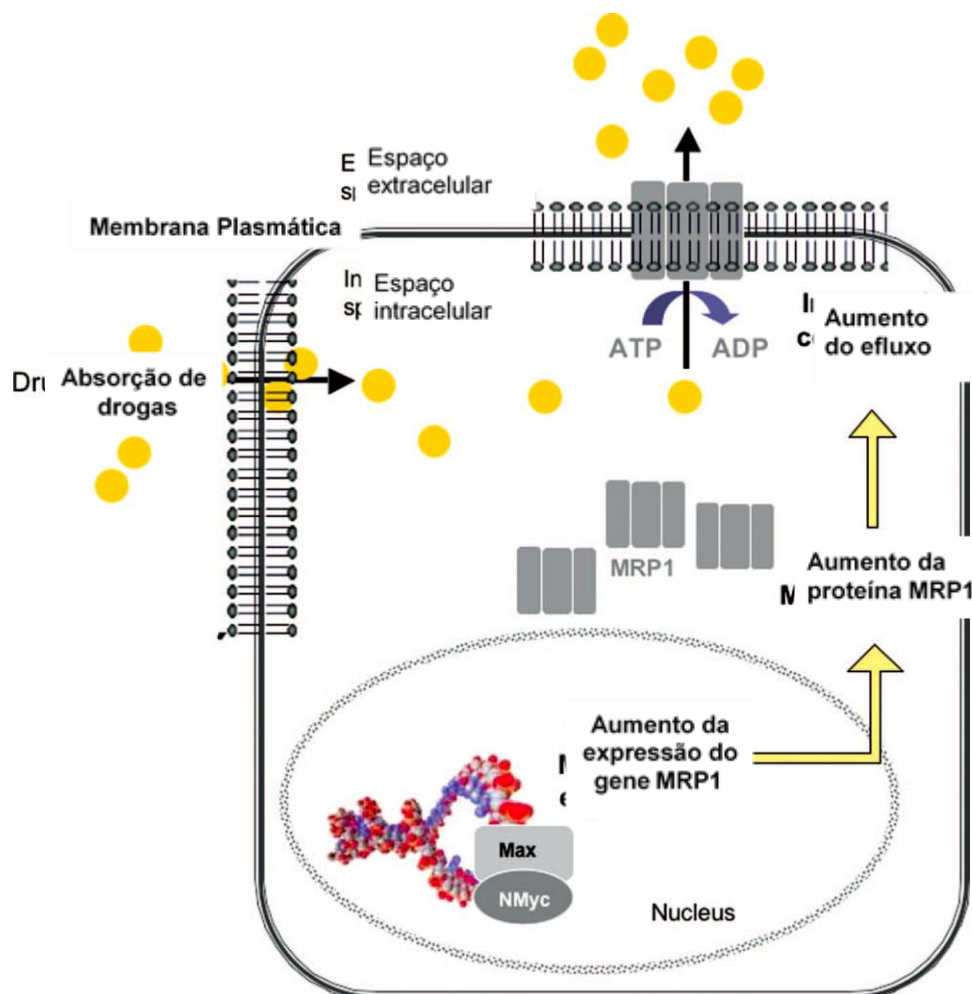
O MRP1 também transporta diversos substratos fisiológicos, como folatos, glutatona reduzida (GSH) e dissulfeto de GSH (GSSG), esteroides conjugados de sulfato-, GSH- e glucuronídeo- também transporta leucotrienos e prostaglandinas. Essas atividades do MRP1 são importantes no processo celular normal, como no efluxo de intermediários endógenos e na proteção contra danos tóxicos. A superexpressão do MRP1 em células cancerígenas, no entanto, permite a eliminação de uma ampla gama de agentes terapêuticos. Além disso, por sua capacidade de exportar GSH e seus derivados, o MRP1 tem o potencial de influenciar o equilíbrio celular GSH-GSSG e, portanto, desempenham um papel na resposta celular ao estresse oxidativo induzido por drogas associadas a diferentes estados de doença (MUNOZ *et al.*, 2007).

No câncer de próstata, os níveis de MRP1 tendem a aumentar com o estágio da doença e grau de invasão. Além disso, a superexpressão de MRP1 confere quimiorresistência em linhagens celulares de câncer de próstata expostas ao agente intercalante de DNA, doxorubicina. Outros estudos *in vitro* demonstraram a capacidade das células que superexpressam MRP1 em expulsar compostos terapêuticos antiandrogênicos, sugerindo que o MRP1 pode ser um fator importante na falha da terapia antiandrogênica (MUNOZ *et al.*, 2007).

Há evidências crescentes de que o MRP1 é um gene alvo do MYCN envolvido no fenótipo MDR de tumores neuroblastoma. MYCN é membro da família MYC de proto-oncogenes e, como os outros membros, é um regulador transcricional bem caracterizado tendo papéis no crescimento, proliferação e diferenciação celular. A amplificação do MYCN ocorre em aproximadamente 25% dos neuroblastomas primários e está associada à rápida progressão do tumor, estágio clínico avançado e resultados ruins (YU *et al.*, 2015).

A ligação entre MYCN e sua regulação transcricional da expressão de ABCC1 está bem estabelecida. Foi demonstrado que MYCN regula diretamente a atividade de ABCC1 ligando-se a elementos do box-E dentro do promotor ABCC1, reduzindo imediatamente a resposta do local de início da transcrição. Assim, no neuroblastoma de alto risco, a amplificação do MYCN leva ao aumento da expressão de ABCC1 (Figura 8), que por sua vez é capaz de conferir um fenótipo de resistência a múltiplas drogas (YU *et al.*, 2015)

Figura 8 – Regulação de MRP1 por MycN e seu papel na resistência a medicamentos



Fonte: Adaptado de (MUNOZ *et al.*, 2007). Diagrama simplificado que indica a difusão e efluxo de fármacos em células de neuroblastoma. Uma maior ligação do dímero MycN/Max aos elementos de resposta MycN (E-boxes) localizados no promotor do gene MRP1 ativa a transcrição, resultando em aumento dos níveis de proteína MRP1, consequentemente aumento do transporte de solutos e resistência a diferentes medicamentos

O carcinoma pulmonar de células não pequenas (CPCNP) é responsável por mais de 75% dos casos de câncer de pulmão e é tipicamente uma doença agressiva quimiorresistente. Verificou-se que o MRP1 era frequentemente superexpresso em uma grande proporção de tumores antes da exposição ao tratamento. Além disso, a expressão de MRP1 foi considerada um indicador altamente significativo de fraca resposta à quimioterapia e baixa sobrevida global (HU *et al.*, 2018).

A reativação da infecção latente por citomegalovírus humano (HCMV) é uma das principais complicações em pessoas que receberam transplantes de órgãos sólidos (rim, coração, fígado, pulmão e pâncreas) e está associada a alta mortalidade. *In vivo*, as células mielóides e seus progenitores são um importante local de latência do HCMV, cujo estabelecimento e ou manutenção requerem a expressão do transcrito viral UL138. Weekes *et al.* (2013) usaram isótopos estáveis como marcadores de aminoácidos na espectrometria de massa baseada em cultura de células para identificar uma perda dramática de MRP1 mediada por UL138 na superfície celular e a redução do substrato exportado por esse transportador. A perda de MRP1 associada à latência e o acúmulo da droga citotóxica vincristina, um substrato de MRP1, eliminaram o vírus dos progenitores CD14⁺ (158120) e CD34⁺ (142230) naturalmente latentes, todos esses sendo locais de latência *in vivo*. Nesse estudo concluíram que a perda de MRP1 mediada por UL138 fornece um marcador para detectar infecção latente por HCMV e um alvo terapêutico para eliminar células latentes infectadas antes do transplante.

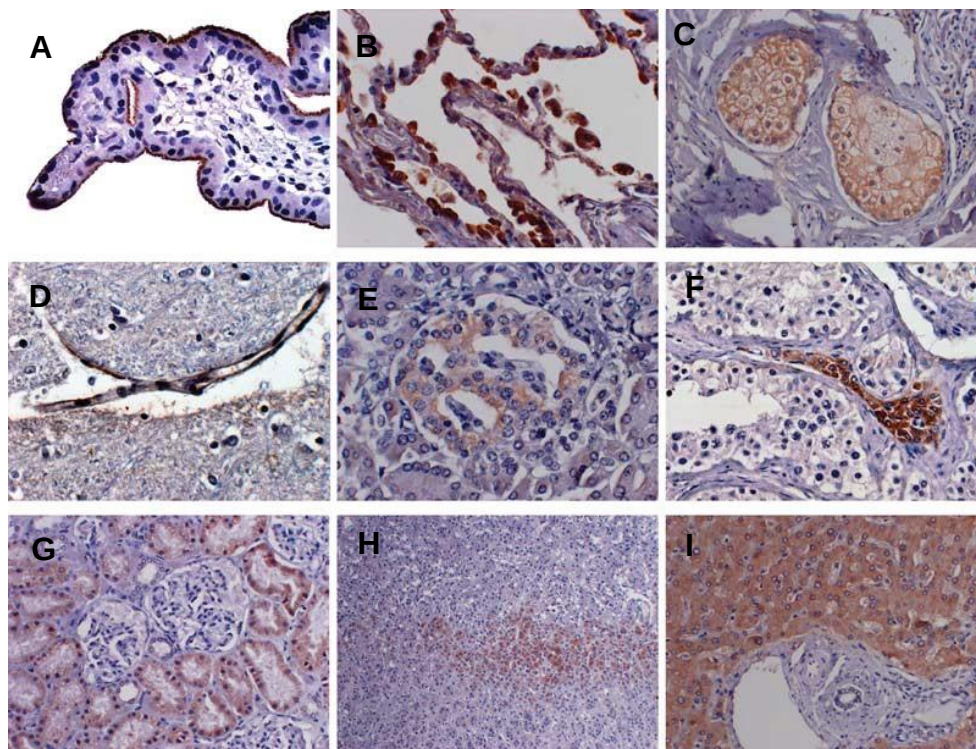
4.33 BCRP

A proteína de resistência ao câncer de mama humano (BCRP) é o segundo membro da subfamília G da superfamília transportadores dependentes de ATP (ABC) e, portanto, também designada como ABCG2. O gene que codifica a proteína está localizado no cromossomo humano no locus 4q22.1 e consiste em aproximadamente 141 kb de sequência genômica com 16 éxons e 15 íntrons (CHEN *et al.*, 2019)

O transportador ABCG2 (BCRP) é expresso em diversos tecidos em seres humanos incluindo placenta, fígado, rins, intestino e cérebro. Um estudo desenvolveu um ensaio imuno-histoquímico para determinar a expressão e localização da proteína em tecidos normais. Seus resultados demonstraram que a positividade do ABCG2 foi consistentemente encontrada em pneumócitos alveolares, glândulas sebáceas, epitélio de transição da bexiga, células intersticiais dos testículos, epitélio prostático, células endocervicais do útero, epitélio escamoso do colo do útero, células do epitélio e mucosa intestinal, células acinares do pâncreas, zona reticulada da glândula adrenal, ducto coletor cortical do túbulo renais e hepatócitos. Os sinciciotrofoblastos

placentários mostraram coloração positiva tanto na área citoplasmática quanto na membrana (Figura 9) (FETSCH *et al.*, 2006).

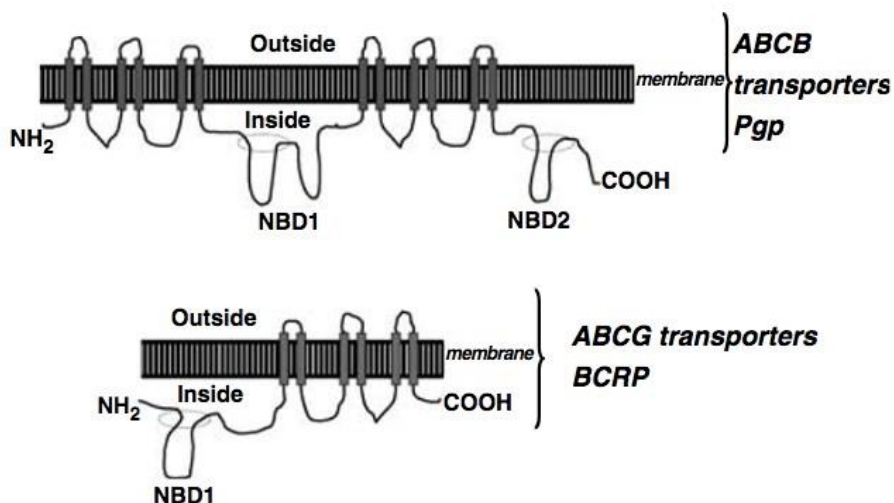
Figura 9 – Resultado de imuno-histoquímica utilizando anticorpo policlonal anti-ABCG2 em diferentes tecidos



Fonte: (FETSCH *et al.*, 2006). (A) placenta; (B) pulmão; (C) glândulas sebáceas; (D) tecido cerebral com forte coloração citoplasmática e membranar das células endoteliais nos vasos sanguíneos; (E) células pancreáticas; (F) células de Sertoli e Leydig; (G) células renais; (H) glândula adrenal; (I) hepatócitos.

A ABCG2 (BCRP) é uma proteína de 72kDa composta por 665 aminoácidos e sua estrutura também segue o modelo de transportadores de sua família citado anteriormente com dois domínios principais: um domínio citoplasmático de ligação a nucleotídeos (NBD) e um domínio hidrofóbico que atravessa a membrana, nesse caso completando seis domínios transmembranares (TMD). Diferente de outros transportadores, como a glicoproteína P, o BCRP é considerado um "meio transportador". Normalmente, dois "meios transportadores" do BCRP formam um homodímero para desempenhar sua função de transporte (Figura 10) (DOYLE; ROSS, 2003).

Figura 10 - Estrutura física do BCRP (ABCG2) comparada aos membros da família ABCB e ABCC



Fonte : (DOYLE; ROSS, 2003)

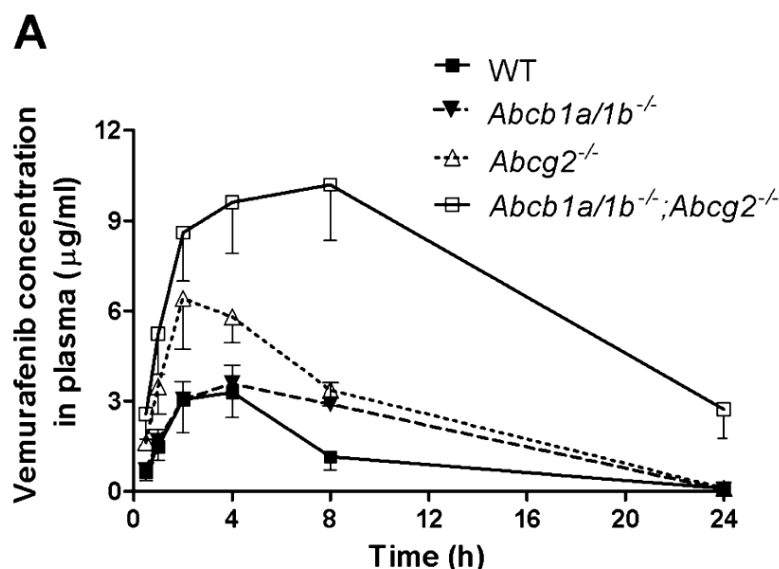
Doyle e colaboradores (1998), cunharam o termo Proteína de Resistência ao Câncer de Mama, quando observaram numa sublinhagem celular de carcinoma de mama, MCF-7, resistente a múltiplos fármacos uma redução no acúmulo de antraciclinas. As células eram resistentes a mitoxantrona, daunorubicina e doxorubicina.

Durante a gestação e lactação a BCRP é um transportador bastante importante, uma vez que é expresso na placenta e nas glândulas mamárias, onde desenvolve, respectivamente, um papel de proteção contra xenobióticos e de nutrição, por secretar no leite vitamina B2, e nutrientes essenciais para a criança (VAN HERWAARDEN, 2007).

Um estudo demonstrou que tanto o ABCB1 como o ABCG2 podem limitar a biodisponibilidade oral de substratos comuns. Após a administração oral do inibidor B-RAF mutante vemurafenib, o nível plasmático AUC (concentração de um metabólito ou de um fármaco em função do tempo) sob os valores da curva foi de 1,6 vezes maior em camundongos com deficiência de ABCB1A e 2,3 vezes maior em camundongos com deficiência de ABCG2, porém foi 6,6 vezes maior em camundongos com deficiência em ambos transportadores em comparação com controles do tipo

selvagem, indicando um papel marcante desses transportadores na limitação da disponibilidade oral de Vemurafenib (DURMUS *et al.*, 2012).

Figura 11 - Concentração plasmática de Vemurafenib versus tempo



Fonte: (DURMUS *et al.*, 2012)

Vários estudos clínicos demonstraram a expressão do BCRP e um possível papel do transportador na resistência a medicamentos no tratamento da leucemia. Além disso, vários estudos documentaram que o BCRP é altamente enriquecido em uma população de células-tronco primitivas, a chamada população lateral “*side population*” (SP), da medula óssea humana e outros órgãos, e pode fornecer proteção xenobiótica para as células-tronco (NI *et al.*, 2010).

Mais recentemente, a BCRP é também chamada de MXR (Fator de Resistência à Mitoxantrona), sendo um transportador de importância clínica. O Consórcio Internacional de Transportadores elegeu a BCRP como um dos sete transportadores mais importantes, porque influencia em parâmetros de absorção e disposição de fármacos, tem papel relevante em interações medicamentosas e as variações polimórficas de seu gene são clinicamente significativas para a eficácia e a segurança no uso de fármacos (MARTINS, 2011).

4.6 Tratamento com inibidores

Alguns inibidores dos principais genes ABC que contribuem para a MDR estão sendo desenvolvidos e extensas experiências e pesquisas clínicas foram realizadas para tentar bloquear o desenvolvimento de resistência antineoplásica (DEAN; HAMON; CHIMINI, 2002).

Uma variedade de fármacos e alimentos possuem ação inibitória da P-gp (Anexo A), dentre os quais pode-se ressaltar alguns alimentos de consumo geral, como o chá verde, a tangerina e os suco de laranja, além de fármacos como verapamil, a ciclosporina e a quinidina. Outro grupo de compostos com ação inibitória são os surfactantes e os excipientes farmacêuticos como o polissorbato 80 e o D alfa succinato tocoferil polietileno glicol 1000 (TPGS). A ação inibitória pode ser por competição com os sítios de ligação de fármacos (inibidores competitivos) ou por bloqueio do processo de hidrólise do ATP (inibidores não-competitivos) (AZEREDO; UCHÔA; COSTA, 2009).

A busca por pequenas moléculas que interagem seletivamente e potentemente com MRP1 mostra-se muito mais difícil do que a P-gp. Isso pode ser devido à preferência por substrato de compostos aniônicos que não entram nas células com eficiência. Como resultado, podem ser requeridas dosagens mais altas para atingir as concentrações intracelulares necessárias para a inibição, o que por sua vez resultaria em toxicidade inaceitável *in vivo* (LU; POKHAREL; BEBAWY, 2015).

Em alguns tipos de câncer, como leucemia e em sarcoma de células claras, os transportadores ABC podem ser co-expressos, levando à exigência de inibição de vários transportadores simultaneamente. Alguns estudos reiteraram a necessidade de inibir clinicamente a MRP1 e a P-gp para o sucesso do tratamento. Porém nem sempre o resultado é eficaz já que a inibição de transportadores ABC adicionais em barreiras farmacológicas, aumenta a biodisponibilidade de medicamentos quimioterapêuticos para tecidos normais, levando ao aumento da toxicidade e dos efeitos adversos (LU; POKHAREL; BEBAWY, 2015).

Desde a descoberta do ABCG2, os pesquisadores vêm investigando métodos para reverter ou contornar a resistência induzida pelo ABCG2. Uma possibilidade atraente era inibir a atividade do ABCG2, interrompendo o efluxo de drogas. Essa estratégia mostrou inicialmente promissora *in vitro*, onde inibidores potentes do ABCG2, como a fumitremorgina C, foram capazes de restaurar a potência dos substratos do ABCG2. No entanto, as tentativas de transpor essa estratégia para a clínica não foram bem-sucedidas até o momento (WESTOVER; LI, 2015).

ALLEN *et al.* (2002) relatou o surgimento do primeiro problema: a toxicidade dos inibidores de ABCG2 de primeira geração em modelos animais. A fumitremorgina C, por exemplo, causa neurotoxicidade grave. Outros grupos relataram que inibidores menos tóxicos do ABCG2, como o tariquidar, podem não resultar em aumentos clinicamente benéficos no acúmulo de drogas. Curiosamente, os resultados de estudos usando inibidores da tirosina quinase que também inibem a atividade do ABCG2 são mais encorajadores.

Numerosos estudos demonstraram que os miRNAs podem modular a resistência a medicamentos de quimioterapia através da regulação da expressão de transportadores de membrana ABC. Recentemente, uma triagem funcional de alto desempenho foi usada para identificar miRNAs adicionais relacionados a MDR. Um miRNA encontrado por esse método é o miR-508-5p. A superexpressão do miR-5085p foi suficiente para reverter a resistência das células cancerígenas gástricas a vários quimioterápicos *in vitro* e sensibilizar tumores para quimioterapia *in vivo*. Um estudo mais recente mostrou que as células cancerígenas gástricas com reposta aumentada de miR-27b e miR-508-5p foram mais sensíveis à quimioterapia. Isso porque os dois miRNAs possuem um efeito sinérgico importante nessa linhagem de células gástricas resistentes a múltiplas drogas (AN *et al.*, 2017).

Os miRNAs, devido às suas extensas funções reguladoras de genes, são capazes de regular quase todos os mecanismos do MDR. Portanto, os miRNAs podem ser biomarcadores ideais para prever a resposta quimioterapêutica, bem como possíveis alvos para superar a quimiorresistência no futuro (AN *et al.*, 2017).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os transportadores ABC constituem a maior das famílias de transportadores de membrana e são de grande importância clínica. Atualmente está bem estabelecido que eles transportam uma enorme extensão de substratos diversos, desde íons simples, passando por moléculas orgânicas polares, anfipáticas e hidrofóbicas, peptídeos, lipídios complexos e até pequenas proteínas (THEODOULOU; KERR, 2015).

O principal papel fisiológico destes transportadores de membrana é a proteção às células normais e tecidos contra toxinas do meio ambiente, assim, também afetam a disposição dos fármacos antitumorais no organismo humano e, conseqüentemente, a eficácia e a toxicidade da terapia (MARTINS, 2011).

Uma das causas da falha da quimioterapia no tratamento do câncer é o surgimento da MDR (resistência a múltiplas drogas.) Quando a MDR aparece, a quimioterapia não é eficaz, mesmo quando o uso de altas doses de fármacos é suficiente para superar a resistência, efeitos tóxicos são provocados e o mecanismo de resistência pode ser estimulado ainda mais (CHOI, 2005).

Considerando que os fatores genéticos podem contribuir para a eficácia e a segurança de um medicamento, a farmacogenética vem sendo fomentada recentemente com o propósito de estudar as influências genéticas sobre as respostas a medicamentos. Neste sentido, polimorfismos genéticos em enzimas metabolizadoras, receptores ou transportadores como os da superfamília ABC contribuem para as variações nas respostas a medicamentos. Portanto as atualizações de estudos nesta área visam otimizar o tratamento através da personalização terapêutica, conforme as diferenças nas características genéticas são descobertas (METZGER; SOUZA-COSTA; TANUS-SANTOS, 2006).

REFERÊNCIAS

ALBERTS, Bruce *et al.* **Biologia molecular da célula**. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.

ALLEN, John D. *et al.* Potent and Specific Inhibition of the Breast Cancer Resistance Protein Multidrug Transporter in Vitro and in Mouse Intestine by a Novel Analogue of Fumitremorgin C. 1. **Molecular cancer therapeutics**, v. 1, n. 6, p. 417-425, 2002.

ALMEIDA, Vera Lúcia de *et al.* . Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o DNA: uma introdução. **Quím. Nova**, São Paulo , v. 28, n. 1, p. 118-129, Feb. 2005 . disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S010040422005000100021&lng=en&nrm=iso>. acesso em 18 Set. 2019.

AMBUDKAR, Suresh V. *et al.* P-glycoprotein: from genomics to mechanism. **Oncogene**, v. 22, n. 47, p. 7468, 2003 disponível em: <https://www.nature.com/articles/1206948>> acesso em 06 out. 2019

AN, Xin *et al.* Regulation of multidrug resistance by microRNAs in anti-cancer therapy. **Acta Pharmaceutica Sinica B**, Columbus, Oh, v. 7, n. 1, p.38-51, jan. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.apsb.2016.09.002>.

AZEREDO, Francine J.; UCHÔA, Flávia de Toni; COSTA, Teresa dalla. Papel da Glicoproteína-P na Farmacocinética e nas Interações Medicamentosas. **Rev. Bras. Farm**, Porto Alegre, v.5, n.40, p.321-326, 2009. Disponível em: <http://www.rbfarma.org.br/files-/pag_321a326_papel_glicoproteina_p_206_90-4.pdf>. Acesso em: 23 set. 2019.

BARRAND, Margery A.. P-Glycoprotein ☆. **Reference Module In Life Sciences**, [s.l.], p.1-6, 2017. Elsevier. <http://dx.doi.org/10.1016/b978-0-12-809633-8.06880-1>.

Cancer Research UK. **Worldwide cancer statistics**. Disponível em: <<https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/worldwide-cancer>>. Acesso em: 02 set. 2019

CHEN, Liming *et al.* Development of precision medicine approaches based on inter-individual variability of BCRP/ABCG2. **Acta Pharmaceutica Sinica B**, [s.l.], v. 9, n. 4, p.659-674, jul. 2019. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6664102/>>. Acesso em: 22 ago. 2019.

CHEN, Zhaolin *et al.* Mammalian drug efflux transporters of the ATP binding cassette(ABC) family in multidrug resistance: A review of the past decade. **Cancer Letters**, China, v. 370, n. 1, p.153-164, jan. 2016. Elsevier BV <http://dx.doi.org/10.1016/j.canlet.2015.10.010>.

CHOI, Cheol-Hee. ABC transporters as multidrug resistance mechanisms and the development of chemosensitizers for their reversal. **Cancer cell international** vol. 5, n.30, p.4-8 2005

COLE, Susan P.c.; DEELEY, Roger G.. Transport of glutathione and glutathione conjugates by MRP1. **Trends In Pharmacological Sciences**, Canada, v. 27, n. 8, p.438-446, ago. 2006

DASSA, Elie. Natural history of ABC systems: not only transporters. **Essays In Biochemistry**, v. 50, p.19-42, 7 set. 2011.

DEAN, Michael; HAMON, Yannick; CHIMINI, Giovanna. The human ATP-binding cassette (ABC) transporter superfamily. **Journal of lipid research**, v. 42, n. 7, p. 10071017, nov. 2002.

DOYLE, L Austin; ROSS, Douglas D. Multidrug resistance mediated by the breast cancer resistance protein BCRP (ABCG2). **Oncogene**, [s.l.], v. 22, n. 47, p.7340-7358, out. 2003

DOYLE, L. Austin *et al.* A multidrug resistance transporter from human MCF-7 breast cancer cells. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 95, n. 26, p. 15665-15670, 1998.

DURMUS, Selvi *et al.* Oral availability and brain penetration of the B-RAFV600E inhibitor vemurafenib can be enhanced by the P-GLYCOProtein (ABCB1) and breast cancer resistance protein (ABCG2) inhibitor elacridar. **Molecular pharmaceuticals**, v. 9, n. 11, p. 3236-3245, 2012.

EL-AWADY, Raafat *et al.* The Role of Eukaryotic and Prokaryotic ABC Transporter Family in Failure of Chemotherapy. **Frontiers In Pharmacology**, [s.l.], v. 7, p.535-550, 10 jan. 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00535>>. Acesso em: 27 out. 2019.

FETSCH, Patricia A. *et al.* Localization of the ABCG2 mitoxantrone resistance-associated protein in normal tissues. **Cancer letters**, v. 235, n. 1, p. 84-92, abr 2006.

FUKUDA, Yu; SCHUETZ, John D.. ABC transporters and their role in nucleoside and nucleotide drug resistance. **Biochemical Pharmacology**, [s.l.], v. 83, n. 8, p.1073-1083, abr. 2012. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bcp.2011.12.042>.

GORDON, Ryan R.; NELSON, Peter S.. Cellular senescence and cancer chemotherapy resistance. **Drug Resistance Updates**, [s.l.], v. 15, n. 1-2, p.123-131, fev. 2012. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.drug.2012.01.002>.

GOTTESMAN, Michael M.; FOJO, Tito; BATES, Susan E.. Multidrug resistance in cancer: role of ATP-dependent transporters. **Nature Reviews Cancer**, Maryland, v. 2, n. 1, p.48-58, jan. 2002. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1038/nrc706>.

HEE CHOI, Young; YU, Ai-Ming. ABC transporters in multidrug resistance and pharmacokinetics, and strategies for drug development. **Current pharmaceutical design**, v. 20, n. 5, p. 793-807, 2014.

HASAN, Saba *et al.* Current Opinions on Chemoresistance: An Overview. **Bioinformation**, [s.l.], v. 14, n. 02, p.80-85, 28 fev. 2018. Biomedical Informatics. <http://dx.doi.org/10.6026/97320630014080>.

HU, Penghui *et al.* Clinical relevance of the multidrug resistance-associated protein 1 gene in non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. **Oncology reports**, v. 40, n. 5, p. 3078-3091, 2018.

HIGGINS, Christopher F; LINTON, Kenneth J. The ATP switch model for ABC transporters. **Nature Structural & Molecular Biology**, [s.l.], v. 11, n. 10, p.918-926, 27 set. 2004. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1038/nsmb836>

HIGGINS, Christopher F. Multiple molecular mechanisms for multidrug resistance transporters. **Nature**, v. 446, n. 7137, p. 749, 2007.

HUBER, Paula C.; MARUIAMA, Cintia H.; ALMEIDA, Wanda P.. Glicoproteína-P, resistência a múltiplas drogas (MDR) e relação estrutura-atividade de moduladores. **Quim. Nova**, São Paulo , v. 33, n. 10, p. 2148-2154, 2010 .

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Estimativa 2018**: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Coordenação de Prevenção e Vigilância., 2017. 128 p. Disponível em: <<http://controlecancer.bvs.br/>>. Acesso em: 02 set. 2019.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **ABC do câncer**: abordagens básicas para o controle do câncer. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde., 2011. 128 p

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER **Global Cancer Observatory: Cancer Today**. 2018. Disponível em: <<http://gco.iarc.fr/today/home>>. Acesso em: 02 set. 2019.

JAMROZIAK, Krzysztof *et al.* MDR1 (ABCB1) gene polymorphism C3435T is associated with P-glycoprotein activity in B-cell chronic lymphocytic leukemia. **Pharmacological reports**, v. 58, n. 5, p. 720, 2006.

JUNQUEIRA, L.C.; CARNEIRO, J. **Biologia celular e molecular**. 9. ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2013.

KIRTANE, Ameya R.; KALSCHEUER, Stephen M.; PANYAM, Jayanth. Exploiting nanotechnology to overcome tumor drug resistance: challenges and opportunities. **Advanced drug delivery reviews**, v. 65, n. 13-14, p. 1731-1747, 2013.

KRISHNA, Rajesh; MAYER, Lawrence D. Multidrug resistance (MDR) in cancer. **European Journal Of Pharmaceutical Sciences**, Canada, v. 11, n. 4, p.265-283, out. 2000. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0928-0987\(00\)00114-7](http://dx.doi.org/10.1016/s0928-0987(00)00114-7).

LINTON, Kenneth J.. Structure and Function of ABC Transporters. **Physiology**, Londres, v. 22, n. 2, p.122-130, abr. 2007. American Physiological Society.

LOCHER, Kaspar P. Mechanistic diversity in ATP-binding cassette (ABC) transporters. **Nature Structural & Molecular Biology**, [s.l.], v. 23, n. 6, p.487-493, jun. 2016. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nsmb.3216>

LU, Chen; SHERVINGTON, Amal. Chemoresistance in gliomas. **Molecular And Cellular Biochemistry**, Preston, Uk, v. 312, n. 1-2, p.71-80, 8 fev. 2008. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11010-008-9722-8>.

LU, Jamie F.; POKHAREL, Deep; BEBAWY, Mary. MRP1 and its role in anticancer drug resistance. **Drug Metabolism Reviews**, Nsw, Australia, v. 47, n. 4, p.406-419, 2 out. 2015. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.3109/03602532.2015.1105253>.

MARTINS, Simoni Bergmann. **Transportadores de Membrana e sua Influência nos Processos de Absorção e Disposição de Fármacos**. 2011. 51 f. TCC (Graduação) - Curso de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2011.

MARZOLINI, Catia *et al.* Polymorphisms in human MDR1 (P-glycoprotein): recent advances and clinical relevance. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 75, n. 1, p. 13-33, 2004.

METZGER, Ingrid F.; SOUZA-COSTA, Débora C.; TANUS-SANTOS, José Eduardo. Farmacogenética: princípios, aplicações e perspectivas. **Medicina (Ribeirao Preto. Online)**, v. 39, n. 4, p. 515-521, 2006.

MUNOZ, Marcia *et al.* Role of the MRP1/ABCC1 Multidrug Transporter Protein in Cancer. *Iubmb Life*, Sidney, v. 59, n. 12, p.752-757, 2007

NELSON, David L.; COX, Michael M. **Princípios de bioquímica de Lehninger**. Porto Alegre: Artmed, 2011. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.

NI, Zhanglin *et al.* Structure and function of the human breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2). **Current drug metabolism**, v. 11, n. 7, p. 603-617, 2010.

O'BRIEN, Fionn e *et al.* Interactions between antidepressants and P-glycoprotein at the blood-brain barrier: clinical significance of in vitro and in vivo findings. **British Journal Of Pharmacology**, [s.l.], v. 165, n. 2, p.289-312, 16 dez. 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3268186/>>. Acesso em: 27 set. 2019.

O'CONNOR, R. A review of mechanisms of circumvention and modulation of chemotherapeutic drug resistance. **Current cancer drug targets**, v. 9, n. 3, p. 273-280, 2009.

RANG, H. P. *et al.* **Rang & Dale Farmacologia**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

SCHINKEL, Alfred H.; JONKER, Johan W.. Mammalian drug efflux transporters of the ATP binding cassette (ABC) family: an overview. **Advanced Drug Delivery Reviews**, Amsterdam, v. 64, p.138-153, dez. 2012. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.addr.2012.09.027>.

SCHIRRMACHER, Volker. From chemotherapy to biological therapy: A review of novel concepts to reduce the side effects of systemic cancer treatment (Review). **International journal of oncology** Cologne, Alemanha vol. 54, n. 2, p. 407-419, fev.

2019. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC631766--1/#b9ijo-54-02-0407>> acesso em 18 set 2019.

SHAROM, Frances J. ABC multidrug transporters: structure, function and role in chemoresistance. **Pharmacogenomics**, [s.l.], v. 9, n. 1, p.105-127, jan. 2008. Future Medicine Ltd. <http://dx.doi.org/10.2217/14622416.9.1.105>.

SIEGEL, Rebecca L.; MILLER, Kimberly D.; JEMAL, Ahmedin. Cancer statistics, 2019. **Ca: A Cancer Journal for Clinicians**, [s.l.], v. 69, n. 1, p.7-34, jan. 2019. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21551>>. Aces: 02 set. 2019.

THEODOULOU, Frederica. L.; KERR, Ian. D.. ABC transporter research: going strong 40 years on. **Biochemical Society Transactions**, Portland, v. 43, n. 5, p.1033-1040, 1 out. 2015. Disponível em: <<http://www.biochemsoctrans.org/content/43/5/1033.article-info>>. Acesso em: 19 set. 2019.

VAN HERWAARDEN, A. E. Multidrug Transporter ABCG2/Breast Cancer Resistance Protein Secretes Riboflavin (Vitamin B2) into Milk. **Molecular and Cellular Biology**, v.27, n. 4, p.1247- 1253, 2007

VOET, Donald; VOET, Judith G. **Bioquímica**. 4. ed. Porto Alegre, Artmed, 2013.

WEEKES, Michael P. *et al.* Latency-associated degradation of the MRP1 drug transporter during latent human cytomegalovirus infection. **Science**, v. 340, n. 6129, p. 199-202, 2013. Disponível em: < <https://doi.org/10.1126/science.1235047>> acesso em 13 out 2019

WESTOVER, David; LI, Fengzhi. New trends for overcoming ABCG2/BCRP-mediated resistance to cancer therapies. **Journal Of Experimental & Clinical Cancer Research**, Nova Iorque, v. 34, n. 1, p.1-9, dez. 2015.

WU, Chao et al. Insect ATP-Binding Cassette (ABC) Transporters: Roles in Xenobiotic Detoxification and Bt Insecticidal Activity. **International Journal Of Molecular Sciences**, [s.l.], v. 20, n. 11, p.2829-2847, 10 jun. 2019. MDPI AG.

YAMAUCHI, Atsushi *et al.* Neurotoxicity induced by tacrolimus after liver transplantation: relation to genetic polymorphisms of the ABCB1 (MDR1) gene. **Transplantation**, v. 74, n. 4, p. 571-572, 2002. Disponível em: <https://journals.lww.com/transplantjournal/Fulltext/2002/08270/Neurotoxicity_induced_by_tacrolimus_after_liver.24.aspx#print-article-link> acesso em 15 fev 2018

YE, Jiqing *et al.* RecA-like motor ATPases—lessons from structures. **Biochimica Et Biophysica Acta (bba) - Bioenergetics**, v. 1659, n. 1, p.1-18, nov. 2004.

YU, Denise M.t. *et al.* ABC Transporters and Neuroblastoma. **Abc Transporters And Cancer**, Sidney, p.139-170, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/bs.acr.2014.10.005>> acesso em 15 out 2019

ZHANG, Jun *et al.* Elemene Reverses Chemoresistance of Breast Cancer via Regulating MDR-Related MicroRNA Expression. **Cellular Physiology And Biochemistry**, P.r. China, v. 34, n. 6, p.2027-2037, 2014. S. Karger AG. <http://dx.doi.org/10.1159/000366398>.

ZHENG, Hua-chuan. The molecular mechanisms of chemoresistance in cancers. **Oncotarget**, Shenyang, Chn, v. 8, n. 35, p.59950-59964, 6 jul. 2017. Impact Journals, LLC. <http://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.19048>

ZHOU, Shu Feng. 'Structure, function and regulation of P-glycoprotein and its clinical relevance in drug disposition. **Xenobiotica**, [s.l.], v. 38, n. 7-8, p.802-832, ago. 2008.

ZIMPRICH, F. *et al.* Association of an ABCB1 gene haplotype with pharmacoresistance in temporal lobe epilepsy. **Neurology**, [s.l.], v. 63, n. 6, p.1087-1089, 27 set. 2004. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). Disponível em <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000141021.42763.f6>. acesso em 02 out 2019

ANEXOS

ANEXO A – Substratos e inibidores da P-gp

Substratos: Acetobutol, Actinomicina D, ?-Acetildigoxina, Amitriptilina, Amprenavir, Aparafant, Asimadolina, Atenolol, Atorvastatina, Azilopidina, Azidoprocaïnâmica, Azitromicina, Benzopirano, Betametasona, Bisantreno, Bromocriptina, Bunitrolol, Calceína, Camptotecina, Carbamazepina, Carvedilol, Celiprolol, Cefarantina, Cerivastatina, Cloroquina, Clorpromazina, Clorotiazida, Claritromicina, Colcicina, Corticosterona, Cortisol, Ciclosporina A, Daunorubicina, Debrisoquina, Desoxicorticosterone, Dexametasona, Digoxina, Digoxina, Diltiazem, Dipiridamol, Docetaxel, Dolastatina 10, Domperidona, Doxorubicina, Eletriptano, Emetina, Endosulfano, Eritromicina, Etoposídeo, Fexofenadina, Grepafloxacino, Hidroxirubicina, Imatinibe, Indinavir, Ivermectina, Levofloxacino, Loperamida, Losartana, Lovastatina, Metadona, Metotrexato, Metilprednisolona, Metoprolol, Mitoxantrona, Monensina, Morfina, Nadolol, Nelfinavir, Nicardipina, Nifedipina, Nitrendipina, Norverapamil, Olanzapina, Omeprazol, Valspodar, Paracetamol, Perfenazina, Prazosina, Prednisona, Pristinamicina IA, Puomicina, Quetiapina, Quinidina, Quinina, Ranitidina, Reserpina, Rodamina 123, Risperidona, Ritonavir, Roxitromicina, Saquinavir, Sirolimus, Sumatriptana, Tacrolimos, Talinolol, Tamoxifeno, Taxol, Telitromicina, Terfenadina, Timolol, Toremifena, Tributimetilamônio, Trimetoprima, Valinomicina, Vecurônio, Verapamil, Vimblastina, Vincristina, Vindolina, Vinorelbina.

Inibidores: Amiodarona, Amitriptilina, Anlodipino, Astemizol, Atorvastatina, Aureobasidina A, Azelastina, Barnidipina, Benidipina, Bepridil, Bergapteno, Bergaptol, Biocanina A, Biricodar, Bromocriptina, Buspirona, Cafeína, Carvedilol, Celiprolol, Cefarantina, Cetoconazol, Clorfirifos, Colesterol, Cimetidina, Claritromicina, Clofazimina, Clomipramina, Clotrimazol, Colcicina, Cortisol, Cremofor EL, Ciclosporina, Citochalasina E, Daunorubicina, Desetilamiodarona, Desipramina, Desloratadina, Desmetilazelastina, Dexametasona, Dexniguldipina, Digoxina, Diidrociotichalasina B, Diltiazem, Dipiridamol, Doxepina, Doxorubicina, Efonidipina, Eletriptano, Emetina, Endosulfan, Epiabeodendroidina F, Ergometrina, Ergotamina, Eritromicina, Estramustina, Etoposídeo, Felodipina, Fentanila, Fluconazol, Fluoxetina, Flufenazina, Fluvoxamina, Galopamil, Genisteína, Haloperidol, Hidrocortisona, 1V-Hidroimidazolam, Indinavir, Itraconazol, Ivermectina, Lansoprazol, Loperamida, Loratadina, Lovastatina, Manidipina, Metadona, Metoprolol, Mibefradil, Miconazol, Midazolam, Morina, Morfina, Naringenina, Nefazodona, Nelfinavir, Nicardipina, Nifedipina, Nilvadipina, Nisoldipina, Nitrendipina, Nobiletin, Norverapamil, Omeprazol, Pafenolol, Pantoprazol, Pimozida, Piperina, Polissorbato 80, Pristinamicina, Progesterona, Prometazina, Valspodar, Quercetina, Quinacrina, Quinidina, Quinina, Ranitidina, Rapamicina, Reserpina, Ritonavir, Saquinavir, Silimarina, Sinvastatina, Sirolimos, Mepfenitoina, Sufentanil, Talinolol, Tamoxifeno, Taxol, Terfenadina, Tetrandina, Trimetoxibenzoiliorimbina, Troleandomicina, Valinomicina, Verapamil, Vimblastina, Vincristina.

Fonte: (AZEREDO; UCHÔA; COSTA, 2009)