

## INFLUENCIA DE LA PROTEÍNA DE RESISTENCIA DEL CÁNCER DE MAMA (BCRP) EN LA FARMACOCINÉTICA DE LOS ANTIRRETROVIRALES

Roxana Noemí Peroni

Instituto de Investigaciones Farmacológicas, CONICET-UBA  
Cátedra de Farmacología, Departamento de Farmacología, Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA  
rperoni@ffyba.uba.ar

### Tabla de contenidos

|   |    |
|---|----|
| Resumen .....   | 91 |
| Summary .....   | 92 |
| Introducción .....  | 92 |
| Estudios en líneas celulares que sobreexpresan BCRP ..... | 94 |
| Estudios en el tracto gastrointestinal .....              | 95 |
| Estudios en linfocitos .....                              | 96 |
| Estudios en barrera hemato-encefálica .....               | 97 |
| Estudios en placenta .....                                | 98 |
| Conclusiones .....  | 98 |
| Bibliografía .....  | 99 |

### Resumen

La terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) es la terapia de elección en las personas portadoras del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). La seguridad y la eficacia de la TARGA se enfrentan tanto a los mecanismos de resistencia del virus como a la frecuente aparición de interacciones medicamentosas que limitan el acceso de estos medicamentos a los sitios de destino. La complejidad de los regímenes con ARV y la necesidad de otros medicamentos para tratar las comorbilidades conducen a un alto riesgo de interacciones droga-droga en pacientes infectados con VIH (1,2). Dentro de los mecanismos que conducen al fracaso de la TARGA se encuentra el eflujo activo de los ARV que

afecta la acumulación de estos fármacos dentro de las células diana o de compartimientos donde se anida el virus que, como consecuencia, continúa replicándose. En el eflujo de los ARVs participan varios miembros de la superfamilia de transportadores ABC (ATP-binding cassette) como la BCRP. Este trabajo de revisión resume el conocimiento actual acerca de la influencia de la BCRP en los parámetros farmacocinéticos de los ARVs, y su posible papel en las interacciones droga-droga que disminuyen la eficacia y la seguridad de la TARGA.

Palabras clave: BCRP, VIH, biodisponibilidad de antirretrovirales

### Summary

#### INFLUENCE OF THE BREAST CANCER RESISTANCE PROTEIN OF (BCRP) ON THE PHARMACOKINETICS OF ANTIRETROVIRALS

The highly active antiretroviral therapy (HAART) is the therapy of choice for people living with human immunodeficiency virus (HIV). The safety and efficacy of HAART face both resistance mechanisms of the virus as the frequent occurrence of drug interactions that limit the access of these drugs to target sites. The complexity of ARV regimens and the need for other drugs to treat comorbidities leads to a high risk of drug-drug interactions in patients infected with HIV (1,2).

Among the mechanisms that lead to failure of HAART is the active efflux of ARVs that affects the accumulation of these drugs within the target cells or compartments where the virus is nested, therefore, continues to replicate. The efflux of ARVs involved several members of the superfamily of ABC transporters (ATP-binding cassette) as the BCRP. This review summarizes current knowledge about the influence of BCRP in the pharmacokinetics of ARVs, and their possible role in drug-drug interactions that decrease the efficacy and safety of HAART.

Keywords: BCRP, HIV, antiretroviral bioavailability

### Introducción

Se han caracterizado 49 genes ABC en humanos, que pueden clasificarse en siete subfamilias basándose en sus características filogenéticas y su secuencia de aminoácidos (3).

Además de la glicoproteína-P (P-gp, MDR1/ABCB1) y de las proteínas relacionados con la resistencia a múltiples fármacos (MRPs / ABCCs), que han sido bien analizadas en los últimos años, la proteína de resistencias del cáncer de mama (BCRP) también ha demostrado estar relacionada con la resistencia a múltiples drogas (3). La BCRP, de 72-kDa, es el segundo miembro de la subfamilia G y por tanto también se la denomina ABCG2.

La mayoría de las proteínas ABC están formadas por cuatro dominios, dos dominios transmembrana y dos dominios de unión a nucleótidos ("Nucleotide-binding domains"). Mientras que los dominios de unión a nucleótidos son responsables de la unión e hidrólisis del ATP, y consecuentemente responsables de generar la fuerza motriz para el transporte, los dominios transmembrana median el transporte vectorial de los sustratos a través de las membranas celulares. Como muestra la Figura 1, a diferencia de la glicoproteína-P y el Mrp1, que poseen esta estructura, BCRP es un medio transportador ("half transporter") que consta de un dominio de unión a nucleótidos y de un dominio que atraviesa la membrana (4).

Figura 1

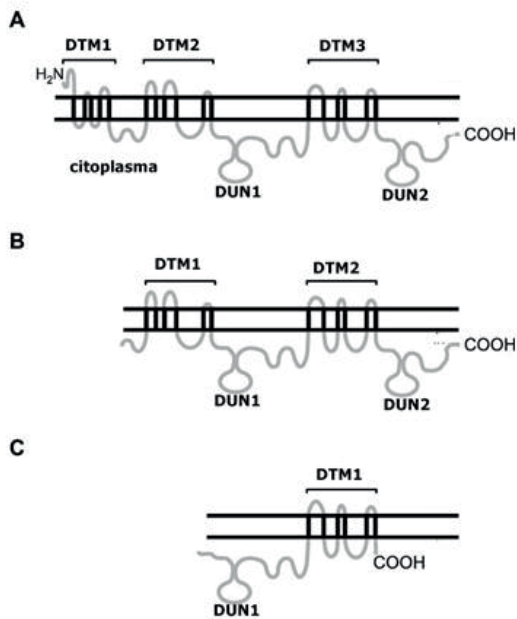


Fig. 1. Estructuras secundarias esquemáticas de los transportadores ABC que confieren resistencia a los medicamentos mejor caracterizados. Se muestran los modelos topológicos de (A) MRP1 y MRP2, (B) P-gp y (C) BCRP. DTM: dominio transmembrana; DUN: dominio de unión a nucleótidos.

El Bcrp1/Abcg2 murino comparte el 81% identidad de aminoácidos y confiere resistencia al mismo espectro de agentes contra el cáncer que la BCRP/ABCG2 humana (5,6). También se ha clonado el Bcrp1/Abcg2 de rata que comparte el 82% de aminoácidos con la proteína humana (7,8). Dos laboratorios han desarrollado de manera independiente ratones Bcrp1/Abcg2<sup>-/-</sup> y han demostrado que estos animales son viables, sanos y fértiles (9,10). Estos animales knock-out han proporcionado una herramienta valiosa para determinar el papel fisiológico de Bcrp1/Abcg2 y sugieren que tiene un papel importante en la protección de los tejidos contra los componentes tóxicos de los alimentos y los xenobióticos (9-11). El ratón knockout Bcrp1/Abcg2 es extremadamente sensible al producto del clivaje de la clorofila dietario feoforbide A, lo que resulta en graves lesiones fo-

totóxicas en la piel expuesta a la luz y esto se debe a que Bcrp1/Abcg2 es importante para reducir la acumulación celular de feoforbide A (12).

La sobreexpresión de la BCRP está asociada con altos niveles de resistencia a una variedad de agentes contra el cáncer, incluyendo antraciclinas, mitoxantrona y camptotecinas. Sin embargo, su expresión no se limita a las células de cáncer de mama, también está presente en otros tipos de tumores y en varios tejidos normales como los sincitiotrofoblastos de la placenta, los enterocitos, la membrana canalicular del hígado, los conductos y los lóbulos mamarios, los vasos sanguíneos, las células mononucleares de la sangre y en alta concentración en poblaciones de células madre hematopoyéticas (13). Esta localización generalizada, en su mayoría superpuesta con la de P-gp, indica que la

BCRP interviene en los procesos fisiológicos de transporte que protegen a los tejidos de los xenobióticos y de las toxinas endógenas (9, 14).

Dos características de la BCRP la hacen relevante para el campo de la farmacocinética. Por un lado, el tratamiento con fármacos que son sustratos o inhibidores puede modificar sus niveles de expresión y/o su funcionalidad y por otro lado, se han reportado hasta el momento más de 80 variantes polimórficas de nucleótido único (SNP) en el gen que codifica para BCRP (15). Algunas de estas variantes polimórficas ocurren con alta frecuencia en la mayoría de las poblaciones y generan alteraciones en la expresión y en la actividad del transportador, tal como ocurre con el polimorfismo C421A (16) o incluso pueden alterar el espectro de sustratos de transportador, como es el caso de las mutaciones en el aminoácido R482 (17). Por ello, estos fenómenos que ocurren a nivel intra e interindividual generan variaciones en la acumulación intracelular y en el pasaje de los compuestos sustrato de la BCRP a través de barreras fisiológicas.

La TARGA es una combinación de tres o cuatro medicamentos antirretrovirales (ARV) entre los que se encuentran los inhibidores de la proteasa del VIH (IP), los inhibidores nucleósidos y no-nucleósidos de la transcriptasa reversa (INTR y INNTR, respectivamente), los inhibidores nucleótidos de la transcriptasa inversa (NtRTI) y los inhibidores de la fusión (IF). Como es de esperar entonces, aquellas terapias como la TARGA, en las cuales el paciente recibe varias drogas concomitantemente, son susceptibles de sufrir modificaciones en su eficacia y en su seguridad debido a la aparición de interacciones medicamentosas

de tipo farmacocinéticas producidas por modificaciones en la actividad de la BCRP (18). Este trabajo muestra una visión general del estado de conocimiento acerca de la influencia de la BCRP en la TARGA en tejidos de relevancia para la infección por VIH.

### **Estudios en líneas celulares que sobreexpresan la proteína BCRP**

Los primeros estudios que analizaron la interacción entre los ARVs y los transportadores ABC se desarrollaron in vitro sobre líneas celulares transfectadas. Así, en células que sobreexpresan transportadores ABC, se ha observado que los IP se comportan como potentes bloqueantes pero como pobres sustratos tanto de la P-gp como de la Mrp1 y de la BCRP. En consecuencia, es poco probable que estos transportadores desempeñen un papel importante en el fracaso terapéutico de los IP, pero la acción inhibitoria de los mismos podría estar relacionada con las interacciones droga-droga que sufre este grupo de fármacos (19). En este sentido, en líneas celulares de adenocarcinoma de colon, se observa que el tratamiento crónico con los IP saquinavir y darunavir produce la inducción sustancial de los transportadores ABC, entre ellos la BCRP, que disminuye la acumulación de los ARV y de otros medicamentos usados para tratar la co-morbilidad que se comporten como sustrato de los transportadores afectando la eficacia terapéutica (20).

Un análisis exhaustivo acerca de la capacidad de los ARVs para inhibir el transporte de feoforbida mediado por la BCRP fue realizada en células de riñón canino y demostró que los IP lopinavir y nelfinavir son los ARV de mayor potencia inhibitoria seguidos por los INNTR efavirenz y delavirdina, mientras

que los INRT ejercen pobre inhibición (zidovudina) o directamente carecen de acción inhibitoria sobre la BCRP (lamivudina y zalcitabina). Este estudio dio fuerza a la hipótesis de que una inhibición significativa de la BCRP por muchos medicamentos anti-VIH podría contribuir a las interacciones fármaco-fármaco observadas durante la TARGA en vivo y posiblemente también afectaría la eficacia de la terapia antirretroviral combinada (21).

En paralelo, otro estudio realizado en células de riñón canino muestra que la BCRP media el transporte polarizado de los INTR abacavir y zidovudina (22). Recientemente, se ha demostrado que INNTRs de última generación como la etravirina es un potente inhibidor de la BCRP. De igual modo, pero con menor potencia, este transportador de eflujo es inhibido por el elvitegravir, que actúa como inhibidor de la integrasa del virus (23, 24).

En su conjunto, estos estudios sugieren que la expresión funcional de BCRP en barreras críticas, tales como los enterocitos, el en-

dotelio capilar del cerebro, los linfocitos y la placenta podría influir en la biodisponibilidad y en la distribución selectiva de varios tipos de ARVs hacia los sitios santuario del virus (22).

### Estudios en el tracto gastrointestinal

El tracto gastrointestinal representa la primera línea de defensa del cuerpo contra la exposición oral a las toxinas y a las drogas. Las vellosidades altamente diferenciadas de los enterocitos tienen una función de absorción y los transportadores ABC están presentes en este tejido para prevenir y/o modular el paso de ciertos xenobióticos o de sus metabolitos desde el intestino hacia la circulación, como se observa en la Figura 2. La BCRP se expresa de forma constante en la superficie apical de las células epiteliales que recubren el intestino delgado y del colon en humanos, mientras que los niveles de expresión de la Bcrp1 van aumentando hacia la porción distal del yeyuno y el íleon en la rata (24-28).

**Figura 2**

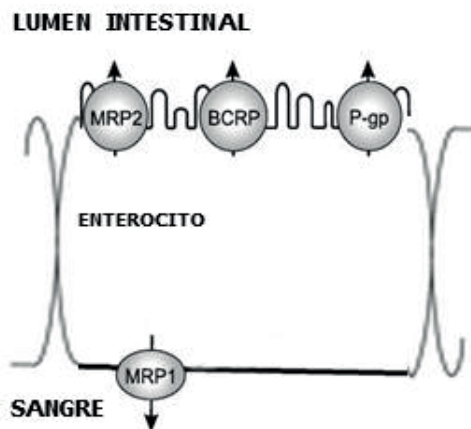


Fig. 2. Diagrama esquemático de la localización y distribución de MRP1, MRP2, P-gp y BCRP en el intestino.

Recientemente, hemos demostrado que la BCRP es capaz de expulsar al INNTR efavirenz hacia el lumen intestinal modulando negativamente la absorción de la droga en ratas (29). Por su parte, la administración crónica por vía oral de efavirenz induce, aproximadamente al 100%, la expresión intestinal de BCRP y esto se acompaña de una disminución marcada de la permeabilidad intestinal del ARV, sin embargo, regresa a valores similares a los controles a las 24 horas de la última administración de efavirenz. Estos resultados, sumados a los ensayos *in vitro* que mostraban una potente capacidad del efavirenz para inhibir a la BCRP, sugieren la posibilidad de que el ARV compita con otros sustratos de la BCRP pudiendo reflejarse este fenómeno en cambios en la acumulación de efavirenz que contribuirían con las variaciones de la biodisponibilidad intraindividual que se han observado para esta droga.

### Estudios en linfocitos

Los estudios en líneas celulares parecen mostrar que los transportadores ABC, incluida la BCRP, podrían impactar en la farmacocinética de los ARVs y, como consecuencia, en la eficacia y en la seguridad de la TARGA. La predicción de la susceptibilidad del paciente VIH a estos fármacos, así como a los fármacos administrados conjuntamente para tratar la comorbilidad asociada a esta patología, y la individualización de la terapia farmacológica sería posible, si contásemos con una prueba sencilla plausible de realizarse en humanos para una fácil detección de la expresión de la BCRP. Sin embargo, un estudio en humanos mostró que los niveles de expresión del ARN mensajero (ARNm) de los transportadores ABC y del receptor X de embarazo, un regulador clave en el metabolismo y la expulsión de drogas, no guardan correlación

entre las células mononucleares de sangre periférica (CMSP) y las muestras de hígado e intestino delgado correspondientes, con excepción de MRP1 en el intestino sugiriendo que los niveles de BCRP en las CMSP no pueden considerarse como marcadores de lo que ocurre en los demás tejidos. Sin embargo, las variaciones de los niveles de expresión de los transportadores en las CMSP son relevantes per se en la TARGA dado que estas células son el principal blanco de acción de los ARVs (30). En este sentido, ensayos realizados en linfocitos T CD4+ resistentes a mitoxantrona, un sustrato específico de la BCRP, han demostrado que la sobreexpresión del transportador que presentan estas células, disminuye drásticamente la capacidad de inhibir la replicación del VIH que poseen los INTR zidovudina y lamivudina debido a una disminución marcada de la acumulación intracelular de estos sustratos. Este fenómeno se revierte completamente cuando se inhibe la BCRP y por lo tanto, se considera que este transportador es un factor celular que modula la actividad anti-VIH-1 de los INTR en los linfocitos T CD4 + (31, 32). Por otro lado, evidencias de nuestro grupo de trabajo muestran una inducción de la BCRP en las CMSP luego del tratamiento oral crónico con el efavirenz, en igual sentido que lo que ocurre en intestino, con lo cual, para esta droga en particular podría haber un correlato entre distintos tejidos respecto de la modulación de la BCRP (28).

Además, aun cuando no ha observado que la infección por VIH ni que las terapias con ARV modulan los perfiles de expresión génica de los transportadores ABC, los niveles de expresión del gen de BCRP en linfocitos son altos al momento del nacimiento y decaen significativamente al primer mes de vida. Por ello, es posible que sustratos de la BCRP, como la zidovudina, puedan tener una eficacia alterada en el recién nacido (33).

### Estudios en la barrera hemato-encefálica

Las interface primaria entre la circulación periférica y el sistema nervioso central es la barrera hemato-encefálica (BHE). La BHE se compone de una monocapa de células capilares del cerebro que se fusionan por las zonulae occludens y las uniones estrechas para formar una barrera continua impermeable a todo exceptuando los pequeños compuestos lipofí-

licos, tales como los ARVs. Como se muestra en la Figura 3, el ARNm y la proteína de BCRP se expresan predominantemente en la superficie luminal de los capilares cerebrales (34-37). Curiosamente, los niveles de ARNm y la funcionalidad de la Bcrp1 fueron más altos en los ratones carentes del gen de la P-gp en comparación con los ratones de la cepa salvaje, lo cual sugiere una compensación sobre la regulación de la Bcrp1 en ausencia de la P-gp (34).

Figura 3

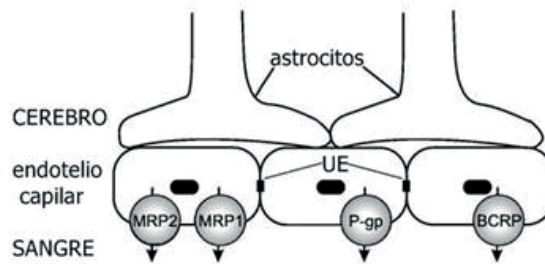


Fig. 3. Diagrama esquemático de la localización y distribución de MRP1, MRP2, P-gp y BCRP en la barrera hemato-encefálica. UE: uniones estrechas.

Además, se ha propuesto recientemente que las células gliales pueden contribuir, también, a disminuir la distribución y bajar la acumulación de los compuestos terapéuticos en el sistema nervioso central, funcionando como una "barrera secundaria". De hecho, algunos estudios han demostrado que los transportadores ABC funcionales se expresan en las células gliales. La infección por VIH-1 es una enfermedad crónica caracterizada por la exposición prolongada de los compartimentos celulares del cerebro a los viriones y a las proteínas solubles virales. Tanto los factores patológicos asociados con la infección por VIH-1 como los factores relacionados con el tratamiento farmacológico

prolongado pueden alterar la expresión de los transportadores ABC y conducir a cambios la captación y/o distribución de los propios ARVs en el sistema nervioso central (38).

Por otro lado, utilizando un modelo in vitro de barrera hemato-encefálica humana, se ha evidenciado que los transportadores ABC, entre ellos la BCRP, previenen el pasaje del IP atazanavir y por lo tanto disminuyen su llegada al sistema nervioso central (39). Otra evidencia que apoya la participación de la BCRP en la distribución de los ARVs al cerebro ha sido evaluada en estudios in vivo en ratas, en los que se demostró que el INNTR efavirenz, de forma similar a lo descrito en in-



testino delgado, es sustrato de la BCRP y que el tratamiento oral prolongado con este ARV induce la expresión del transportador en los capilares de la barrera hemato-encefálica con la consecuente disminución de su llegada al sistema nervioso central, siendo este fenómeno revertido a las 24 hs luego de la última administración (40).

### Estudios en placenta

Fisiológicamente, la placenta es un tejido con altos niveles de expresión de la BCRP tanto en humanos como en ratones y en ratas (9,41). El transportador de eflujo se localiza en las membranas del borde de ribete en cepillo del sincitiotrofoblasto (Figura 4).

**Figura 4**

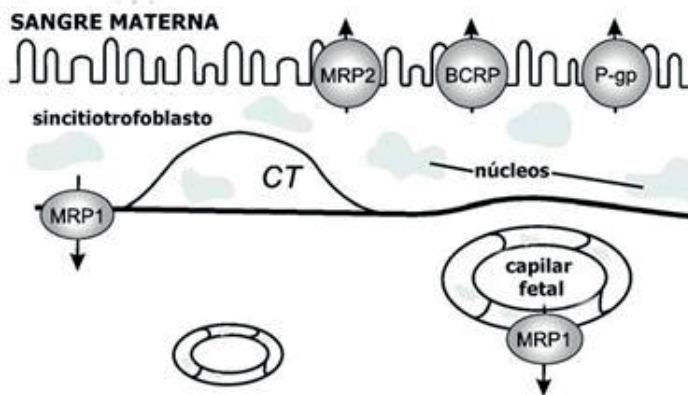


Fig. 4. Diagrama esquemático de la localización y distribución de MRP1, MRP2, P-gp y BCRP en la placenta. CT: citotrofoblastos.

Estudios recientes de nuestro laboratorio muestran que existe un aumento de la expresión de la BCRP en la placenta y en el hígado fetal de rata como consecuencia del tratamiento oral crónico con el INTR zidovudina. Por otro lado, los niveles de BCRP permanecen inalterados en ambos tejidos cuando los animales son tratados con otro fármaco de este grupo, la lamivudina (41). Este fenómeno podría estar asociado al hecho de que la zidovudina, a diferencia de la lamivudina, es sustrato y además es un potente inhibidor de la BCRP (21). y sugiere que los niveles de la BCRP aumentarían como un mecanismo de protección del pasaje de zidovudina al compartimento fetal. En este sentido, los fetos de ratas tratadas con lamivu-

dina tienen menor peso al nacer que en las ratas tratadas con el vehículo correspondiente y se observa un número significativamente mayor de resorciones fetales, mientras que luego del tratamiento con zidovudina no se encuentran diferencias con respecto a los controles (resultados no publicados).

### Conclusiones

Las especificidades de sustrato y de tejidos y células específicas de patrones de expresión de BCRP, combinado con la evidencia experimental de animales modificados genéticamente revisados aquí, dejan pocas dudas de que esta proteína de transporte desempeña un



papel fundamental tanto en la farmacocinética como en la toxicocinética de xenobióticos. Cada vez se reconoce más ampliamente que este transportador tiene un impacto de importancia en la absorción, distribución, metabolismo y excreción de varios fármacos y de sus metabolitos así como también toxinas endógenas y es por ello que debe ser tenido en cuenta en aquellas circunstancias en que el esquema terapéutico puede presentar fallas debidas a interacciones droga-droga o, más simple aún, en aquellas terapias a largo plazo en las que los parámetros farmacocinéticos parecen alterarse con el tiempo.

En la actualidad, los aumentos de la toxicidad o la exposición a niveles sub-terapéuticos de las drogas que son frecuentemente observados en la TARGA y que pueden producirse por interacciones farmacológicas en los sitios de transporte son probablemente subestimadas y podrían ser causa de alteraciones en las concentraciones sistémicas de los fármacos anti-VIH o de los medicamentos conjuntamente administrados para disminuir la comorbilidad. Como fue descrito anteriormente, tanto las interacciones droga-droga como los polimorfismos de nucleótido único que se traducen en alteraciones de la expresión y/o función del transportador puede resultar en un aumento

de la susceptibilidad de los individuos a los efectos adversos de la exposición a ARV. En la actualidad, nuestro conocimiento con respecto a las consecuencias funcionales de los polimorfismos específicos es relativamente limitada y es claramente de gran interés para toxicólogos, farmacólogos y médicos tanto en las comunidades académicas como en las empresas farmacéuticas y ocupa un volumen importante de las publicaciones actuales en el campo de la farmacogenómica.

El desafío de la comunidad científica en cuanto a este particular es la posibilidad de desarrollar una prueba sencilla en sangre periférica que actúe como marcador predictivo de lo que ocurrirá potencialmente luego de recibir la TARGA en cada paciente individualizado.

Es ente sentido, que nuestros estudios en cuanto a la relación entre la BCRP y los ARVs, sumados a los de nuestros colegas en el campo, tienen el objetivo de colaborar con la búsqueda de parámetros que permitan completar el perfil de cada paciente VIH+. La terapéutica de tipo individualizada en los enfermos de SIDA, cada vez más asoma como la única alternativa para conseguir óptimos resultados, en cuanto a eficacia y a seguridad, que mejoren la calidad de vida de los pacientes.

#### Bibliografía:

1. de Maat .M, Ekhart GC, Huitema AD, Koks CH, Mulder JW, Beijnen JH. (2003) Drug interactions between antiretroviral drugs and comedicated agents. *Clin Pharmacokinet.* 42:223-282
2. Piscitelli SC, Gallicano KD. (2001) Interactions among drugs for HIV and opportunistic infections. *N Engl J Med.* 344:984-996
3. Dean M. (2005) The genetics of ATP-binding cassette transporters. *Methods Enzymol.* 400:409-429
4. Ni Z, Bikadi Z, Rosenberg MF, Mao Q. (2010) Structure and function of the human breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2). *Curr Drug Metab.* 11:603-617
5. Allen JD, Schinkel AH. (2002) Multidrug resistance and pharmacological protection

- mediated by the breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2). *Mol Cancer Ther.* 1:427-434
6. Allen JD, Brinkhuis RF, Wijnholds J, Schinkel AH. (1999) The mouse *Bcrp1/Mxr/Abcp* gene: amplification and overexpression in cell lines selected for resistance to topotecan, mitoxantrone, or doxorubicin. *Cancer Res.* 59:4237-4241
  7. Hori S, Ohtsuki S, Tachikawa M, Kimura N, Kondo T, Watanabe M, Nakashima E, Terasaki, T. (2004) Functional expression of rat ABCG2 on the luminal side of brain capillaries and its enhancement by astrocyte-derived soluble factor(s). *J. Neurochem.* 90:526-536
  8. Shimano K, Satake M, Okaya A, Kitanaka J, Kitanaka N, Takemura M, Sakagami M, Terada N, Tsujimura T. (2003) Hepatic oval cells have the side population phenotype defined by expression of ATP-binding cassette transporter ABCG2/BCRP1. *Am. J. Pathol.* 163:3-9
  9. Jonker JW, Buitelaar M, Wagenaar E, van der Valk M, Scheffer GL, Scheper RJ, Plosch T, Kuipers F, Oude Elferink RPJ, Rosing H, Beijnen JH, Schinkel AH. (2002) The breast cancer resistance protein protects against a major chlorophyll-derived dietary phototoxin and protoporphyria. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 99:15649-15654
  10. Zhou S, Morris JJ, Barnes Y, Lan L, Schuetz JD, Sorrentino BP. (2002) *Bcrp1* gene expression is required for normal numbers of side population stem cells in mice, and confers relative protection to mitoxantrone in hematopoietic cells in vivo. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 99:12339-12344
  11. Sarkadi B, Ozvegy-Laczka C, Nemet K, Varadi A. (2004) ABCG2—A transporter for all seasons. *FEBS Lett.* 567:116-120
  12. Krishnamurthy P, Ross DD, Nakanishi T, Bailey-Dell K, Zhou S, Mercer KE, Sarkadi B, Sorrentino BP, Schuetz JD. (2004) The stem cell marker *Bcrp/ABCG2* enhances hypoxic cell survival through interactions with heme. *J. Biol. Chem.* 279:24218-24225
  13. Mao Q, Unadkat JD. (2005) Role of the breast cancer resistance protein (ABCG2) in drug transport. *AAPS J.* 7:E118-133
  14. van Herwaarden AE, Jonker JW, Wagenaar E, Brinkhuis RF, Schellens JH, Beijnen JH, Schinkel AH. (2003) The breast cancer resistance protein (*Bcrp1/Abcg2*) restricts exposure to the dietary carcinogen 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine. *Cancer Res.* 63:6447-6452
  15. Lepper ER, Nooter K, Verweij J, Acharya MR, Figg WD, Sparreboom A. (2005) Mechanisms of resistance to anticancer drugs: the role of the polymorphic ABC transporters ABCB1 and ABCG2. *Pharmacogenomics.* 6:115-138
  16. Imai Y, Nakane M, Kage K, Tsukahara S, Ishikawa E, Tsuruo T, Miki Y, Sugimoto Y. (2002) C421A polymorphism in the human breast cancer resistance protein gene is associated with low expression of Q141K protein and low-level drug resistance. *Mol Cancer Ther.* 1:611-616
  17. Honjo Y, Hrycyna CA, Yan QW, Medina-Pérez WY, Robey RW, van de Laar A, Litman T, Dean M, Bates SE. (2001) Acquired mutations in the MXR/BCRP/ABCP gene alter substrate specificity in MXR/BCRP/ABCP-overexpressing cells. *Cancer Res.* 61:6635-6639
  18. Breedveld P, Pluim D, Cipriani G, Wielinga P, van Tellingen O, Schinkel AH, Schellens JH. (2005) 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.* 65:2577-2582
19. Bierman WF, Scheffer GL, Schoonderwoerd A, Jansen G, van Agtmael MA, Danner SA, Scheper RJ. (2010) Protease inhibitors atazanavir, lopinavir and ritonavir are potent blockers, but poor substrates, of ABC transporters in a broad panel of ABC transporter-overexpressing cell lines. *J Antimicrob Chemother.* 65:1672-1680
  20. König SK, Herzog M, Theile D, Zembruski N, Haefeli WE, Weiss J. (2010) Impact of drug transporters on cellular resistance towards saquinavir and darunavir. *J Antimicrob Chemother.* 65:2319-2328
  21. Weiss J, Rose J, Storch CH, Ketabikiyavash N, Sauer A, Haefeli WE, Efferth T. (2007) Modulation of human BCRP (ABCG2) activity by anti-HIV drugs. *J Antimicrob Chemother.* 59:238-245
  22. Pan G, Giri N, Elmquist WF. (2007) Abcg2/Bcrp1 mediates the polarized transport of antiretroviral nucleosides abacavir and zidovudine. *Drug Metab Dispos.* 35:1165-1173
  23. Zembruski NC, Büchel G, Jödicke L, Herzog M, Haefeli WE, Weiss J. (2011) Potential of novel antiretrovirals to modulate expression and function of drug transporters in vitro. *J Antimicrob Chemother.* 66:802-812
  24. Zembruski NC, Haefeli WE, Weiss J. (2011) Interaction potential of etravirine with drug transporters assessed in vitro. *Antimicrob Agents Chemother.* 55:1282-1284
  25. Maliepaard M, Scheffer GL, Faneyte IF, van Gastelen MA, Pijnenborg ACLM, Schinkel AH, van de Vijver MJ, Scheper RJ, Schellens JHM. (2001) Subcellular localization and distribution of the breast cancer resistance protein transporter in normal human tissues. *Cancer Res.* 61:3458-3464
  26. Dietrich CG, Geier A, Oude Elferink RP. (2003) ABC of oral bioavailability: transporters as gatekeepers in the gut. *Gut* 52:1788-1795
  27. MacLean C, Moenning U, Reichel A, Fricker G. (2008) Closing the gaps: a full scan of the intestinal expression of p-glycoprotein, breast cancer resistance protein, and multidrug resistance-associated protein 2 in male and female rats. *Drug Metab Dispos.* 36:1249-1254
  28. Peroni RN, Rubio MC, Bramuglia GF. (2009) Modulation of the efflux transporter BCRP (ABCG2) expression by anti-HIV drugs in rats. *Biocell* 33:A36
  29. Peroni RN, Di Gennaro SS, Hocht C, Chiappetta DA, Rubio MC, Sosnik A, Bramuglia GF. (2011) Efavirenz is a substrate and in turn modulates the expression of the efflux transporter ABCG2/BCRP in the gastrointestinal tract of the rat. *Biochem Pharmacol.* [Epub ahead of print] PubMed PMID: 21803024
  30. Janneh O, Chandler B, Hartkoorn R, Kwan WS, Jenkinson C, Evans S, Back DJ, Owen A, Khoo SH. (2009) Intracellular accumulation of efavirenz and nevirapine is independent of P-glycoprotein activity in cultured CD4 T cells and primary human lymphocytes. *J Antimicrob Chemother.* 64:1002-1007
  31. Wang X, Baba M. (2005) The role of breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2) in cellular resistance to HIV-1 nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Antivir Chem Chemother.* 16:213-216
  32. Wang X, Furukawa T, Nitanda T, Okamoto M, Sugimoto Y, Akiyama S, Baba M. (2003) Breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2) induces cellular resistance to HIV-

- 1 nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Mol Pharmacol.* 63:65-72
33. Giraud C, Manceau S, Declèves X, Goffinet F, Morini JP, Chappuy H, Batteux F, Chouzenoux S, Yousif S, Scherrmann JM, Blanche S, Tréluyer JM. (2010) Influence of development, HIV infection, and antiretroviral therapies on the gene expression profiles of ABC transporters in human lymphocytes. *J Clin Pharmacol.* 50:226-230
34. Cisternino S, Mercier C, Bourasset F, Roux F, Scherrmann JM. (2004) Expression, up-regulation, and transport activity of the multidrugresistance protein *abcg2* at the mouse blood-brain barrier. *Cancer Res.* 64:3296-3301
35. Cooray HC, Blackmore CG, Maskell L, Barrand MA. (2002) Localisation of breast cancer resistance protein in microvessel endothelium of human brain. *NeuroReport* 13:2059-2063
36. Eisenblatter T, Huwel S, Galla HJ. (2003) Characterization of the brain multidrug resistance protein (BMDP/ABCG2/BCRP) expressed at the blood-brain barrier. *Brain Res.* 971:221-231
37. Zhang W, Mojsilovic-Petrovic J, Andrade MF, Zhang H, Ball M, Stanimirovic DB. (2003) The expression and functional characterization of ABCG2 in brain endothelial cells and vessels. *FASEB J.* 17:2085-2087
38. Ronaldson PT, Persidsky Y, Bendayan R. (2008) Regulation of ABC membrane transporters in glial cells: relevance to the pharmacotherapy of brain HIV-1 infection. *Glia.* 56:1711-1735
39. Bousquet L, Roucairol C, Hembury A, Nevers MC, Creminon C, Farinotti R, Mabondzo A. (2008) Comparison of ABC transporter modulation by atazanavir in lymphocytes and human brain endothelial cells: ABC transporters are involved in the atazanavir-limited passage across an in vitro human model of the blood-brain-barrier. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 24:1147-1154
40. Peroni RN, Hocht C, Chiappetta DA, Di Gennaro SS, Rubio MC, Sosnik A, Bramuglia GF. (2010) The anti-HIV drug EFAVIRENZ is substrate and modulates the expression of the efflux transporter BCRP (ABCG2) in rats. *First World Conference on Nanomedicine and Drug Delivery, Abril de 2010, Kottayam, India*
41. Filia M, Di Gennaro SS, Rubio MC, Peroni RN. (2010) Aumento de la expresión del transportador de eflujo BCRP en placenta por el tratamiento crónico con el antirretroviral AZT. *MEDICINA* 70:220