

## REVISÃO

# Implicações clínicas dos polimorfismos do gene de resistência a múltiplas drogas MDR1 (ABCB1)<sup>1</sup>

Tatiana Pereira Gonzalez, Marion Schiengold e José Artur Bogo Chies\*

Recebido em: 24 de abril de 2006

Aceito em: 18 de dezembro de 2006

**RESUMO:** (Implicações clínicas dos polimorfismos do gene de resistência a múltiplas drogas MDR1 (ABCB1)). A Glicoproteína P (Pgp), produto do gene MDR1 (ABCB1), é um transportador de efluxo dependente de ATP que age sobre uma ampla variedade de substratos e constitui um mecanismo de proteção do organismo contra xenobióticos. A Pgp está envolvida na alteração de biodisponibilidade de diversas drogas, afetando a absorção pelo trato gastrointestinal e excreção através dos rins e fígado, sendo também expressa no pulmão e nas barreiras hemato-encefálica e hemato-testicular. O gene MDR1 apresenta um grande número de polimorfismos e um número cada vez maior de estudos mostra que alguns destes podem afetar a expressão e atividade da Pgp. As implicações clínicas destes polimorfismos vêm sendo bastante estudadas e já foi observada influência dos mesmos no desenvolvimento e susceptibilidade a algumas doenças. Além disso, também tem sido muito estudada a relação entre os polimorfismos do gene MDR1 com a resposta a tratamento farmacológico e com o perfil farmacocinético de drogas que são substratos da Pgp. Apesar de muitos estudos procurarem estabelecer relações entre os genótipos resultantes dos polimorfismos de MDR1 e diversos aspectos clínicos, ainda existem controvérsias. Análises mais amplas, que levem em consideração haplótipos resultantes dos genótipos de MDR1, são necessárias para o estabelecimento das relações da variabilidade deste gene com os aspectos clínicos relacionados à Pgp.

**Palavras-chave:** MDR, ABCB1, Pgp.

**ABSTRACT:** (Clinical implications of the MDR1 (ABCB1) multidrug resistance gene polymorphisms) – P Glycoprotein (Pgp), MDR1 (ABCB1) gene product, is an ATP-dependent efflux pump that transports a huge variety of substrates and is a mechanism of protection against xenobiotics. Pgp is involved in the bioavailability of several drugs, affecting their absorption in the gastrointestinal tract and their excretion on kidneys and liver. This protein is also expressed in lungs and in the blood-brain barrier and testis. MDR1 gene presents a great number of polymorphisms and an increasing number of studies shows that some of these may affect Pgp expression and activity. Clinical implications for these polymorphisms have been studied and an influence of these polymorphisms in development and susceptibility of certain diseases were observed. Besides, the relation between MDR1 gene polymorphisms, pharmacological responses and pharmacokinetic profiles for drugs that are Pgp substrates were analyzed. Although several studies try to establish relations between genotypes resulting from MDR1 polymorphisms and clinical aspects, controversies remain. Broader analyses, taking MDR1 haplotypes into account, are necessary to establish the relations between the variability in this gene and the clinical aspects related by Pgp.

**Key words:** MDR, ABCB1, Pgp.

### RESISTÊNCIA A MÚLTIPLAS DROGAS

A resistência a múltiplas drogas (MDR) foi primeiramente observada em cânceres humanos. Quimioterapia é o principal tratamento para cânceres sistêmicos, os quais não podem ser curados por cirurgia ou radioterapia. Embora estes métodos possam ser eficazes em alguns casos, a maior parte dos cânceres metastáticos se apresenta resistente à quimioterapia ou, embora responda ao tratamento inicialmente, retorna como um câncer que adquiriu resistência. Esse fenômeno recebeu o nome de resistência a múltiplas drogas por abranger um amplo espectro de agentes citotóxicos, descrito na década de 1960 (Kessel *et al.* 1965, 1968). Uma das características primeiramente observadas no fenótipo MDR de células cancerosas é a resistência cruzada a drogas que não apresentam relação estrutural ou funcional. Nos trabalhos iniciais, foi observado que células que apresentavam o fenótipo de resistência a múltiplas drogas apresentavam também um aumento na expressão da glicoproteína P (Pgp, onde P significa permeabilidade).

A glicoproteína P pertence à subfamília ABCB da superfamília de transportadores ABC (ATP-binding cassette), que compreende proteínas que transportam uma ampla variedade de substratos, tais como açúcares, aminoácidos, peptídeos, íons inorgânicos, além de diversos compostos hidrofóbicos e metabólitos (revisão em Dean *et al.* 2001a,b). Diversos estudos mostraram que a Pgp age sobre uma grande quantidade de substratos que apresentam como característica comum apenas o fato de serem, em geral, lipofílicos e anfipáticos (revisão em Schwab *et al.* 2003a; Marzolini *et al.* 2004). O Quadro 1 lista substratos já descritos para a Pgp.

São conhecidas várias isoformas da glicoproteína P, classificadas em classes I, II e III. As classes I e II estão relacionadas com a resistência a múltiplas drogas, enquanto a classe III está envolvida no transporte de fosfolípidios (van Helvoort *et al.* 1996; Dey 2006). Camundongos, ratos e hamsters apresentam as três classes de Pgp. Em humanos, são descritas duas isoformas, MDR1 (classe I) e MDR3 (classe III) codificadas, respectivamente, pelos genes ABCB1 e ABCB4 (Gottesman & Pastan

1. Departamento de Genética, Instituto de Biociências, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.

\*Autor para contato. Caixa postal 15053, Porto Alegre, 91501-970, RS, Brasil.

E-mail: jabchies@terra.com.br

QUADRO 1. Substratos da Pgp.

<b>Antiarrítmicos</b> Digoxina Verapamil	<b>Antidepressivos</b> Amitriptilina	<b>Anti-histamínicos</b> Cimetidina Fexofenadina Ranitidina Terfenadina	<b>Esteróides</b> Aldosterona Cortisol Dexametasona Estradiol Hidrocortisona Metilprednisolona
<b>Antibióticos</b> Eritromicina Esfarfloxacina Levofloxacina Tetraciclina	<b>Antidiarréicos</b> Loperamida	<b>Antimaláricos</b> Halofantrina Mefloquina	<b>Outros</b> Colchicina Debrisoquina Ivermectina Morfina Rodamina 123 Triton X-100 Vecurônio
<b>Anticancerígenos</b> Actinomicina D Daunorubicina Docetaxel Doxorubicina Etoposide Irinotecan Mitomicina C Mitoxantrona Paclitaxel Teniposida Topotecan Vinblastina Vincristina Vindesina	<b>Antiepilépticos</b> Carbamazepina Felbamato Fenobarbital Fenitoina Gabapentina Lamotrigina Lamotrigina Topiramato	<b>Antimicóticos</b> Itraconazol	<b>Redutores do nível de lipídios</b> Atorvastatina Lovastatina
	<b>Anti-hipertensivos</b> Bunitrolol Celiprolol Diltiazem Losartan Mibefradil Nicardipina Talinolol	<b>Imunossupressores</b> Ciclosporina A Rapamicina Tacrolimus	

Lista baseada em artigos de revisão (Marzolini *et al.*, 2004; Sakaeda *et al.*, 2002, 2004; Schwab *et al.*, 2003a)

1993). Há uma alta identidade de seqüência entre as isoformas humanas, a despeito das diferenças na função de transporte que apresentam, e mesmo entre genes MDR humanos e murinos é observada uma alta homologia. O gene ABCB1 (NT\_007933; NM\_000927), em humanos, que é também chamado de MDR1, está localizado em 7q21.1 (Callen *et al.* 1987) e é constituído por uma região promotora e 29 éxons, totalizando 209 kb (Chen *et al.* 1990; Bodor *et al.* 2005).

A subfamília ABCB inclui, além da Pgp, transportadores TAP (genes ABCB2 e ABCB3) que atuam no transporte de peptídeos no retículo endoplasmático, transportadores envolvidos na secreção da bile no fígado, e transportadores que atuam no metabolismo do ferro na mitocôndria (revisão em Dean *et al.* 2001b). A superfamília de transportadores ABC, no entanto, inclui outras proteínas envolvidas na resistência a múltiplas drogas. O transportador BCRP (breast cancer resistance protein, gene ABCG2), por exemplo, apresenta capacidade de conferir fenótipo MDR a células cancerosas *in vitro* (revisão em Gottesman *et al.* 2002). Há evidências de que as proteínas MRP (multidrug resistance-associated protein, genes ABCC1-6, revisão em Kruh & Belinsky 2003) apresentem sobreposição de funções com a Pgp, tanto pelos substratos sobre os quais agem como pelos tecidos onde são detectadas (Leslie *et al.* 2005). MRP1 é

também capaz de conferir resistência a múltiplas drogas *in vitro* (Gottesman *et al.* 2002).

A estrutura da Pgp consiste de duas metades homólogas constituídas por um domínio transmembrana com seis segmentos hidrofóbicos e um domínio citoplasmático com um sítio de ligação para ATP, totalizando 1280 aminoácidos e 170 kDa (Juliano & Ling 1976). São conhecidos pelo menos dois eventos pós-transcricionais para a Pgp, sendo estes glicosilação e fosforilação (Gottesmann *et al.* 1995). Rosenberg *et al.* (1997) analisaram proteínas isoladas de células de ovário de hamster, sugerindo que a Pgp se assemelha a um cilindro com cerca de 10 nm de diâmetro e até 8 nm de comprimento, com um poro central de 5 nm e atua como uma bomba de efluxo de drogas dependente de energia (Endicott & Ling 1989; Ambudkar *et al.* 1992; Shustik *et al.* 1995).

Embora tenha sido inicialmente detectada em células tumorais, a Pgp é também expressa em células de tecidos normais. No trato gastrointestinal, a primeira barreira de defesa do corpo contra a exposição oral a drogas e toxinas, a Pgp apresenta um gradiente de expressão crescente do estômago em direção ao duodeno e está presente na membrana apical do epitélio (Thiebaut *et al.* 1987; Thörn *et al.* 2005). Hepatócitos apresentam Pgp na superfície canalicular apical e se propõe que façam a excreção para

a bile de xenobióticos que não tenham sido eliminados no intestino (Leslie *et al.* 2005). Nos rins, a Pgp é encontrada na superfície apical das células epiteliais dos túbulos proximais, onde medeia a exportação de xenobióticos do sangue para a urina (Thiebaut *et al.* 1987; Leslie *et al.* 2005). A atividade da Pgp no fígado e nos rins parece estar relacionada à eliminação de drogas (Kusuhara *et al.* 1998), enquanto no intestino, reduz a absorção das mesmas (Watkins 1997), além de possivelmente prevenir o acúmulo de bactérias e seus produtos (Leslie *et al.* 2005). No pulmão, a Pgp está localizada na superfície apical do epitélio dos brônquios e bronquíolos e também em macrófagos alveolares (Scheffer *et al.* 2002). Na placenta, a Pgp é expressa em níveis relativamente altos na borda do sinciciotrofoblasto (Atkinson *et al.* 2003). Nestes dois últimos tecidos, e também nas barreiras hemato-encefálica, hemato-cérebro-espinhal e hemato-testicular, a Pgp atua na proteção contra xenobióticos,

reduzindo a exposição da célula e tecidos a substâncias potencialmente tóxicas (Fromm 2002).

Células do sistema imunológico também expressam Pgp e diversos dados sugerem um papel importante desta na resposta imunológica, apesar de ainda serem necessárias investigações mais profundas para elucidar em quais processos imunológicos e de que forma a Pgp estaria envolvida. Chaudhary *et al.* (1992) analisaram a expressão de Pgp (através de marcação com anticorpos monoclonais), constatando que há um gradiente de expressão desta proteína nas células do sistema imunológico, sendo a expressão em células CD56+>CD8+>CD4+. Da mesma forma, Klimecki *et al.* (1994) observaram que esta proteína é mais expressa em células CD56+ (NK) e CD8+ (linfócitos T citotóxico) que em células CD4+ (linfócitos T auxiliar), CD19+ (linfócitos B) e CD14+ (monócitos), enquanto células CD15+ (granulócitos) não apresentam Pgp na superfície.

TABELA 1. SNPs descritos para o gene *MDR1*.

Localização	Posição	Alelos	Efeito
Promotor	5' flanqueadora/-41	A/G	-
Exon 1a	exon 1a/-145	C/G	-
Exon 1b	exon 1b/-129	T/C	-
Intron 1	exon 2/-4	C/T	-
Intron 1	exon 2/-1	G/A	início de tradução
Exon 2	exon 2/61	A/G	Asn21Asp
Intron 4	exon 5/-35	G/C	-
Intron 4	exon 5/-25	G/T	-
Exon 5	exon 5/307	T/C	Phe103Leu
Intron 6	exon 6/+139	C/T	-
Intron 6	exon 6/+145	C/T	-
Exon 7	exon 7/548	A/G	Asn183Ser
Exon 11	exon 11/1199	G/A	Ser100Asn
<b>Exon 12</b>	<b>exon 12/1236</b>	<b>C/T</b>	<b>Silenciosa</b>
Intron 12	exon 12/+44	C/T	-
Exon 13	exon 13/1474	C/T	Arg492Cys
Intron 16	exon 17/-76	T/A	-
Intron 17	exon 17/+137	A/G	-
Exon 21	exon 21/2650	C/T	Silenciosa
<b>Exon 21</b>	<b>exon 21/2677</b>	<b>G/T/A</b>	<b>Ala893Ser/Thr</b>
Exon 24	exon 24/2956	A/G	Met986Val
Exon 24	exon 24/2995	G/A	Ala999Thr
Exon 26	exon 26/3320	A/C	Gln1107Pro
Exon 26	exon 26/3396	C/T	Silenciosa
Exon 26	exon 26/3421	T/A	Ser1141Thr
<b>Exon 26</b>	<b>exon 26/3435</b>	<b>C/T</b>	<b>Silenciosa</b>
Intron 28	exon 28/+187	G/C	-
Intron 28	exon 28/+193	A/G	-

A posição de cada polimorfismo foi estabelecida com a primeira base do códon de iniciação ATG sendo 1, de acordo com a sequência do GenBank M14758. Polimorfismos localizados em introns têm suas posições determinadas como *upstream* (+) ou *downstream* (-) de um dos exons adjacentes de acordo com a organização genômica descrita por Chen *et al.* (1990). Marzolini *et al.* 2004; Schwab *et al.* 2003. Em negrito, polimorfismos que têm sido especialmente estudados.

TABELA 2. Frequências alélicas dos polimorfismos dos éxons 12, 21 e 26 do gene *MDR1* em populações de diferentes regiões ou países.

População	Posição no cDNA n	1236 éxon 12		G	2677 éxon 21		A	3435 éxon 26		Referência
		C	T		T	C		T		
<b>Américas</b>										
Brasil (eurodescendentes)	143	0,63	0,37	0,62	0,36	0,02	0,55	0,45	Gonzalez 2006	
Brasil (eurodescendentes)§	99	0,54	0,47	0,51	0,49*		0,44	0,56	Fiegenbaum <i>et al.</i> 2005	
Brasil (eurodescendentes)§	69			0,58	0,38	0,04	0,54	0,46	Rodrigues <i>et al.</i> 2005	
EUA (afrodescendentes)	23	0,85	0,15	0,85	0,15		0,74	0,26	Kim <i>et al.</i> 2001	
EUA (afrodescendentes)	41						0,78	0,22	Schaeffeler <i>et al.</i> 2001	
EUA (afrodescendentes)	88						0,84	0,16	Ameyaw <i>et al.</i> 2001	
EUA (eurodescendentes)	37	0,58	0,42	0,54	0,46		0,46	0,54	Kim <i>et al.</i> 2001	
<b>África</b>										
África do Sul	110						0,86	0,14	Chelule <i>et al.</i> 2003	
África do Sul (indianos)	103						0,42	0,58	Chelule <i>et al.</i> 2003	
Gana	172						0,90	0,10	Schaeffeler <i>et al.</i> 2001	
Gana	206						0,83	0,17	Ameyaw <i>et al.</i> 2001	
Quênia	80						0,83	0,17	Ameyaw <i>et al.</i> 2001	
Sudão	51						0,73	0,27	Ameyaw <i>et al.</i> 2001	
<b>Ásia</b>										
Arábia Saudita	96						0,59	0,41	Ameyaw <i>et al.</i> 2001	
China	96	0,28	0,72	0,38	0,50	0,12	0,47	0,53	Chowbay <i>et al.</i> 2003	
China	132						0,53	0,47	Ameyaw <i>et al.</i> 2001	
China	98						0,46	0,54	Balram <i>et al.</i> 2003	
Índia	87	0,33	0,67	0,33	0,60	0,07	0,37	0,63	Chowbay <i>et al.</i> 2003	
Índia	93						0,38	0,62	Balram <i>et al.</i> 2003	
Filipinas	60						0,59	0,41	Ameyaw <i>et al.</i> 2001	
Japão	48	0,35	0,65	0,36	0,42	0,22	0,51	0,49	Tanabe <i>et al.</i> 2001	
Japão	50						0,57	0,43	Schaeffeler <i>et al.</i> 2001	
Japão	114						0,61	0,39	Sakaeda <i>et al.</i> 2001	
Japão	117			0,44	0,36	0,20	0,62	0,38	Horinouchi <i>et al.</i> 2002	
Japão	13			0,39	0,46	0,15	0,54	0,46	Moriya <i>et al.</i> 2002	
Malásia	92	0,34	0,66	0,53	0,44	0,03	0,49	0,51	Chowbay <i>et al.</i> 2003	
Malásia	99						0,48	0,52	Balram <i>et al.</i> 2003	
Rússia	290			0,55	0,42	0,03	0,46	0,54	Gaikovitch <i>et al.</i> 2003	
Singapura (chineses)	224	0,35	0,65	0,41	0,45	0,14	0,59	0,41	Lee <i>et al.</i> , 2004	
Sudoeste asiático	89						0,34	0,66	Ameyaw <i>et al.</i> 2001	
<b>Europa</b>										
Alemanha	67	0,66	0,34	0,56	0,40	0,04	0,49	0,51	Siegmund <i>et al.</i> 2002	
Alemanha	461	0,59	0,41	0,56	0,42	0,02	0,46	0,54	Cascorbi <i>et al.</i> 2001	
Alemanha	188	0,62	0,38				0,52	0,48	Hoffmeyer <i>et al.</i> 2000	
Alemanha	537						0,50	0,50	Schaeffeler <i>et al.</i> 2001	
Espanha	408						0,52	0,48	Bernal <i>et al.</i> 2003	
Itália	106			0,56	0,41	0,03	0,54	0,46	Furuno <i>et al.</i> 2002	
Polônia	103						0,51	0,49	Drozdik <i>et al.</i> 2003	
Polônia	139	0,59	0,41	0,58	0,41	0,01	0,48	0,52	Tan <i>et al.</i> , 2004	
Polônia	175						0,60	0,40	Jamroziak <i>et al.</i> , 2004	
Portugal	100						0,43	0,57	Ameyaw <i>et al.</i> 2001	
Reino Unido	190						0,48	0,52	Ameyaw <i>et al.</i> 2001	
Reino Unido	200						0,47	0,53	Siddiqui <i>et al.</i> 2003	
Turquia§	62			0,81	0,19		0,40	0,60	Kaya <i>et al.</i> , 2005	
<b>Oceania</b>										
Nova Zelândia§	160						0,47	0,53	Roberts <i>et al.</i> 2002	

n = número amostral; caselas em branco indicam dados não disponíveis na literatura.

\* = frequência de alelos não-G (T + A); § = amostras selecionadas para características clínicas.

Ainda no contexto imunológico, já foi demonstrado que algumas citocinas (como IL-2, IL-4 e INF- $\gamma$ ) são transportadas pela Pgp (Drach *et al.* 1996; Park *et al.* 2003) e que células expostas a citocinas inflamatórias apresentam aumento na expressão do mRNA de MDR1 (Bertilsson *et al.* 2001). Além disso, Randolph *et al.* (1998) observaram que a migração de células dendríticas é inibida com a presença de inibidores da Pgp (verapamil ou anticorpos monoclonais específicos) e propuseram que a Pgp modula a migração destas através da regulação do transporte de citocinas (IL-1 $\beta$  e/ou TNF).

## POLIMORFISMOS NO GENE MDR1

Variações na forma como diferentes indivíduos

respondem a tratamentos farmacológicos são comumente observadas e podem resultar, por exemplo, de variações genéticas em enzimas de metabolização e em proteínas de transporte de drogas. Uma vez que a Pgp é um transportador envolvido na eliminação e absorção de um amplo espectro de drogas, variações em sua atividade ou em sua expressão podem afetar a farmacocinética de medicamentos, reduzindo ou aumentando sua biodisponibilidade.

Uma das formas mais comumente estudadas de variação genética são os polimorfismos moleculares, especialmente os SNPs (single nucleotide polymorphisms, polimorfismos de um único nucleotídeo). Em 2000, Hoffmeyer *et al.* descreveram 15 SNPs para o gene



TABELA 3. Biodisponibilidade de diferentes drogas relacionada ao polimorfismo C3435T.

Droga	Parâmetro	Amostra	Origem	Referência	
<b>Maior em indivíduos CC</b>					
Ciclosporina	AUC, C <sub>máx</sub>	10	transplante renal	Euro e afroamericanos	Yates <i>et al.</i> 2003
Digoxina	AUC, t <sub>máx</sub>	117	saudáveis	Japoneses	Horinouchi <i>et al.</i> 2002
Digoxina	AUC	114	saudáveis	Japoneses	Sakaeda <i>et al.</i> 2001
Fexofenadina	AUC	60	saudáveis	Euro e afroamericanos	Kim <i>et al.</i> 2001
Nelfanavir	nível da droga	123	HIV	Europeus	Fellay <i>et al.</i> 2002
<b>Maior em indivíduos TT</b>					
<sup>99m</sup> Tc-MIBI	taxa de eliminação	66	câncer	Variada	Wong <i>et al.</i> 2005
Ciclosporina	nível da droga	44	transplante de fígado	Franceses	Bonhomme-Faivre <i>et al.</i> 2004
Ciclosporina	AUC	10	transplante cardíaco	Chineses	Balram <i>et al.</i> 2003
Ciclosporina	AUC	14	transplante cardíaco	Asiáticos	Chowbay <i>et al.</i> 2003
Digoxina	nível da droga	21	saudáveis	Alemães	Hoffmeyer <i>et al.</i> 2000
Digoxina	AUC	24	saudáveis	Alemães	Johne <i>et al.</i> 2002
Digoxina	biodisponibilidade	15	saudáveis	Japoneses	Kurata <i>et al.</i> 2002
Digoxina	AUC	32	saudáveis	Europeus e africanos	Verstuyft <i>et al.</i> 2003
Etoposide	clearance	146	saudáveis	Euro e afroamericanos	Kishi <i>et al.</i> 2004
Paclitaxel	AUC, clearance	22	câncer de ovário	Japoneses	Nakajima <i>et al.</i> 2005
Fenitoina	nível da droga	96	saudáveis	Turcos	Kerb <i>et al.</i> 2001
Tacrolimus	nível da droga	180	transplante renal	Variada	Macphee <i>et al.</i> 2005
Tacrolimus	nível da droga	69	transplante cardíaco pediátrico	Euro e afroamericanos	Zheng <i>et al.</i> 2002
<b>Sem diferença entre genótipos</b>					
Ciclosporina	AUC, C <sub>máx</sub> , t <sub>máx</sub>	14	saudáveis	Euro e afroamericanos	Min & Ellingrod, 2002
Ciclosporina	nível da droga	124	transplante renal	Alemães	von Ahsen <i>et al.</i> 2001
Dicloxacilina	nível da droga	18	saudáveis	Variada	Putnam <i>et al.</i> 2005
Digoxina	AUC, C <sub>máx</sub>	50	saudáveis	Eurodescendentes	Gerloff <i>et al.</i> 2002
Docetaxel	AUC, clearance	32	saudáveis	Asiáticos	Goh <i>et al.</i> 2002
Fexofenadina	AUC	20	saudáveis	Alemães	Drescher <i>et al.</i> 2002
Loperamida	AUC, C <sub>máx</sub>	54	saudáveis	Estados Unidos	Pauli-Magnus <i>et al.</i> 2003
Nortriptilina	nível da droga	78	saudáveis	Neozelandeses	Roberts <i>et al.</i> 2001
Tacrolimus	AUC, C <sub>máx</sub> , t <sub>máx</sub>	39	transplante renal	Japoneses	Tada <i>et al.</i> 2005
Tacrolimus	nível da droga	72	transplante renal	Alemães	Mai <i>et al.</i> 2004
Tacrolimus	nível da droga	81	transplante renal	Europeus e africanos	Anglicheau <i>et al.</i> 2003
Tacrolimus	nível da droga	69	transplante de fígado	Japoneses	Goto <i>et al.</i> 2002
Tacrolimus	nível da droga	17	transplante de fígado	Japoneses	Yamauchi <i>et al.</i> 2002
Talinolol	AUC	67	saudáveis	Alemães	Siegmund <i>et al.</i> 2002
Vincristina	AUC, clearance	52	leucemia linfoblástica aguda	Holandeses	Plasschaert <i>et al.</i> 2004

MDR1 e hoje são conhecidos pelo menos 28 SNPs neste gene (Schwab *et al.* 2003a, Eichelbaum *et al.* 2004, Ieiri *et al.* 2004 e Marzolini *et al.* 2004), listados na Tabela 1. Estes polimorfismos são encontrados tanto em éxons quanto em introns e diversos estudos têm sido realizados em busca das conseqüências destas mutações em relação à expressão e funcionamento da Pgp.

Entre os polimorfismos descritos, três têm sido especialmente estudados, C1236T, G2677T/A e C3435T (em negrito, na Tabela 1). Em 2000, Hoffmeyer *et al.* encontraram 15 polimorfismos em MDR1 e apenas um deles apresentou correlação com os níveis de expressão e atividade da Pgp: o da posição 3435 (éxon 26), onde ocorrem as variantes alélicas C e T, ambas codificando o aminoácido isoleucina (Ile). Naquele trabalho, foi observado que indivíduos 3435TT apresentavam menores níveis de expressão e atividade de Pgp em relação a indivíduos com os demais genótipos. Já os outros dois polimorfismos, mais freqüentemente analisados em estudos farmacogenéticos e populacionais, são aqueles que apresentaram as maiores freqüências dos alelos variantes, entre os polimorfismos encontrados em éxons, no trabalho realizado por Cascorbi *et al.* (2001). Estes autores estudaram 461 indivíduos na Alemanha. Neste trabalho, foram analisados os alelos C e T na posição 1236 (éxon 12), ambos codificando o aminoácido glicina (Gly), e os alelos G, T e A, codificando respectivamente

alanina (Ala), serina (Ser) e treonina (Thr) na posição 2677. Recentemente, Wang *et al.* (2005) observaram que o alelo T na posição 3435 causa uma redução na expressão de mRNA em amostras de fígado humano, sugerindo que isto ocorra devido a um efeito deste alelo na estrutura secundária da molécula, afetando a estabilidade do mRNA. Os autores analisaram combinações genotípicas dos três principais polimorfismos, C1236T, G2677T/A e C3435T, observando que apenas 3435T está envolvido neste processo.

Diversas amostras de populações da América do Norte, Europa, Ásia e África já foram estudadas quanto às freqüências alélicas e genotípicas destes três polimorfismos. A Tabela 2 lista as freqüências alélicas encontradas em amostras de estudos populacionais de diferentes regiões geográficas. Quatro dos trabalhos listados, no entanto, são estudos de casos clínicos e foram incluídos nesta tabela por representarem os únicos dados disponíveis atualmente para cada uma das populações em questão. Gonzalez (2006), Fiegenbaum *et al.* (2005) e Rodrigues *et al.* (2005) fornecem os únicos dados para populações latino-americanas. Estes analisaram amostras de brasileiros com hipercolesterolemia e ascendência européia. Kaya *et al.* (2005) analisaram 45 pacientes com leucemia e 17 voluntários na Turquia; e Roberts *et al.* (2002) analisaram pacientes com depressão na Nova Zelândia.

Tabela 4. Biodisponibilidade de diferentes drogas relacionada ao polimorfismo G2677T/A.

Droga	Parâmetro	Amostra	Origem	Referência	
<b>Maior em indivíduos GG</b>					
Digoxina	AUC, tmáx	117	saudáveis	Japoneses	Horinouchi <i>et al.</i> 2002
Fexofenadina	AUC	60	saudáveis	Euro e afroamericanos	Kim <i>et al.</i> 2001
<b>Maior em indivíduos TT</b>					
99mTc-MIBI	taxa de eliminação	66	câncer	Variada	Wong <i>et al.</i> 2005
Ciclosporina	AUC	14	transplante cardíaco	Asiáticos	Chowbay <i>et al.</i> 2003
Digoxina	AUC	32	saudáveis	Europeus e africanos	Verstuyft <i>et al.</i> 2003
Digoxina	biodisponibilidade	15	saudáveis	Japoneses	Kurata <i>et al.</i> 2002
Sinvastatina	redução de colesterol	99	colesterolemia	Eurobrasileiros	Fiegenbaum <i>et al.</i> 2005
Tacrolimus	nível da droga	81	transplante renal	Europeus e africanos	Anglicheau <i>et al.</i> 2003
Tacrolimus	nível da droga	69	transplante cardíaco pediátrico	Euro e afroamericanos	Zheng <i>et al.</i> 2002
Talinolol	AUC	67	saudáveis	Alemães	Siegmund <i>et al.</i> 2002
<b>Sem diferença entre genótipos</b>					
Digoxina	nível da droga	50	saudáveis	Eurodescendentes	Gerloff <i>et al.</i> 2002
Paclitaxel	AUC, clearance	22	câncer de ovário	Japoneses	Nakajima <i>et al.</i> 2005
Tacrolimus	nível da droga	72	transplante renal	Alemães	Mai <i>et al.</i> 2004
Tacrolimus	nível da droga	69	transplante de fígado	Japoneses	Goto <i>et al.</i> 2002
Tacrolimus	nível da droga	17	transplante de fígado	Japoneses	Yamauchi <i>et al.</i> 2002

Para o polimorfismo C3435T, que já foi estudado em populações dos três continentes do chamado “Velho Mundo” (África, Ásia e Europa), a análise dos dados apresentados na Tabela 2 mostra que africanos (e populações descendentes) apresentam freqüência do alelo 3435C elevada em relação às outras populações. O polimorfismo G2677T/A não foi analisado em populações africanas mas, no trabalho de Kim *et al.* (2001), observa-se uma maior freqüência do alelo 2677G em afroamericanos, quando comparados a outros grupos étnicos. Embora muitos estudos não tenham analisado o alelo 2677A, populações asiáticas (principalmente japonesas), parecem apresentá-lo em uma freqüência elevada comparada à apresentada por populações européias. No caso do polimorfismo C1236T, um maior número de análises pode confirmar a tendência observada de maior freqüência do alelo 1236T em asiáticos.

Vários dos estudos citados na Tabela 2 indicam a ocorrência de desequilíbrio de ligação entre os alelos 1236C, 2677G e 3435C (Kim *et al.* 2001, Tanabe *et al.* 2001 e Illmer *et al.* 2002; revisão em Marzolini *et al.*

2004). Observa-se que freqüentemente mais de 60% dos indivíduos analisados, independentemente de sua origem, apresentam as combinações de genótipos CT-GT-CT, CC-GG-CC e TT-TT-TT nas posições 1236-2677-3435, respectivamente.

## IMPACTO CLÍNICO DOS POLIMORFISMOS DO GENE MDR1

Desde sua descoberta em tumores resistentes à quimioterapia, o papel das proteínas de transporte, especialmente a Pgp, vem sendo amplamente reconhecido, não apenas no tratamento quimioterápico, mas também na absorção, distribuição e eliminação de drogas (Fischer *et al.* 2005). Diversos estudos têm sido realizados com o objetivo de elucidar a influência dos polimorfismos do gene MDR1 na farmacocinética de diferentes substâncias. Além disso, a participação da Pgp na barreira de proteção do corpo contra diversas substâncias e o fato de defeitos em outros transportadores da família ABC terem sido associados a doenças humanas, vêm incentivando a

Tabela 5. Estudos moleculares relacionados aos genótipos de C3435T.

Conclusão	Amostra	Origem	Referência
<b>Expressão de mRNA (PCR real-time ou PCR competitivo)</b>			
TT>CT>CC	13 duodeno (saudáveis)	Japoneses	Nakamura <i>et al.</i> 2002
CC=CT=TT	67 duodeno (saudáveis)	Alemães	Siegmund <i>et al.</i> 2002
CC=CT=TT	69 enterócitos (transplante de fígado)	Japoneses	Goto <i>et al.</i> 2002
CC=CT=TT	44 intestino e sangue periférico (doenças gastrointestinais)	NI	Albermann <i>et al.</i> 2005
CC>CT>TT	123 sangue periférico (saudáveis)	Japoneses	Fellay <i>et al.</i> 2002
CC>CT>TT	31 células NK CD56+ (saudáveis)	Japoneses	Hitzl <i>et al.</i> 2001
<b>Expressão de Pgp (Western blot, FACS ou immunostaining)</b>			
CC>CT>TT	21 duodeno (saudáveis)	Alemães	Hoffmeyer <i>et al.</i> 2000
CC=CT=TT	67 duodeno (saudáveis)	Alemães	Siegmund <i>et al.</i> 2002
CC=CT=TT	100 placenta (saudáveis)	Japoneses	Tanabe <i>et al.</i> 2001
CC=CT=TT	26 Fígado (saudáveis)	Britânicos	Owen <i>et al.</i> 2005
CC>CT>TT	123 sangue periférico (saudáveis)	Japoneses	Fellay <i>et al.</i> 2002
CC=CT=TT	43 sangue periférico (saudáveis)	Alemães	Oselin <i>et al.</i> 2003
<b>Atividade de Pgp (efluxo de rodamina)</b>			
CC>CT>TT	20 células NK CD56+ (saudáveis)	Alemães	Drescher <i>et al.</i> 2002
CC>CT>TT	31 células NK CD56+ (saudáveis)	Japoneses	Hitzl <i>et al.</i> 2001
CC=CT=TT	44 intestino e sangue periférico (doenças gastrointestinais)	NI	Albermann <i>et al.</i> 2005
CC=CT=TT	33 medula (saudáveis)	NI	Calado <i>et al.</i> 2002

NI = não informado

Tabela 6. Estudos moleculares relacionados aos genótipos de G2677T/A.

Conclusão	Amostra	Origem	Referência
<b>Expressão de mRNA (PCR real-time ou PCR competitivo)</b>			
TT>GT>GG	13 duodeno (saudáveis)	Japoneses	Moriya <i>et al.</i> 2002
GG=GT/A=TT/A	67 duodeno (saudáveis)	Alemães	Siegmund <i>et al.</i> 2002
GG=GT/A=TT/A	44 intestino e sangue periférico (doenças gastrointestinais)	NI	Albermann <i>et al.</i> 2005
<b>Expressão de Pgp (Western blot, FACS ou immunostaining)</b>			
GG=GT/A=TT/A	67 duodeno (saudáveis)	Alemães	Siegmund <i>et al.</i> 2002
TT>GT>GG	60 células HEK293T (saudáveis)	Euro e afroamericanos	Kim <i>et al.</i> 2001
TT/A>GT/A>GG	100 placenta (saudáveis)	Japoneses	Tanabe <i>et al.</i> 2001
GG=GT/A=TT/A	26 Fígado (saudáveis)	Britânicos	Owen <i>et al.</i> 2005
<b>Atividade de Pgp (efluxo de rodamina)</b>			
GG=GT/A=TT/A	44 intestino e sangue periférico (doenças gastrointestinais)	NI	Albermann <i>et al.</i> 2005

NI = não informado

análise do papel da Pgp e dos polimorfismos do gene MDR1 na susceptibilidade e desenvolvimento de doenças.

Embora muitos estudos busquem analisar o efeito dos diferentes alelos destes polimorfismos na resposta a tratamentos farmacológicos em humanos, nenhuma relação definitiva foi estabelecida ainda. Há controvérsias sobre possíveis efeitos na expressão gênica, na quantidade de proteína expressa na membrana e mesmo no funcionamento desta proteína. Os polimorfismos mais freqüentemente analisados são, da mesma forma que nos estudos populacionais, C1236T, G2677T/A e C3435T (visto que geralmente ambas as análises são conduzidas paralelamente), mas ocasionalmente outras variantes também são incluídas nos estudos.

A maior parte das publicações a esse respeito avalia a biodisponibilidade (quantidade de droga disponível no local de ação) de diferentes drogas (sabidamente substratos da Pgp) através da análise de parâmetros farmacocinéticos e/ou farmacodinâmicos. A farmacocinética estuda as fases de absorção, distribuição, metabolização e excreção de um fármaco através da determinação da concentração da droga no plasma ou tecido, enquanto a farmacodinâmica estuda o efeito da droga, ambas relacionando estes parâmetros à dose administrada (Okamura *et al.* 2004). As drogas mais utilizadas em estudos farmacocinéticos e farmacodinâmicos da Pgp são o antiarrítmico digoxina e os imunossupressores ciclosporina e tacrolimus. Esse tipo de análise fornece uma indicação da atividade da Pgp, uma vez que a biodisponibilidade de uma determinada droga será maior tanto quando for menor o efluxo da mesma, mediado por proteínas de transporte. No entanto, como não apenas a Pgp está envolvida na farmacocinética destas drogas e outras proteínas de transporte e enzimas de metabolização influenciam a absorção e a eliminação das mesmas, resultados conflitantes são encontrados.

Os parâmetros utilizados no estudo da farmacocinética geralmente não envolvem o cálculo direto da biodisponibilidade, mas permitem inferências sobre esta. Assim, a análise da concentração de uma droga no sangue, ao longo do tempo, após sua administração, oferece parâmetros que refletem a extensão (quantidade da droga absorvida) e taxa (velocidade de absorção) de biodisponibilidade. Um dos parâmetros mais utilizados é

a AUC (area under the plasma concentration-time curve) que representa a extensão de absorção através do cálculo da área abaixo da curva de concentração em função do tempo. Além deste parâmetro, podem ser avaliadas também a concentração máxima atingida, C<sub>máx</sub>, refletindo tanto a taxa quanto a extensão de absorção, e o tempo até que este pico de concentração seja atingido, T<sub>máx</sub>, representando a velocidade de absorção. Ainda é possível calcular o clearance sistêmico, que representa o processo de eliminação mediado por metabolização e excreção. A análise de vários destes parâmetros, relacionando-os ao genótipo de MDR1 de cada indivíduo, fornece indicações sobre a influência de cada genótipo na biodisponibilidade de uma determinada droga.

As Tabelas 3 e 4 listam os trabalhos que relacionam a biodisponibilidade de drogas aos genótipos de MDR1 (polimorfismos C3435T e G2677T/A) com resultados bastante variáveis. O polimorfismo C1236T é o menos explorado: apenas Nakajima *et al.* (2005) e Fiegenbaum *et al.* (2005) o incluíram em análises farmacocinéticas. O primeiro trabalho não encontrou relação entre os genótipos 1236CC, 1236CT e 1236TT com a biodisponibilidade de paclitaxel em pacientes com câncer de ovário (n=22), enquanto o segundo observou uma melhor resposta ao tratamento com sinvastatina em pacientes com hipercolesterolemia que apresentavam o alelo 1236T.

Diversas publicações apresentam, paralelamente, investigações moleculares, como análise da expressão de mRNA, expressão de Pgp e análise de atividade de Pgp (Tabelas 5 e 6). É observada uma grande variação individual na expressão da Pgp (Brinkmann 2002), e não há evidências claras de que um aumento de Pgp esteja associado a um aumento na quantidade de mRNA, por exemplo, nem mesmo evidências de que estas variações possam resultar de diferentes genótipos de MDR1. A discordância encontrada entre os resultados destes estudos pode ser devida justamente a esta variação, pois tecidos diferentes estão sendo analisados. Além disso, como foi citado anteriormente, Thörn *et al.* (2005), analisando a expressão de mRNA no intestino, observaram um gradiente crescente da expressão de MDR1 a partir do estômago em direção ao duodeno, demonstrando que mesmo a região analisada do órgão

Tabela 7. Relação do polimorfismo C3435T com quadro clínico ou susceptibilidade a doenças.

Investigação	n	Origem	Referência
<b>3435 CC=CT=TT</b>			
Sobrevida em leucemia linfoblástica aguda	53	NI	Efferth <i>et al.</i> 2003
Resposta CD4 ao tratamento de HIV	149	Eurodescendentes	Nasi <i>et al.</i> 2003
Susceptibilidade a infecção por HIV	137	Eurodescendentes	Ifergan <i>et al.</i> 2002
Progressão de HIV pré-tratamento	411	NI	Bleiber <i>et al.</i> 2004
Tempo em supressão viral (HIV)	461	Variada	Brumme <i>et al.</i> 2003
Susceptibilidade à Doença de Crohn	126	Alemães	Schwab <i>et al.</i> 2003b
<b>3435 TT&gt;CT&gt;CC</b>			
Susceptibilidade a tumor renal	212	Alemães	Siegmund <i>et al.</i> 2002
Sobrevida em leucemia mielóide aguda	405	NI	Illmer <i>et al.</i> 2002
Resposta à quimioterapia em câncer de mama	68	NI	Kafka <i>et al.</i> 2003
Susceptibilidade à colite ulcerativa	149	Alemães	Schwab <i>et al.</i> 2003b
Susceptibilidade ao Mal de Parkinson	95	Italianos	Furuno <i>et al.</i> 2002
Susceptibilidade ao Mal de Parkinson	107	Poloneses	Drozdzik <i>et al.</i> 2003
Remissão após tratamento por Artrite Reumatóide	92	Poloneses	Pawlik <i>et al.</i> , 2004
Resposta a antiepilépticos	315	Britânicos	Siddiqui <i>et al.</i> 2003
Resposta CD4 ao tratamento de HIV	80	Europeus	Fellay <i>et al.</i> 2002
Hipotensão induzida por antidepressivo	78	Neozelandeses	Roberts <i>et al.</i> 2002
<b>3435 CC&gt;CT&gt;TT</b>			
Tempo em tratamento com esteróides após transplante cardíaco pediátrico	69	Euro e afroamericanos	Zheng <i>et al.</i> 2002

NI = não informado

pode influenciar nos resultados, dificultando ainda mais a comparação dos dados de diferentes estudos. Da mesma forma, Albermann *et al.* (2005) observaram que o nível de expressão de mRNA de MDR1 em células mononucleares de sangue periférico não está correlacionado com o nível de expressão no intestino e fígado. Em linhagens isogênicas de camundongos, Schiengold *et al.* (2001) detectaram variações individuais na expressão das três isoformas de MDR em diferentes órgãos durante a ontogenia destes animais. Estes dados, em conjunto, sugerem que pode haver variação da expressão de MDR1 em um mesmo organismo, indicando que outros fatores, além dos polimorfismos deste gene, influenciam esta variação.

Em 1998, Panwala *et al.* observaram que camundongos nocaute para *mdr1a* (*mdr1a*<sup>-/-</sup>), gene homólogo ao MDR1 humano, desenvolvem uma inflamação intestinal espontânea em condições livres de patógenos. As doenças inflamatórias intestinais não têm a etiologia completamente compreendida, mas sugere-se que uma reação imunológica hipersensitiva esteja envolvida na inflamação crônica. Visto que camundongos *mdr1a*<sup>-/-</sup> possuem um sistema imunológico normal, foi sugerido que a susceptibilidade à inflamação estivesse relacionada a falhas na barreira epitelial intestinal. No caso do camundongo *mdr1a*<sup>-/-</sup>, a ausência da glicoproteína P, poderia ter levado ao desenvolvimento da inflamação, e alterações na expressão do gene ou na função da proteína podem, eventualmente, ter o mesmo efeito. Mais tarde, Schwab *et al.* (2003b) demonstraram que o alelo 3435T está associado com a susceptibilidade à colite ulcerativa, uma doença inflamatória intestinal humana.

Considerando este importante papel de MDR1 na proteção contra xenobióticos, e também pelo fato dos substratos da Pgp incluírem diversas drogas terapêuticas, muitos trabalhos têm sido desenvolvidos com o objetivo de elucidar os possíveis efeitos dos alelos, genótipos e

fenótipos apresentados por MDR1 na susceptibilidade a doenças e na evolução e resposta a tratamentos farmacológicos. As Tabelas 7 e 8 apresentam os estudos publicados a este respeito com relação aos polimorfismos C3435T e G2677T/A, respectivamente.

O único trabalho envolvendo o polimorfismo C1236T descreve uma relação entre o genótipo TT e a maior sobrevida em pacientes com leucemia mielóide aguda (Illmer *et al.* 2002). Estes mesmos autores observaram a relação dos genótipos 3435TT e 2677TT com maior sobrevida e indicaram a existência de desequilíbrio de ligação entre estes alelos. É importante salientar que, em estudos de associação entre marcadores e doenças, as associações descritas podem tanto indicar que os genótipos estão de fato relacionados aos fenótipos descritos como, eventualmente, indicar que há ligação a outros locos, estes sim diretamente relacionados aos fenótipos (Schwab *et al.* 2003a).

## CONCLUSÃO

Os avanços da medicina e o crescimento da indústria farmacêutica tornaram importante estudar variações na reação a tratamentos farmacológicos, dado o impacto que isto causa na escolha dos esquemas de administração, medicamentos e doses apropriadas a cada indivíduo. Essas variações representam uma complexa relação entre processos de absorção, distribuição, metabolização e excreção das drogas, cada um destes processos dependendo de uma série de fatores que também estão inter-relacionados. É importante analisar como cada fator interfere no processo como um todo, interagindo com os demais fatores associados, e como variações destes fatores influenciam cada passo deste conjunto. A farmacogenética estuda os efeitos das variações genéticas na resposta a medicamentos. As proteínas de efluxo de drogas, como a Pgp, que constituem um dos principais



Tabela 8. Relação do polimorfismo G2677T com quadro clínico ou susceptibilidade a doenças.

Investigação	n	Origem	Referência
	<b>2677 GG=GT=TT</b>		
Progressão de HIV pré-tratamento	411	NI	Bleiber <i>et al.</i> 2004
Susceptibilidade ao Mal de Parkinson	95	Italianos	Furuno <i>et al.</i> 2002
	<b>2677 TT&gt;GT&gt;GG</b>		
Sobrevida em leucemia mielóide aguda	405	NI	Illmer <i>et al.</i> 2002
	<b>2677 GG&gt;GT&gt;TT</b>		
Tempo em tratamento com esteróides após transplante cardíaco pediátrico	69	Euro e afroamericanos	Zheng <i>et al.</i> 2002

NI = não informado

mecanismos constitutivos de proteção a xenobióticos, impedindo que a concentração de toxinas atinja níveis prejudiciais, vêm ganhando importância.

Embora muitos estudos já tenham sido publicados a respeito dos efeitos dos polimorfismos de MDR1 na farmacocinética de seus substratos, os reais efeitos de cada variante ainda são motivo de controvérsia. Além disso, a relação entre os genótipos de MDR1 e a susceptibilidade a doenças como Colite Ulcerativa ou Mal de Parkinson pode fornecer informações, tanto sobre os mecanismos de ação destas doenças, como sobre os efeitos fenotípicos específicos destes genótipos. Estudos mais detalhados sobre estes polimorfismos são necessários devido à diversidade de resultados e a existência de dados contraditórios. Análises de haplótipos, bem como dos fenótipos resultantes da expressão destes haplótipos, são necessárias para o esclarecimento das incongruências derivadas dos estudos de genótipos individuais.

## REFERÊNCIAS

- ALBERMANN, N., SCHMITZ-WINNENTHAL, F.H., Z'GRAGGEN, K., VOLK, C., HOFFMANN, M.M., HAEFEL, W.E. & WEISS, J. 2005. Expression of the drug transporters MDR1/ABCB1, MRP1/ABCC1, MRP2/ABCC2, BCRP/ABCG2, and PXR in peripheral blood mononuclear cells and their relationship with the expression in intestine and liver. *Biochem Pharmacol* 70: 949-958.
- AMBUDKAR, S.V., LELONG, I.H. & ZHANG, J. 1992. Partial purification and reconstitution of the human multidrug resistance pump: characterization of the drug stimutable ATP hydrolysis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 89: 8472-8476.
- AMEYAW, M.M., REGATEIRO, F., LI, T., LIU, X., TARIQ, M., MOBAREK, A., THORNTON, N., FOLAYAN, G.O., GITHANG, A. J., INDALO, A., OFORI-ADJEI, D., PRICE-EVANS, D.A. & MCLEOD, H.L. 2001. MDR1 pharmacogenetics: frequency of the C3435T mutation in exon 26 is significantly influenced by ethnicity. *Pharmacogenetics* 11: 217-221.
- ANGLICHEAU, D., FLAMANT, M., SCHLAGETER, M.H., MARTINEZ, F., CASSINAT, B., BEAUNE, P., LEGENDRE, C. & THERVET, E. 2003. Pharmacokinetic interaction between corticosteroids and tacrolimus after renal transplantation *Nephro Dial Transplant* 18: 2409-2414.
- ATKINSON, D.E., GREENWOOD, S.L., SIBLEY, C.P., GLAZIER, J.D. & FAIRBAIRN, L.J. 2003. Role of MDR1 and MRP1 in trophoblast cells, elucidated using retroviral gene transfer. *Am J Physiol Cell Physiol* 285: C584-C591.
- BALRAM, C., SHARMA, A., SIVATHASAN, C. & LEE, E.J. 2003. Frequency of C3435T single nucleotide MDR1 genetic polymorphism in an Asian population: phenotypic-genotypic correlates. *Br J Clin Pharmacol* 56: 78-83.
- BERNAL, M.L., SINUES, B., FANLO, A. & MAYAYO, E. 2003. Frequency distribution of C3435T mutation in exon 26 of the MDR1 gene in a Spanish population. *Ther Drug Monit* 25: 107-111.
- BERTILSSON, P.M., OLSSON, P. & MAGNUSSON, K.E. 2001. Cytokines influence mRNA expression of cytochrome P450 3A4 and MDR1 in intestinal cells. *J Pharm Sci* 90: 638-646.
- BLEIBER, G., MAY, M., SUAREZ, C., MARTINEZ, R., MARZOLINI, C., EGGER, M., TELENTI, A. & SWISS HIV COHORT STUDY. 2004. MDR1 genetic polymorphism does not modify either cell permissiveness to HIV-1 or disease progression before treatment. *J Infect Dis* 189: 583-586.
- BODOR, M., KELLY, E.J. & HO, R.J. 2005. Characterization of the human MDR1 gene. *AAPS J* 7: E1-5.
- BONHOMME-FAIVRE, L., DEVOCELLE, A., SALIBA, F., CHATLED, S., MACCARIO, J., FARINOTTI, R., & PICARD, V. 2004. MDR-1 C3435T polymorphism influences cyclosporine a dose requirement in liver-transplant recipients. *Transplantation* 78: 21-25.
- BRINKMANN, U. 2002. Functional polymorphisms of the human multidrug resistance (MDR1) gene: correlation with P glycoprotein expression and activity in vivo.
- Novartis Found Symp 243: 207-210.
- BRUMME, Z., DONG, W.W.Y., CHAN, K.J., HOGG, R.S., MONTANER, J.S.G., O'SHAUGHNESSY, M.V. & HARRIGAN, P.R. 2003. Influence of polymorphisms within the CX3CR1 and MDR1 genes on initial antiretroviral therapy response. *AIDS* 17: 201-208.
- CALADO R.T., FRANCO R.F., ZAGO M.A. & FALCAO R.P. 2002. MDR1 gene C3435T polymorphism and the risk of acquired aplastic anaemia. *Br J Haematol* 117: 769.
- CALLEN D.F., BAKER E., SIMMERS R.N., SESHADRI R. & RONINSON I.B. 1987. Localization of the human multiple drug resistance gene, MDR1, to 7q21.1. *Hum Genet* 77: 142-4.
- CASCORBI, I., GERLOGG, T., JOHNE, A., MEISEL, C., HOFFMEYER, S., SCHWAB, M., SCHAEFFELER, E., EICHELBAUM, M., BRINKMANN, U. & ROOTS, I. 2001. Frequency of single nucleotide polymorphisms in the P-glycoprotein drug transporter MDR1 gene in white subjects. *Clin Pharmacol Ther* 69: 169-174.
- CHAUDHARY, P.M., MECHESTER, E.B. & RONINSON, I.B. 1992. Expression and activity of the multidrug resistance P-glycoprotein in human peripheral blood lymphocytes. *Blood* 80: 2735-2739.
- CHELULE, P.K., GORDON, M., PALANEE, T., PAGE, T., MOSAM, A., COOVADIA, H.M. & CASSOL, S. 2003. MDR1 and CYP3A4 polymorphisms among African, Indian, and white populations in KwaZulu-Natal, South Africa. *Clin Pharmacol Ther* 74: 195-196.
- CHEN, C., CLARCK, D., UEDA, K., PASTAN, I., GOTTESMAN, M. M. & RONINSON, I. B. 1990. Genomic organization of the multidrug resistance (MDR1) gene and the origin of P-glycoproteins. *J Biol Chem* 265: 506-514.
- CHOWBAY, B., CUMARASWAMY, S., CHEUNG, Y.B., ZHOU, Q. & LEE, E.J. 2003. Genetic polymorphisms in MDR1 and CYP3A4 genes in Asians and the influence of MDR1 haplotypes on cyclosporin disposition in heart transplant recipients. *Pharmacogenetics* 13: 89-95.
- DEAN, M., RZHETSKY, A. & ALLIKMETS, R. 2001a. The Human ATP-Binding Cassette (ABC) Transporter Superfamily. *Genome Res* 11: 1156-1166.
- DEAN, M., HAMON, Y. & CHIMINI, G. 2001b. The human ATP-binding

- cassette (ABC) transporter superfamily. *J. Lipid Res* 42: 1007-1017.
- DEY, S. 2006. Single nucleotide polymorphisms in human P-glycoprotein: its impact on drug delivery and disposition. *Expert Opin Drug Deliv* 3:23-35.
- DRACH, J., GSUR, A., HAMILTON, G., ZHAO, S., ANGERLER, J., FIEGL, M., ZOJER, N., RADERER, M., HABERL, I., ANDREEFF, M. & HUBER, H. 1996. Involvement of P-glycoprotein in the transmembrane transport of interleukin-2 (IL-2), IL-4, and interferon-gamma in normal human T lymphocytes. *Blood* 88: 1747-1754.
- DRESCHER, S., SCHAEFFELER, E., HITZL, M., HOFMANN, U., SCHWAB, M., BRINKMANN, U., EICHELBAUM, M. & FROMM, M.F. 2002. MDR1 gene polymorphisms and disposition of the P-glycoprotein substrate fexofenadine. *Br J Clin Pharmacol* 53: 526-534.
- DROZDZIK, M., BIALECKA, M., MYSLIWIEC, K., HONCZARENKO, K., STANKIEWICZ, J. & SYCH, Z. 2003. Polymorphism in the P-glycoprotein drug transporter MDR1 gene: a possible link between environmental and genetic factors in Parkinson's disease. *Pharmacogenetics* 13: 259-263.
- ENDICOTT, J.A. & LING, V. 1989. The biochemistry of P-glycoprotein mediated multidrug resistance. *Annu Rev Biochem* 58: 137-171.
- EFFERTH, T., SAUERBREY, A., STEINBACH, D., GEBHART, E., DREXLER, H.G., MIYACHI, H., CHITAMBAR, C.R., BECKER, C.M., ZINTL, F. & HUMENY, A. 2003. Analysis of single nucleotide polymorphism C3435T of the multidrug resistance gene MDR1 in acute lymphoblastic leukemia. *Int J Oncol* 23: 509-517.
- EICHELBAUM, M., FROMM, M.F. & SCHWAB, M. 2004. Clinical aspects of the MDR1 (ABCB1) gene polymorphism. *Ther Drug Monit* 26: 180-185.
- FELLAY, J., MARZOLINI, C., MEADEN, E.R., BACK, D.J., BUCLIN, T., CHAVE, J.P., DECASTERD, L.A., FURRER, H., OPRAVIL, M., PANTALEO, G., RETELSKA, D., RUIZ, L., SCHINKEL, A.H., VERNAZZA, P., EAP, C.B., TELENTI, A. & SWISS HIV COHORT STUDY. 2002. Response to antiretroviral treatment in HIV-1 infected individuals with allelic variants of the multidrug resistance transporter 1: a pharmacogenetics study. *Lancet* 359: 30-36.
- FIEGENBAUM, M., DA SILVEIRA, F.R., VAN DER SAND, C.R., VAN DER SAND, L.C., FERREIRA, M.E., PIRES, R.C. & HUTZ, M.H. 2005. The role of common variants of ABCB1, CYP3A4, and CYP3A5 genes in lipid-lowering efficacy and safety of simvastatin treatment. *Clin Pharmacol Ther* 78: 551-558.
- FISCHER, V., EINOLF, H.J. & COHEN, D. 2005. Efflux transporters and their clinical relevance. *Mini Rev Med Chem* 5: 183-195.
- FROMM, M.F. 2002. The influence of MDR1 polymorphisms on p-glycoprotein expression and function in humans. *Adv Drug Deliv Rev* 54: 1295-1310.
- FURUNO, T., LANDI, M.T., CERONI, M., CAPORASO, N., BERNUCCI, I., NAPPI, G., MARTIGNONI, E., SCHAEFFELER, E., EICHELBAUM, M., SCHWAB, M. & ZANGER, U.M. 2002. Expression polymorphism of the blood-barrier component P-glycoprotein (MDR1) in relation to Parkinson's disease. *Pharmacogenetics* 12: 529-534.
- GAIKOVITCH, E.A., CASCORBI, I., MROZIKIEWICZ, P.M., BROCKMOLLER, J., FROTSCHL, R., KOPKE, K., GERLOFF, T., CHERNOV, J.N. & ROOTS, I. 2003. Polymorphisms of drug-metabolizing enzymes CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP1A1 NAT2 and of P-glycoprotein in a Russian population. *Eur J Clin Pharmacol* 59: 303-312.
- GERLOFF, T., SCHAEFER, M., JOHNE, A., OSELIN, K., MEISEL, C., CASCORBI, I. & ROOTS, I. 2002. MDR1 genotypes do not influence the absorption of a single oral dose of 1 mg digoxin in healthy white males. *Br J Clin Pharmacol* 54: 610-616.
- GOH, B.C., LEE, S.C., WANG, L.Z., FAN, L., GUO, J.Y., LAMBA, J., SCHUETZ, E., LIM, R., LIM, H.L., ONG, A.B. & LEE, H.S. 2002. Explaining interindividual variability of docetaxel pharmacokinetics and pharmacodynamics in asians through phenotyping and genotyping strategies. *J Clin Oncol* 20: 3683-3690.
- GONZALEZ, T. P. 2006. Polimorfismos moleculares do gene MDR1/ABCB1 em pacientes com lupus eritematoso sistêmico. 68 f. Dissertação (Mestrado em Genética e Biologia Molecular) – Instituto de Biociências. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2006.
- GOTO, M., MASUDA, S., SAITO, H., UEMOTO, S., KIUCHI, T., TANAKA, K. & INUI, K. 2002. C3435T polymorphism in the MDR1 gene affects the enterocyte expression level of CYP3A4 rather than Pgp in recipients of living-donor liver transplantation. *Pharmacogenetics* 12: 451-7.
- GOTTESMAN, M.M. & PASTAN, I. 1993. Biochemistry of multidrug resistance mediated by multidrug transporter. *Annu Rev Biochem* 62: 386-427.
- GOTTESMAN, M.M., HRYCINA, C.A., SCHOENLEIN, P.V., GERMANN, U.A. & PASTAN, I. 1995. Genetic analysis of the multidrug transporter. *Annu Rev Genet* 29: 607-49.
- GOTTESMAN, M. M., FOJO, T. & BATES, S. E. 2002. Multidrug resistance in cancer: role of ATP-dependent transporters. *Nat Rev Cancer* 2: 48-58.
- HITZL, M., DRESCHER, S., VAN DER KUIP, H., SCHAEFFELER, E., FISCHER, J., SCHWAB, M., EICHELBAUM, M. & FROMM, M.F. 2001. The C3435T mutation in the human MDR1 gene is associated with altered efflux of the P-glycoprotein substrate rhodamine 123 from CD56+ natural killer cells. *Pharmacogenetics* 11: 293-298.
- HOFFMEYER, S., BURK, O., VON RICHTER, O., ARNOLD, HP., BROCKMÖLLER, J., JOHNE, A., CASCORBI, I., GERLOFF, T., ROOTS, I., EICHELBAUM, M. & BRINKMANN, U. 2000. Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 97: 3473-3478.
- HORINOCHI, M., SAKAEDA, T., NAKAMURA, T., MORITA, Y., TAMURA, T., AOYAMA, N., KASUGA, M. & OKUMURA, K. 2002. Significant genetic linkage of MDR1 polymorphisms at positions 3435 and 2677: functional relevance to pharmacokinetics of digoxin. *Pharm Res* 19: 1581-1585.
- IEIRI, I., TAKANE, H. & OTSUBO, K. 2004. The MDR1 (ABCB1) gene polymorphism and its clinical implications. *Clin Pharmacokinet* 43: 553-576.
- IFERGAN, I., BERNARD, N.F., BRUNEAU, J., ALARY, M., TSOUKAS, C.M. & ROGER, M. 2002. Allele frequency of three functionally active polymorphisms of the MDR-1 gene in high-risk HIV-negative and HIV-positive Caucasians. *AIDS* 16: 2340-2342.
- ILLMER, T., SCHULER, U.S., THIEDE, C., SCHWARTZ, U.I., KIM, R.B., GOTTHARD, S., FREUND, D., SCHÄKEL, G. & SCHAICH, M. 2002. MDR1 gene polymorphisms affect therapy outcome in acute myeloid leukemia patients. *Cancer Res* 62: 4955-4962.
- JAMROZIAK, K., MŁYNARSKI, W., BALCERC, Z.A.K.E., MISTYGACZ, M., TRELINSKA, J., MIROWSKI, M., BODALSKI, J. & ROBAK, T. 2004. Functional C3435T polymorphism of MDR1 gene: an impact on genetic susceptibility and clinical outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Eur J Haematol* 72: 314-321.
- JOHNE, A., KOPKE, K., GERLOFF, T., MAI, I., RIETBROCK, S., MEISEL, C., HOFFMEYER, S., KERB, R., FROMM, M.F., BRINKMANN, U., EICHELBAUM, M., BROCKMOLLER, J., CASCORBI, I. & ROOTS, I. 2002. Modulation of steady-state kinetics of digoxin by haplotypes of the P-glycoprotein MDR1 gene. *Clin Pharmacol Ther* 72: 584-594.
- JULIANO, R.L. & LING, V. 1976. A surface glycoprotein modulating drug permeability in Chinese hamster ovary cells mutants. *Biochim Biophys Acta* 455: 152-162.
- KAFKA, A., SAUER, G., JAEGER, C., GRUNDMANN, R., KREINBERG, R., ZEILLINGER, R. & DEISSLER, H. 2003. Polymorphism C3435T of the MDR1 gene predicts response to preoperative chemotherapy on locally advanced breast cancer. *Int J Oncol* 22: 1117-1121.
- KAYA, P., GÜNDOZ, U., ARPACI, F., URAL, A.U. & GURAN, S. 2005. Identification of polymorphisms on the MDR1 gene among Turkish population and their effects on multidrug resistance in acute leukemia patients. *Am J Hematol* 80: 26-34.
- KERB, R., HOFFMEYER, S. & BRINKMANN, U. 2001. ABC drug

- transporters: hereditary polymorphisms and pharmacological impact in MDR1, MRP1 and MRP2. *Pharmacogenomics* 2: 51-64.
- KESSEL, D., HALL, T.C., ROBERTS, D. & WODINSKY, I. 1965. Uptake as a determinant of the methotrexate response in mouse leukemia. *Science* 150: 752-754.
- KESSEL, D., BOTTERILL, V. & WODINSKI, I. 1968. Uptake and retention of daunomycin by mouse leukemic cells as factors in drug response. *Cancer Res* 28: 938-941.
- KIM, R.B., LEAKE, B.F., CHOO, E.F., DRESSER, G.K., KUBBA, S.V., SCHWARTZ, U.I., TAYLOR, A., XIE, H., MCKINSEY, J., ZHOU, S., LAN, L., SCHUETZ, J.D., SCHUETZ, E.G. & WILKINSON, G.R. 2001. Identification of functionally variant MDR1 alleles among European Americans and African Americans. *Clin Pharmacol Ther* 70: 189-199.
- KISHI, S., YANG, W., BOUREAU, B., MORAND, S., DAS, S., CHEN, P., COOK, E.H., ROSNER, G.L., SCHUETZ, E., PUI, C., RELLING, M.V. 2004. Effects of prednisone and genetic polymorphisms on etoposide disposition in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 103: 67 - 72.
- KLIMECKI, W.T., FUTSCHER, B.W., GROGAN, T.M. & DALTON, W.S. 1994. P-glycoprotein expression and function in circulating blood cells from normal volunteers. *Blood* 83: 2451.
- KRUH, D. G. & BELINSKY, M. G. 2003. The MRP family of drug efflux pumps. *Oncogene* 22: 7537-7552.
- KURATA, Y., IEIRI, I., KIMURA, M., MORITA, T., IRIE, S., URAE, A., OHDO, S., OHTANI, H., SAWADA, Y., HIGUCHI, S. & OTSUBO, K. 2002. Role of human MDR1 gene polymorphism in bioavailability and interaction of digoxin, a substrate of P-glycoprotein. *Clin Pharmacol Ther* 72: 209-19.
- KUSUHARA, H., SUZUKI, H., NAITO, M., TSURUO, T. & SUGIYAMA, Y. 1998. Characterization of Efflux Transport of Organic Anions in a Mouse Brain Capillary Endothelial Cell Line. *J Pharmacol Exp Ther* 285: 1260.
- LEE, C.G.L., TANG, K., CHEUNG, Y.B., WONG, L.P., TAN, C., SHEN, H., ZHAO, Y., PAVANNI, R., LEE, E.J.D., WONG, M.C., CHONG, S.S. & TAN, E.K. 2004. MDR1, the blood-brain barrier transporter, is associated with Parkinson's disease in ethnic Chinese. *J Med Genet* 41: e60.
- LESLIE, E.M., DEELEY, R.G. & COLE, S.P.C. 2005. Multidrug resistance proteins: role of P-glycoprotein, MRP1, MRP2 and BCRP (ABCG2) in tissue defense. *Toxicol Appl Pharmacol* 204: 216-237.
- MACPHEE, I.A., FREDERICKS, S., MOHAMED, M., MORETON, M., CARTER, N.D., JOHNSTON, A., GOLDBERG, L. & HOLT, D.W. 2005. Tacrolimus pharmacogenetics: the CYP3A5\*1 allele predicts low dose-normalized tacrolimus blood concentrations in whites and South Asians. *Transplantation* 79: 499-502.
- MAI, I., PERLOFF, E.S., BAUER, S., GOLDAMMER, M., JOHNE, A., FILLER, G., BUDDE, K., ROOTS, I. 2004. MDR1 haplotypes derived from exons 21 and 26 do not affect the steady-state pharmacokinetics of tacrolimus in renal transplant patients. *Br J Clin Pharmacol* 58: 548-53.
- MARZOLINI, C., PAUS, E., BUCLIN, T. & KIM, R.B. 2004. Polymorphisms in human MDR1 (P-glycoprotein): Recent advances and clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther* 75: 13-33.
- MIN, D.I. & ELLINGROD, V.L. 2002. C3435T mutation in exon 26 of the human MDR1 gene and cyclosporine pharmacokinetics in healthy subjects. *Ther Drug Monit* 24: 400-4.
- MORIYA, Y., NAKAMURA, T., HOURINOUCHE, M., SAKAEDA, T., TAMURA, T., AOYAMA, N., SHIRAKAWA, T., GOTOH, A., FUJIMOTO, S., MATSUO, M., KASUGA, M. & OKUMURA, K. 2002. Effects of polymorphisms of MDR1, MRP1, and MRP2 genes on their mRNA expression levels in duodenal enterocytes of healthy Japanese. *Biol Pharm Bull* 25: 1356-1359.
- NAKAJIMA, M., FUJIKI, Y., KYO, S., KANAYA, T., NAKAMURA, M., MAIDA, Y., TANAKA, M., INOUE, M. & YOKOI, T. 2005. Pharmacokinetics of Paclitaxel in Ovarian Cancer Patients and Genetic Polymorphisms of CYP2C8, CYP3A4, and MDR1. *J Clin Pharmacol* 45: 674-682.
- NAKAMURA, T., SAKAEDA, T., HORINOUCHE, M., TAMURA, T., AOYAMA, N., SHIRAKAWA, T., MATSUO, M., KASUGA, M. & OKUMURA, K. 2002. Effect of the mutation (C3435T) at exon 26 of the MDR1 gene on expression level of MDR1 messenger ribonucleic acid in duodenal enterocytes of healthy Japanese subjects. *Clin Pharmacol Ther* 71: 297-303.
- NASI, M., BORGHI, V., PINTI, M., BELLODI, C., LUGLI, E., MAFFEI, S., TROIANO, L., RICHELDI, L., MUSSINI, C., ESPOSITO, R. & COSSARIZZA, A. 2003. MDR1 C3435T genetic polymorphism does not influence the response to antiretroviral therapy in drug-naive HIV-positive patients. *AIDS* 17: 1696-1698.
- OKAMURA, N., SAKAEDA, T. & OKUMURA, K. 2004. Pharmacogenomics of MDR and MRP subfamilies. *Personalized Med* 1: 85-104.
- OSELIN, K., GERLOFF, T., MROZIKIEWICZ, P.M., PAHKLA, R. & ROOTS, I. 2003. MDR1 polymorphisms G2677T in exon 21 and C3435T in exon 26 fail to affect rhodamine 123 efflux in peripheral blood lymphocytes. *Fundam Clin Pharmacol* 17: 463-469.
- OWEN, A., GOLDRING, C., MORGAN, P., CHADWICK, D., PARK, B.K. & PIRMOHAMED, M. 2005. Relationship between the C3435T and G2677T(A) polymorphisms in the ABCB1 gene and P-glycoprotein expression in human liver. *Br J Clin Pharmacol* 59: 365-370.
- PANWALA, C.M., JONES, J.C. & VINEY, J.L. 1998. A novel model of inflammatory bowel disease: mice deficient for the multiple drug resistance gene, *mdr1a*, spontaneously develop colitis. *J Immunol* 161: 5733-5744.
- PARK, S.W., LOMRI, N., SIMEONI, L.A., FRUEHAUF, J.P. & MECHETNER, E. 2003. Analysis of P-glycoprotein-mediated membrane transport in human peripheral blood lymphocytes using the UIC2 shift assay. *Cytometry A* 53: 67-78.
- PAULI-MAGNUS, C., FEINER, J., BRETT, C., LIN, E. & KROETZ, D.L. 2003. No effect of MDR1 C3435T variant on loperamide disposition and central nervous system effects. *Clin Pharmacol Ther* 74: 487-98.
- PAWLIK, A., WRZESNIEWSKA, J., FIEDOROWICK-FABRYCY, I. & GAWRONSKA-SZKLARZ, B. 2004. The MDR1 3435 polymorphism in patients with rheumatoid arthritis. *Int J Clin Pharmacol Ther* 42: 496-503.
- PLASSCHAERT, S.L., GRONINGER, E., BOEZEN, M., KEMA, I., DE VRIES, E.G., UGES, D., VEERMAN, A.J., KAMPS, W.A., VELENGA, E., DE GRAAF, S.S. & DE BONT, E.S. 2004. Influence of functional polymorphisms of the MDR1 gene on vincristine pharmacokinetics in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Clin Pharmacol Ther* 76: 220-9.
- PUTNAM, W.S., WOO, J.M., HUANG, Y. & BENET, L.Z. 2005. Effect of the MDR1 C3435T variant and P-glycoprotein induction on dicloxacillin pharmacokinetics. *J Clin Pharmacol* 45: 411-421.
- RANDOLPH, G.J., BEAULIEU, S., POPE, M., SUGAWARA, I., HOFFMAN, L., STEINMAN, R.M. & MULLER, W.A. 1998. A physiologic function for p-glycoprotein (MDR-1) during the migration of dendritic cells from skin via afferent lymphatic vessels. *PNAS* 95: 6924-6929.
- ROBERTS, R., JOYCE, P., MULDER, R.T., BEGG, E.J. & KENNEDY, M.A. 2002. A common P-glycoprotein polymorphism is associated with nortriptyline-induced postural hypertension in patients treated for major depression. *Pharmacogenomics* 2: 191-196.
- RODRIGUES, A.C., REBECCHI, I.M.M., BERTOLAMI, M.C., FALUDI, A.A., HIRATA, M.H. & HIRATA, R.D.C. 2005. High baseline serum total and LDL cholesterol levels are associated with MDR1 haplotypes in Brazilian hypercholesterolemic individuals of European descent. genetic polymorphism and lipids. *Braz J Med Biol Res* 38: 1389-1397
- ROSENBERG, M.F., CALLAGHAN, R., FORD, R.C. & HIGGINS, C.F. 1997. Structure of the Multidrug Resistance P-glycoprotein to 2.5nm Resolution Determined by Electron Microscopy and Image Analysis. *J Biol Chem* 272: 10685.
- SAKAEDA, T., NAKAMURA, T., HORINOUCHE, M., KAKUMOTO, M., OHMOTO, N., SAKAI, T., MORITA, Y., TAMURA, T., AOYAMA, N., HIRAI, M., KASUGA, M. & OKUMURA, K. 2001. MDR1 genotype-related pharmacokinetics of digoxin after single oral administration in



- healthy Japanese subjects. *Pharm Res* 18: 1400-4.
- SAKAEDA, T., NAKAMURA, T. & OKUMURA, K. 2002. MDR1 genotype-related pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Biol Pharm Bull* 25:1391-1400.
- SAKAEDA, T., NAKAMURA, T. & OKUMURA, K. 2004. Pharmacogenetics of drug transporters and its impact on the pharmacotherapy. *Curr Top Med Chem* 4: 1385-98.
- SCHAEFFELER, E., EICHELBAUM, M., BRINKMANN, U., PENDER, A., ASANTE-POKU, S. & SCHWAB, M. 2001. Frequency of C3435T polymorphism of MDR1 gene in African people. *The Lancet* 358: 383-384.
- SCHEFFER, G.L., PIJNENBORG, A.C., SMIT, E.F., MULLER, M., POSTMA, D.S., TIMENS, W., VAN DER VALK, P., DE VRIES, E.G.E. & SCHEPER, R.J. 2002. Multidrug resistance related molecules in human and murine lung. *J Clin Pathol* 55: 332-339.
- SCHIENGOLD, M., SCHWANTES, L., SCHWARTSMANN, G., CHIES, J.A.B. & NARDI, N.B. 2001. Multidrug resistance gene expression during the murine ontogeny. *Mech Ageing Dev* 122: 255-270.
- SCHWAB, M., EICHELBAUM, M. & FROMM, M.F. 2003a. Genetic polymorphisms of the human MDR1 drug transporter. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 43: 285-307.
- SCHWAB, M., SCHAEFFELER, E., MARX, C., FROMM, M.F., KASKAS, B., METZLER, J., STANGE, E., HERFARTH, H., SCHOELMERICH, J., GREGOR, M., WALKER, S., CASCORBI, I., ROOTS, I., BRINKMANN, U., ZANGER, U.M. & EICHELBAUM, M. 2003b. Association between the C3435T MDR1 gene polymorphism and susceptibility for ulcerative colitis. *Gastroenterology* 124: 26-33.
- SHUSTIK, C., DALTON, W. & GROS, P. 1995. P-glycoprotein-mediated multidrug resistance in tumor cells – biochemistry, clinical relevance and modulation. *Mol Aspects Med* 16: 1-18.
- SIDDIQUI, A., KERB, R., WEALE, M.E., BRINKMANN, U., SMITH, A., GOLDSTEIN, D.B. 2003. Association of multidrug resistance in epilepsy with a polymorphism in the drug-transporter gene ABCB1. *N Engl J Med* 348: 1442-1448.
- SIEGMUND, W., LUDWIG, K., GIESSMANN, T., DAZERT, P., SCHROEDER, E., SPERKER, B., WARZOK, R., KROEMER, H.K. & CASCORBI, I. 2002. The effects of the human MDR1 genotype on the expression of duodenal P-glycoprotein and disposition of the probe drug talinolol. *Clin Pharmacol Ther* 72: 572-583.
- SIEGMUND, M., BRINKMANN, U., SCHÄFFELER, E., WEIRICH, G., SCHAWB, M., EICHELBAUM, M., FRITZ, P., BURK, O., DECKER, J., ALKEN, P., ROTHENPIELER, U., KERB, R., HOHHMEYER, S. & BRAUCH, H. 2002. Association of the P-glycoprotein transporter MDR1C3435T polymorphism with the susceptibility to renal epithelial tumors. *J Am Soc Nephrol* 13: 1847-1854.
- TADA, H., TSUCHIYA, N., SATOH, S., KAGAYA, H., LI, Z., SATO, K., MIURA, M., SUZUKI, T., KATO, T. & HABUCHI, T. 2005. Impact of CYP3A5 and MDR1(ABCB1) C3435T polymorphisms on the pharmacokinetics of tacrolimus in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 37: 1730-1732.
- TAN, E.K., DROZDZIK, M., BIALECKA, M., HONCZARENKO, K., KLODOWSKA-DUDA, G., TEO, Y.Y., TANG, K., WONG, L.P., CHONG, S.S., TAN, C., YEW, K., ZHAO, Y. & LEE, C.G. 2004. Analysis of MDR1 haplotypes in Parkinson's disease in a white population. *Neurosci Lett* 372: 240-244.
- TANABE, M., IEIRI, I., NAGATA, N., INOUE, K., ITO, S., KANAMORI, Y., TAKAHASHI, M., KURATA, Y., KIGAWA, J., HIGUCHI, S., TERAKAWA, N., OTSUBO, K. 2001. Expression of P-glycoprotein in human placenta: relation to genetic polymorphism of the multidrug resistance (MDR)-1 gene. *J Pharmacol Exp Ther* 297: 1137-1143.
- THIEBAUT, F., TSURUO, T., HAMADA, H., GOTTESMAN, M.M., PASTAN, I. & WILLINGHAM, M.C. 1987. Cellular localization of the multidrug resistance gene product P-glycoprotein in normal human tissues. *Proc Natl Acad Sci* 84: 7735-7738.
- THORN, M., FINNSTROM, N., LUNDGREN, S., RANE, A. & LOOF, L. 2005. Cytochromes P450 and MDR1 mRNA expression along the human gastrointestinal tract. *Br J Clin Pharmacol* 60: 54-60.
- VAN HELVOORT, A., SMITH, A.J., SPRONG, H., FRITZSCHE, I., SCHINKEL, A.H., BORST, P. & VAN MEER, G. 1996. MDR1 P-glycoprotein is a lipid translocase of broad specificity, while MDR3 P-glycoprotein specifically translocates phosphatidylcholine. *Cell* 87: 507-517.
- VERSTUYFT, C., SCHWAB, M., SCHAEFFELER, E., KERB, R., BRINKMANN, U., JAILLON, P., FUNCK-BRENTANO, C. & BECQUEMONT, L. 2003. Digoxin pharmacokinetics and MDR1 genetic polymorphisms. *Eur J Clin Pharmacol* 58: 809-812.
- VON AHSEN, N., RICHTER, M., GRUPP, C., RINGE, B., OELLERICH, M. & ARMSTRONG, V.W. 2001. No influence of the MDR-1 C3435T polymorphism or a CYP3A4 promoter polymorphism (CYP3A4-V allele) on dose-adjusted Cyclosporin A trough concentrations or rejection incidence in stable renal transplant recipients. *Clin Chem* 47: 1048-1052.
- WANG, D., JOHNSON, A.D., PAPP, A.C., KROETZ, D.L. & SADÉE, W. 2005. Multidrug resistance polypeptide 1 (MDR1, ABCB1) variant 3435>T affects mRNA stability. *Pharmacogenet Genomics* 15: 693-704.
- WATKINS, P.B. 1997. The barrier function of CYP3A4 and P-glycoprotein in the small bowel. *Adv Drug Deliv Rev* 27: 161-170.
- WONG, M., EVANS, S., RIVORY, L.P., HOSKINS, J.M., MANN, G.J., FARLOW, D., CLARKE, C.L., BALLEINE, R.L. & GURNEY, H. 2005. Hepatic technetium Tc 99m-labeled sestamibi elimination rate and ABCB1 (MDR1) genotype as indicators of ABCB1 (P-glycoprotein) activity in patients with cancer. *Clin Pharmacol Ther* 77: 33-42.
- YAMAUCHI, A., IEIRI, I., KATAOKA, Y., TANABE, M., NISHIZAKI, T., OISHI, R., HIGUCHI, S., OTSUBO, K.D. & SUGIMACHI, K. 2002. Neurotoxicity induced by tacrolimus after liver transplantation: relation to genetic polymorphisms of the ABCB1 (MDR1) gene. *Transplantation* 74: 571-572.
- YATES, C.R., ZHANG, W., SONG, P., LI, S., GABER, A.O., KOTB, M., HONAKER, M.R., ALLOWAY, R.R. & MEIBOHM, B. 2003. The Effect of CYP3A5 and MDR1 Polymorphic Expression on Cyclosporine Oral Disposition in Renal Transplant Patients. *J Clin Pharmacol* 43: 555-564.
- ZHENG, H., WEBBER, S., ZEEVI, A., SCHUETZ, E., ZHANG, J., LAMBA, J., BOWMAN, P., BUCKART, G. J. 2002. The MDR1 polymorphisms at exons 21 and 26 predict steroid weaning in pediatric heart transplant patients. *Hum Immunol* 63: 765-770.