

EFLUXNÍ PUMPY A JEJICH VÝZNAM PRO VÝVOJ LÉČIV

P-GLYKOPROTEIN (*permeability glycoprotein* ⇒ P-gp nebo Pgp)

- transmembránový glykosylovaný protein;
- známý též jako MDR1 (protein multilékové rezistence 1), ABCB1 nebo CD243;
- patří mezi transportéry typu ABC (ATP-binding cassette), konkrétně podrodina **B** člen **1** (=ABCB1), které jako zdroj energie pro transport molekul využívají energii makroergních fosfátů (ATP);
- zprostředkává ATP-dependentní transport hydrofobních látek přes extra- a intracelulární membrány a to směrem ven, tzv. **eflux**;
- prakticky se jeho funkce projevuje tak, že z buněk, které ho exprimují a mají ho na své membráně, odstraňuje (vypouští do extracelulárního prostoru) malé lipofilní molekuly, které sdílejí určité strukturní charakteristiky; tyto molekuly jsou obvykle schopné pronikat dovnitř buňky prostou difúzí;
- byl prakticky prvním solidně prozkoumaným mechanismem rezistence některých nádorů vůči celému spektru chemoterapeutik – odtud MDR1;
- kóduje ho gen ABCB1 a je široce distribuován a exprimován po celém těle, protože má spoustu důležitých fyziologických funkcí, zejména chrání citlivé orgány/části těla před nadměrnou koncentrací xenobiotik tím, že je „vyčerpává“ ven z těchto objektů;
- tvoří nepostradatelnou funkční část některých bariér, zejména **HEB (hematoencefalické bariéry)** v buněčných membránách endotelu mozkových kapilár; nachází se však také v GITu (tlusté střevo, lačník), v játrech, pankreatu a v ledvinách;
- reguluje biodostupnost některých léčiv (xenobiotik)
- má širokou substrátovou specifitu:
chemoterapeutika (doxorubicin, docetaxel, vinblastin, sunitinib...),
imunosupresiva (kolchicin, takrolimus...),
glukokortikoidy (dexamethazon), steroidy, peptidy, anti(retro)virotika, kardenolidy (dioxin),
alkaloidy (chinidin, piperin...)
- některé substráty mohou jeho funkci inhibovat (zajímavé je, že u chirálních sloučenin tak působí obvykle oba izoméry /u diastereomerů není situace podrobně prozkoumaná/, tudíž chybí určitá stereoselektivita, např. chinin/chinidin, verapamil (R- i S-), piperin (alkaloid černého pepře), amiodaron, klarithromycin, azithromycin, cyklosporin, dokonce i některé flavonoidy (kvercetin)...

Klinicky relevantní případy

- mnohá chemoterapeutika ztrácejí svůj cytostatický účinek po tom, co nádorové buňky začnou ve zvýšené míře exprimovat gen pro P-gp, což vede lékaře k zvyšování dávek, aby se rezistence alespoň částečně překonala (to ale vede ve zvýšené míře k nežádoucím účinkům); proto jsou ve vývoji selektivní inhibitory P-gp, které by nezasahovali žádný receptor, ani jiný molekulární cíl kromě samotného P-gp;
- opioidní agonista loperamid je periferně působící opioid (antidiaroidikum), protože ho P-gp aktivně vyčerpává z prostoru CNS a tím ho chrání a zabraňuje centrálně zprostředkovaným opioidním účinkům (dechová deprese, euforie, možný vznik závislosti); kdyby se však loperamid užil s potentním inhibitorem P-gp, tak by se mohli manifestovat centrální opioidní účinky;

- novší generace H₁-antihistaminik nemají centrálně tlumivé/sedativní účinky i proto, že jsou aktivně vyčerpávány z prostoru CNS a nemohou se vázat na mozkové H₁-receptory, které vyvolávají centrální útlum; pro zajímavost je možné uvést, že zatím co hydroxyzin /primární alkohol (-CH₂OH)/ není nějak významně P-gp efluxován z CNS, tak cetirizin, který se od hydroxyzinu liší pouze tím, že je to karboxylová kyselina (-COOH), je P-gp efluxován a nemá výrazné sedativní působení. Variabilitou exprese genu pro P-gp u různých lidí možno též vysvětlit, proč některé lidi dokáže i cetirizin sedovat a u některých zas hydroxyzin nepůsobí téměř vůbec sedativně;
- ve veterinární medicíně je podávání širokospektrálního antiparazitika ivermektinu zakázáno u některých ras psů (zejména kolie), které mají vrozenou mutaci v genu pro P-gp (a tím má jejich P-gp pouze omezenou funkci); ivermektin je totiž pomocí P-gp vyčerpáván z CNS a tímto způsobem je CNS obratlovců chráněn před neurotoxicitou ivermektinu, který pak působí pouze na nervový systém ekto-/endoparazitů;

Inhibitory ABCB1 = inhibitory P-glykoproteinu

- většina zástupců končí sufixem – kridar

1. generace inhibitorů P-glykoproteinu:

do této skupiny patří zejména léčiva, která se užívají v jiných indikacích a jejich inhibiční účinek na P-gp byl objeven ve většině případů „náhodou“;

např. **verapamil**, chinidin, niguldipin

2. generace inhibitorů P-glykoproteinu:

do této skupiny radíme zejména léčiva, která vznikla optimalizací struktur 1. generace a jsou charakteristické vyšší specificitou účinku, ovšem pořád můžou ovlivňovat i jiné systémy v těle (mimo P-gp);

např. dexverapamil, valsopodar, dexniguldipin

3. generace inhibitorů P-glykoproteinu:

tato skupina má již vysokou specificitu vůči P-gp a téměř neovlivňuje jiné systémy;

např. elakridar, zosuquidar, laniquidar