

De rol van P-glycoproteïne en andere ABC-transporters in fysiologische en pathologische processen

S. Van der Heyden, K. Chiers, R. Ducatelle

Pathologie, Bacteriologie en Pluimveeziekten, Faculteit Diergeneeskunde, UGent, Salisburylaan 133, B-9820 Merelbeke

Sara.VanderHeyden@UGent.be

SAMENVATTING

P-glycoproteïne is een multidrugresistentie-eiwit dat behoort tot de familie van de ATP-bindingcassette (ABC) transportereiwitten en wordt traditioneel geassocieerd met de resistentie van kankers tegen chemotherapeutica. Tegenwoordig is echter bekend dat deze ABC-eiwitten ook een centrale functie uitoefenen als transportereiwitten tijdens meerdere fysiologische en pathologische processen. Op een ATP-afhankelijke manier staan zij in voor het transmembranair transport van diverse endogene en exogene substraten. Bij de mens zijn er 48 ABC-genen gekend die onderverdeeld worden in zeven subfamilies (ABCA-G). Voor verschillende genen zijn er mutaties beschreven die leiden tot genetische defecten en geassocieerd zijn met pathofysiologische processen, zoals inflammatoire bowel disease, atherosclerose, ziekte van Alzheimer, ziekte van Parkinson, retinadegeneratie, dilatatorische cardiomyopathie, keratinisatiedefecten, hyperbilirubinemie en diabetes mellitus. P-glycoproteïne oefent voornamelijk zijn functie uit ter hoogte van de bloed-weefselbarrières met de bedoeling het weefsel te beschermen tegen schadelijke stoffen. Uit onderzoek in de humane geneeskunde en dierproeven bij muizen blijkt de belangrijke rol die P-glycoproteïne speelt. In de diergeneeskunde is hierover nog maar weinig bekend. Het meest bekende is de mutatie in P-glycoproteïne bij Colliers met ivermectineovergevoeligheid. In dit overzichtsartikel bespreken we de weefeldistributie, de fysiologische functie en de pathologische processen waarbij P-glycoproteïne betrokken is.

INLEIDING

P-glycoproteïne behoort tot de ATP-bindingcassette (ABC) eiwitten, die in de humane geneeskunde uitvoerig worden bestudeerd omwille van hun belangrijke rol als drugexporters in multidrugresistentie (MDR) bij maligne tumoren en in ziekteprocessen, zoals inflammatoire bowel disease (IBD) en de ziekte van Parkinson.

ABC-eiwitten zijn aanwezig in prokaryote en eukaryote cellen. Ze zijn betrokken bij het transport van verschillende endogene en exogene stoffen doorheen de celmembraan. ABC-eiwitten kunnen stoffen zowel uit als in de cel transporteren, hoewel import enkel voorkomt bij bacteriën en archaea. Hierbij spelen ze een belangrijke rol in de resistentie tegen antibiotica (van Veen en Konings, 1998). Recentelijk werd ook aangetoond dat ze een rol spelen in de ontwikkeling van ivermectineresistentie bij *Sarcoptes scabiei* (Mounsey *et al.*, 2006). Bij zeezoogdieren worden de ABC-eiwitten geassocieerd met bescherming tegen de vervuiling van het aquatisch milieu (Doi *et al.*, 2001). Bij herbivoren werden recentelijk effluxtransporters in het maagdarmsstelsel beschreven die mogelijk bijdragen tot de bescherming tegen toxische metaboliëten van planten (Sorensen en Dearing, 2006).

In dit overzichtsartikel bespreken we de (patho)fysiologische rol van P-glycoproteïne bij de mens en bij proefdieren aangevuld met de beperkte veterinaire literatuur die tot nu toe werd gepubliceerd over dit onderwerp. De belangrijke invloed van ABC-transporters op de farmacokinetiek van geneesmiddelen wordt in dit artikel buiten beschouwing gelaten. Het doel van dit overzichtsartikel is dierenartsen bewust te maken van een totaal nieuw onderzoeksveld dat in de toekomst niet enkel ons inzicht kan verbeteren in de pathogenese van vele metabole ziekten maar mogelijk ook kan leiden tot nieuwe therapeutische benaderingen.

DE ABC-TRANSPORTERSUPERFAMILIE

De term eiwitsuperfamilie werd voor het eerst geïntroduceerd door Dayhoff in 1974. Alhoewel deze definitie oorspronkelijk sloeg op een evolutionair verwante groep eiwitten, wordt de term in de literatuur ook gebruikt voor een groep structureel of functioneel verwante eiwitten die niet noodzakelijk een gemeenschappelijke evolutionaire oorsprong hebben. De ATP-bindingcassette (ABC) transportersuperfamilie behoort tot één van de grootste en de best gekende eiwitsuperfamilies. De meeste leden zijn verant-

woordelijk voor het actief transport van zeer diverse stoffen doorheen biologische membranen, waaronder fosfolipiden, ionen, peptiden, steroiden, polysacchariden, aminozuren, organische anionen, galzuren, farmaca en andere xenobiotica. De ABC-eiwitten spelen dan ook een belangrijke rol in de normale detoxificatieprocessen van de gastheer en de bescherming tegen xenobiotische substanties.

ABC-transporters zijn aanwezig in praktisch elke cel van alle levende organismen (van prokaryoten tot zoogdieren) en spelen een centrale rol in de fysiologie van de cel. Er zijn steeds meer indicaties dat ABC-transporters vaak functioneel geassocieerd zijn met onder andere een K^+ , Cl^- of Ca^{2+} -kanalen, of onderling met elkaar, en zo hun functie uitoefenen als membraangeassocieerde multi-unitcomplexen. Bij eukaryoten zijn de ABC-transporters gelokaliseerd in de plasmamembraan, in de membranen van intracellulaire organellen, zoals het golgi-apparaat, het endoplasmatisch reticulum, peroxisomen, multivesiculaire lichaampjes en in mitochondria. Bij de mens worden 48 ABC-genen beschreven die worden onderverdeeld in 7 subfamilies (ABCA – G).

De leden van de ABC-transporter superfamilie vertonen structurele gelijkenissen. Ze zijn samengesteld uit een combinatie van functionele eenheden: een transmembranair domein (TMD), bestaande uit 6 α -helices, en een hooggeconserveerd nucleotidebindend domein (NBD). Dit laatste is opgebouwd uit twee subdomeinen, een glycerinerijke P-lus ook bekend als het Walker A-domein dat ATP bindt en het Walker B-domein dat een interactie vertoont met magnesium. De binding en de daaropvolgende hydrolyse van ATP ter hoogte van NBD voorzien de nodige energie voor het transport van substraten doorheen de membraan. De structuur van ABC-eiwitten wordt complexer van prokaryoten naar zoogdieren door een toenemend aantal functionele domeinen: de eenvoudigste prokaryotische ABC-eiwitten bestaan uit één enkel functioneel domein terwijl sommige eukaryotische ABC-eiwitten meerdere van deze functionele gebieden hebben (Nikaido *et al.*, 1998). Bijkomend is er, uniek voor de ABC-eiwitten, een derde hooggeconserveerde aminozuursequentie gelokaliseerd tussen de Walker A- en B-motieven. Van dit derde motief, ook wel bekend als het ABC-signatuurmotief (of C-motief), is onlangs ontdekt dat het een belangrijke rol speelt in de binding van substraten (Oswald *et al.*, 2006).

P-glycoproteïne/ MDR1 (ABCB1)

P-glycoproteïne (Permeability-glycoprotein of P-gp) behoort tot de subfamilie B en werd voor het eerst beschreven door Juliano en Ling (1976). Deze transporter is het product van het MDR1-gen bij de mens en de *mdr1a* en *mdr1b*-genen bij muizen (Barrand *et al.*, 1992; Johnson *et al.*, 2001). P-gp is voornamelijk bekend uit de oncologie als een resistentiefactor tegen chemotherapeutica, ook bekend als multidrugresistentie of MDR. Hierbij wordt de kankercel resistent tegen meerdere courante farmaca naast de stof waaraan ze initieel werd blootgesteld. P-gp transporteert een grote variëteit van farmaca. De voorkeur gaat uit naar grote organische moleculen die

neutraal of licht basisch zijn, maar P-gp kan ook een acidofiele stof aan. Het is dan ook moeilijk om de gemeenschappelijke kenmerken van alle P-gp-substraten te definiëren. Hydrofobiciteit, planair aromatische ringen en de aanwezigheid van tertiaire aminogroepen begunstigen de interactie met P-gp, maar er werden geen sterk geconserveerde elementen van herkenning teruggevonden (Borst en Oude Elferink, 2002).

P-glycoproteïne heeft een belangrijke effluxfunctie en is ook betrokken in het transport en de regulatie van endogene moleculen, zoals hormonen en fosfolipiden (Wolf en Horwitz, 1992). Verdere fysiologische functies toegeschreven aan P-gp, zijn het transport van cytokinen, de interleukinen en γ -interferon in het bijzonder (Mc Rae *et al.*, 2003), de initiatie van de immuunrespons (Pendse *et al.*, 2003) en de invloed op de proliferatie en differentiatie van hematopoëtische stamcellen (Bunting, 2002).

P-glycoproteïne werd geïdentificeerd bij zoogdieren (mens, muis, rat, primaten, hond) en in uiteenlopende taxa, zoals bacteriën, nematoden, insecten, vissen, vogels en planten (Duddler en Hertig, 1992; Lanning *et al.*, 1996; Davies *et al.*, 1997; Barnes *et al.*, 2001; Doi *et al.*, 2001; Saier en Paulsen, 2001; Buss *et al.*, 2002; Smith en Prichard, 2002; Mikkaichi *et al.*, 2004). Bovendien is de sequentie van P-gp hoog geconserveerd doorheen de verschillende taxa.

Bij de mens worden meer dan 20 genetische polymorfismen beschreven in het MDR1-gen, die leiden tot een veranderde expressie van P-glycoproteïne in welbepaalde weefsels. Deze verandering in P-gp-expressie heeft gevolgen voor de verdeling en efficiëntie van farmaca, maar leidt ook tot het ontstaan van ziekten. In de onderstaande tekst worden de organen besproken waarbij het belang van P-gp reeds duidelijk werd aangetoond.

P-gp in het centraal zenuwstelsel

Een hoge P-gp-expressie werd teruggevonden in de hersenen ter hoogte van de apicale zijde van endotheelcellen die deel uitmaken van de bloed-hersenbarrière. Deze transporter is betrokken bij de penetratie van xenobiotica in de hersenen. Daarom zijn de P-gp-substraatspiegels hoger in de hersenen van P-gp-knock outmuizen (*mdr1a*^{-/-}) dan bij “wild type-muizen” (Shinkel *et al.*, 1994, 1995). Deze P-gp-deficiëntie kan de farmacologische en toxische effecten op de hersenen verklaren. Dubbele knock outmuizen (*mdr1a*^{-/-} and *mdr1b*^{-/-}) zijn immers meer gevoelig voor het sedatief effect van asamidoline en voor de neurotoxiciteit van ivermectine. Zo zou ook de drugresistentie bij epilepsiepatiënten in verband staan met de P-gp-expressie (Kerb *et al.*, 2001) en zijn MDR1-deficiënte Collies, die over een mutant MDR1-allel beschikken, overgevoelig voor ivermectine (Mealey *et al.*, 2002).

De bloedcapillairen van het binnenoor hebben een vergelijkbare structuur en functie met de bloed-hersenbarrière en brengen ook P-gp tot expressie. Zhang *et al.* (2000) hebben aangetoond dat de afwezigheid van P-gp bij *Mdr1a* (-/-)muizen leidt tot een disfunctie van de bloed-binnenoorbarrière waaruit zij besluiten dat P-gp

ook hier bescherming biedt tegen mogelijke ototoxiciteit van farmaca die substraat zijn van P-gp.

Er wordt in de humane geneeskunde gespeculeerd dat een verminderde expressie in de bloed-hersenbarrière zou leiden tot een hoger risico op de ziekte van Parkinson door een verminderde protectie van het centraal zenuwstelsel tegen xenobiotica (Furuno *et al.*, 2002). Vogelgesang *et al.* (2006) onderzochten de relatie tussen P-gp en idiopathische Creutzfeldt-Jakob (CJ). Uit de studie bleek dat CJ, net als de ziekte van Alzheimer, geassocieerd is met een gedaalde expressie van P-gp ter hoogte van de hersenbloedvaten.

P-gp in de testes

Een belangrijke functie van de bloed-testesbarrière is de bescherming van de germinale cellen tegen xenobiotische toxiciteit. De structuur is vergelijkbaar met de bloed-hersenbarrière. De fysicochemische eigenschappen van de bloed-testesbarrière beschermt tegen grote of hydrofiele moleculen. De kleine en lipofiele moleculen zouden het testisweefsel binnendringen door transcellulair transport doorheen celmembranen (Bart *et al.*, 2002). Talrijke kleine of lipofiele cytotoxische stoffen bereiken echter niet dezelfde concentratie in de testes als in andere weefsels. Immunohistochemische studies tonen aan dat P-gp aanwezig is aan de lumenale zijde van de capillaire endotheelcellen van de testes, zoals in de bloed-hersenbarrière (Thiebaut *et al.*, 1987). Experimentele studies met *mdr1a(-)/mdr1b(-)* muizen bevestigen dat effluxpompen, zoals P-glycoproteïne, lage concentraties van xenobiotica handhaven in de testes (Shinkel *et al.*, 1994).

P-gp in het hart

P-gp komt tot expressie aan de lumenale membraan van capillaire endotheelcellen van weefsels die het doel zijn voor aldosterone, zoals het hart, waar het de cellulaire opname van substraten medieert (Parker *et al.*, 2006). Aldosterone speelt een belangrijke rol in de pathofysiologie van meerdere cardiovasculaire aandoeningen, zoals hartfalen en hypertensie. De expressie van transportereiwitten in het hart zou een belangrijke factor kunnen zijn bij de modificatie van de concentratie van bepaalde farmaceutica die substraat zijn voor P-gp (bijvoorbeeld beta-blockers, glycosiden en doxorubicine).

In de normale hartspiercel wordt geen expressie van P-gp waargenomen, maar Lazarowski *et al.* (2005) hebben aangetoond dat P-gp consequent tot expressie komt in de hartspiercel bij varkens met chronisch ischemie. Ook bij overwintering, verdoving en acclimatisatie komt P-gp tot expressie in de hartspiercellen. De klinische betekenis daarvan is nog onduidelijk.

P-gp in de placenta

P-gp bevindt zich aan de maternale zijde van de brushbordermembraan van de trofoblastlaag in de placenta van drachtige muizen en neemt toe in expressie gedurende de dracht (Croop *et al.*, 1989; Usigome *et al.*, 2000). Experi-

mentele studies bevestigen dat P-gp de foetus beschermt tegen xenobiotische substanties door zijn capaciteit om substraten te fixeren en te transporteren. Lankas *et al.* (1998) toonden een hoge incidentie aan van gespleten gehemelten bij jongen van P-gp knock-outmuizen blootgesteld aan avermectine. Meer nog, een gespleten gehemelte was gecorreleerd met P-gp-deletie, met 100% misvorming bij *mdr1a(-/-)* foeti en geen afwijkingen bij *mdr1a(+/-)* foeti terwijl een intermediair voorkomen van een gespleten gehemelte wordt gezien bij heterozygote *mdr1a(-/+)* foeti.

P-gp in de lever

P-gp is gelokaliseerd aan de lumenale zijde van de galgang canaliculi. Een aantal studies ondersteunt de hypothese dat P-gp verantwoordelijk is voor de excretie van stoffen vanuit de bloedbaan naar de gal. Een verminderde expressie van deze hepatobilaire transportsystemen voor galzouten en andere organische anionen zou bijdragen tot ontstekingsgemedeerde cholestase bij de mens (Zollner *et al.*, 2001). Ros *et al.* (2003) onderzochten humane leverspecimen van patiënten met galgangfibrose, chronische hepatitis C-infectie, submassieve celnecrose en een normale lever. Zij vonden een opmerkelijke opregulatie van MDR1 (en ook het multidrugresistentieproteïne 1 (MRP1)) in de hepatocyten bij ernstige leverziekte bij de mens.

P-gp in de nieren

De functie van P-gp in de nieren is onduidelijk. De aanwezigheid in de apicale membraan van de proximale tubuli suggereert een excretorische functie, waarbij substraten uit de bloedbaan in de urine worden gepompt. In sommige gevallen leidt de afwezigheid van P-gp echter tot een verhoogde excretie en zelfs clearance van farmaca, wat de excretorische functie van P-gp tegensprekt (Smit *et al.*, 1998).

P-gp in het maagdarmkanaal

P-gp is aanwezig in de apicale membraan van de colunnaire enterocyten van de dunne en dikke darm. De fysiologische rol van P-gp zou mogelijk ook kunnen beschermen tegen de doorbraak van bacteriële toxinen en voedselpathogenen, zoals *Listeria monocytogenes*, doorheen de darmwand (Neudeck *et al.*, 2004). Deze hypothese wordt ondersteund door het werk van Panwala *et al.* (1998) die aantoonde dat *mdr1a* knock-outmuizen gevoelig zijn voor de ontwikkeling van een ernstige spontane colitis onder specifiek pathogeen-vrije (SPF) omstandigheden, dus tegenover de eigen darmflora. Wanneer deze muizen oraal behandeld worden met antibiotica kan de colitis voorkomen of zelfs genezen worden. De colitis bij deze *mdr1a(-/-)* muizen is morfologisch gelijkaardig aan deze bij humane inflammatoire bowel disease (IBD). Er zijn een gestoorde epitheliale celgroei en leukocyteninfiltratie in de lamina propria van de dikke darm. De exacte reden waarom het ontbreken van P-gp predisponeert

voor colitis is niet bekend, hoewel geweten is dat ziekte bij deze dieren eerder het resultaat is van een epitheeldefect dan van een afwijking van het immuunsysteem. Verder onderzoek naar colitis bij *mdr1a*^{-/-} muizen door Banner *et al.* (2004) en Resta-Lenert *et al.* (2005) bevestigt grotendeels de bevindingen van Panwala *et al.* (1998).

In de diergeneeskunde is idiopathische IBD de meest voorkomende vorm van chronische enteritis bij de hond. Het ontbreken van respons op een hypoallergeen dieet en een prednisolontherapie vormt hierbij een ernstig probleem voor dierenartsen. Allenspach *et al.* (2006) onderzochten de P-gp-expressie in lymfocyten van de lamina propria bij honden met chronische enteropathieën. De studie suggereert dat in darmbiopten de expressie van P-gp in de lymfocyten van de lamina propria een voorspellende waarde heeft voor de behandeling van IBD. Honden met een hoge expressie nog vóór de start van de behandeling zouden niet geholpen kunnen worden met glucocorticoiden en nood hebben aan een meer agressieve therapie met farmaca, zoals azathioprine of cyclosporine in combinatie met steroiden.

Alhoewel het aantal studies over P-gp bij herbivoren minimaal is, wordt ook het voorkomen van P-gp of P-gp-like mechanismen beschreven bij herbivore species, zoals woudratten, door Lanning *et al.* (1996) en Green *et al.* (2004). Het voeder van herbivoren bevat zeer veel toxische metabolieten van planten, waarvan men tot voor kort dacht dat ze enkel werden verwerkt door detoxificatie-enzymen van de lever. Sorensen en Dearing (2006) beschrijven hoe effluxtransporters een kritische rol zouden spelen in de regulatie en absorptie van deze toxische metabolieten met mogelijk een invloed op de voederselectie.

P-gp in de longen

In de longen komt P-gp tot expressie aan de apicale zijde van het trilhaarepitheel en aan de apicale en laterale zijde van de sereuze cellen van de bronchiaalklieren, maar niet in de slijmbekercellen (Lechapt-Zalckman *et al.*, 1997). Deze apicale epitheliale expressie zou kunnen betekenen dat P-gp in de longen een rol speelt in het transport van stoffen vanuit het interstitium naar het lumen. De exacte functie van P-gp in de longen is echter nog steeds niet bekend.

P-gp in lymfocyten

Er is een relatief hoge constitutieve expressie van P-gp in NK-cellen en CD8(+) T-lymfocyten. Deze cellen induceren apoptose van andere cellen door een Fas/Fas ligandsysteem of door het vrijstellen van cytotoxische stoffen, zoals perforinen en granzymen. Wanneer men P-gp remt door het toedienen van anti-P-gp monoklonale antistoffen of inhibitoren is er een reductie van het aantal NK-cellen en van de cytolytische CD8(+) T-cellactiviteit (Treichel *et al.*, 2004; McGrath *et al.*, 2003). Functioneel P-gp zou daardoor een fundamentele rol spelen in de regulatie van geprogrammeerde celdood (Johnstone *et al.*, 2000; Ruefli *et al.*, 2002). P-gp draagt ook bij tot resistentie tegen apoptose geïnduceerd door vele chemotherapeutica,

door fas crosslinking, door binding van TNF- α op de receptor aan het celoppervlakte, of door UV-straling (Johnstone *et al.*, 1999, 2000; Ruefli *et al.*, 2000). De expressie van P-gp in CD4(+) en CD8(+) T-lymfocyten stijgt met de leeftijd, wat wijst op de betrokkenheid van P-gp in de secretie van cytokinen, groeifactoren en cytotoxische moleculen. Aangezien T-cellen bij oudere individuen hyporesponsief zijn en leiden tot een verminderde werking van het immuunsysteem, wordt verondersteld dat P-gp een rol zou kunnen spelen in de immunodeficiëntie bij ouderlingen.

P-gp in neoplastische processen

In verschillende onderzoeken wordt aangetoond dat P-gp vaak tot expressie wordt gebracht in neoplastische processen met vorming van multidrugresistentie. De meeste studies in de diergeneeskunde handelen over de rol van P-gp als een prognostische merker in tumoren, zoals osteosarcoma's, mastocytoma's en vooral lymfoma's (Moore *et al.*, 1995; Bergman *et al.*, 1996; Lee *et al.*, 1996; Ginn 1996, Conrad *et al.* 2001). Over P-glycoproteïne bij de kat bestaat voor zover we weten slechts één enkele studie omtrent een feliene lymfomacellijn (Okai *et al.*, 2000).

BELANG VAN ANDERE ABC-TRANSPORTERS

Naast P-glycoproteïne werden er reeds meerdere andere ABC-transporters geïdentificeerd. Voor sommige van deze eiwitten is hun functie alsook hun rol in pathologische processen gekend. De belangrijkste ABC-transporters in de humane geneeskunde worden weergegeven in Tabel 1, aangevuld met de beperkte diergeneeskundige informatie.

BESLUIT

ABC-transporterproteïnen oefenen zeer gevarieerde functies uit in zowel normale als pathologische omstandigheden. In de humane geneeskunde en in dierproeven bij muizen worden deze eiwitten momenteel intensief onderzocht aangezien ze een centrale rol blijken te spelen in de ontwikkeling van een toenemend aantal ziekten. Bij de huisdieren is nog weinig bekend omtrent de rol van ABC-transporters in ziekteprocessen. Hoe dan ook wordt verwacht dat deze eiwitten betrokken zijn in pathologische processen en een belangrijke doelgroep zullen vormen voor nieuwe behandelingsmethoden van meerdere tot op heden ongeneeslijke of moeilijk behandelbare ziekten bij huisdieren.

LITERATUUR

- Aleksandrov A.A., Aleksandrov L.A., Riordan J.R. (2007). CFTR (ABCC7) is a hydrolyzable- ligand-gated channel. *Pflugers Archiv-European Journal of Physiology* 453, 693-702.
- Allenspach K., Bergman P.J., Sauter S., Gröne A. Doherr M.G., Gaschen F. (2006). P-glycoprotein expression in lamina

Table 1. Lijst van humane ABC-transporters met aanvullingen uit de diergeneeskunde.

ABC-transporter	Fysiologische processen	Referentie	Pathologische processen	Referentie
ABCA1 (ABC1)	transport van cholesterol en fosfolipiden rond: cholesteroluitscheiding in melk	(Luciani <i>et al.</i> , 1994) (Farke <i>et al.</i> , 2006)	atherosclerose tangier disease alzheimer	(Brousseau <i>et al.</i> , 2001) (Brooks-Wilson <i>et al.</i> , 1999) (Kaminski <i>et al.</i> , 2006)
ABCA2 (ABC2)	drugresistentie lipidentransport	(Boonstra <i>et al.</i> , 2004) (Kaminski <i>et al.</i> , 2006)		
ABCA3	surfactantproductie	(Mullugeta <i>et al.</i> , 2002)	afwijkende productie surfactant interstitiële longziekten	(Shulenin <i>et al.</i> , 2004) (Bullard <i>et al.</i> , 2005)
ABCA4 (ABCR)	transport retinylderivaten	(Beharry <i>et al.</i> , 2004)	retinadegeneratie: stargardt disease retinitis pigmentosa en cone-rod dystrofie age-related macular dystrofie	(Allikmets <i>et al.</i> , 1997a,b) (Cremers <i>et al.</i> , 1998) (Rozet <i>et al.</i> , 1998) (Kubo <i>et al.</i> , 2005)
ABCA5	ongekend, vermoedelijke rol in lysosomen vormt gencluster met ABCA6, 8, 9 en 10 zie tekst	(Piehler <i>et al.</i> , 2002)	muis: dilatatorische cardiomyopathie, exoftalmie en schildkliercollaps	
ABCB1 (MDR1/ P-gp)				
ABCB4 (MDR3/ P-gp)	fosfatidyl choline-excretie in gal	(Smit <i>et al.</i> , 1993) (Cole <i>et al.</i> , 1992)	progressieve intrahepatische cholestase	(de Vree <i>et al.</i> , 1998)
ABCC1 (MRP1)	drugresistentie transport organische anionen	(Muller <i>et al.</i> , 1994)	pseudoxanthoma elasticum	(Meloni <i>et al.</i> , 2001)
ABCC2 (MRP2)	drugresistentie	(Taniguchi <i>et al.</i> , 1996)	dubin johnsonsyndroom	(Wada <i>et al.</i> , 1998)
ABCC3 (MRP3)	transport galzuren	(Van Aubel <i>et al.</i> , 1999)	muis: chronische hyperbilirubinemie	(Paulusma <i>et al.</i> , 1996)
ABCC3 (MRP3)	drugresistentie	(Kool <i>et al.</i> , 1997)	onbekend	
ABCC4 (MRP4)	transport galzuren			
ABCC4 (MRP4)	drugresistentie	(Kool <i>et al.</i> , 1997)	onbekend	
ABCC4 (MRP4)	transport cAMP, cGMP	(Jedlitschky <i>et al.</i> , 2000)		
ABCC5 (MRP5)	transport prostaglandinen E1 en E2 drugresistentie	(Reid <i>et al.</i> , 2003)	onbekend	
ABCC5 (MRP5)	transport cAMP, cGMP	(Kool <i>et al.</i> , 1997)	onbekend	
ABCC6 (MRP6)	onbekend			
ABCC7 (CFTR)	chloride-ionkanaal	(Kool <i>et al.</i> , 1999)	pseudoxanthoma elasticum	(Bergen <i>et al.</i> , 2000)
ABCC8 (SUR1)	sulfonylureareceptor	(Aleksandrov <i>et al.</i> , 2007)	cystic fibrosis	(Van der Deen <i>et al.</i> , 2005)
ABCD1	transport langketenige vetzuren	(Bryan <i>et al.</i> , 2007)	niet-insulineafhankelijke diabetes mellitus	(Inoue <i>et al.</i> , 1996)
ABCG1	transport cholesterol	Mosser <i>et al.</i> , 1994)	X-geruleateerde adrenoleukodystrofie	(Mosser <i>et al.</i> , 1994)
ABCG2 (BCRP)	drugresistentie	(Croop <i>et al.</i> , 1994)	onbekend	
ABCG2 (BCRP)	transport cAMP, cGMP	(Allikmets <i>et al.</i> , 1998)	muis: protoporfyrie en dieet afhankelijke fototoxici- teit	(Jonker <i>et al.</i> , 2002)
ABCG5 en 8	transport van sterolen rond: cholesteroluitscheiding in melk	(Salen <i>et al.</i> , 1992) (Vituro <i>et al.</i> , 1992)	rond en schaap: uitscheiding farmaca e.a. in melk sitolsterolemia atherosclerose	(Jonker <i>et al.</i> , 2005) (Salen <i>et al.</i> , 1992) (Berge <i>et al.</i> , 2000)

- propria lymphocytes of duodenal biopsy samples in dogs with chronic idiopathic enteropathies. *Journal of Comparative Pathology* 134, 1-7.
- Allikmets R., Songh N., Sun H., Shroyer N.F., Hutchinson A., Chidambaram A., Gerrard B., Baird L., Stauffer D., Pfeiffer A., Rattner A., Smallwood P., Li Y., Anderson K.L., Lewis R.A., Nathans J., Leppert M., Dean M., Lupski J.R. (1997a). A photoreceptor cell-specific ATP-binding transporter gene (ABCR) is mutated in recessive Stargardt macular dystrophy. *Nature Genetics* 15, 236-246.
- Allikmets R., Shroyer N.F., Singh N., Seddon J.M., Lewis R.A., Bernstein P.S., Pfeiffer A., Zabriskie N.A., Li Y., Hutchinson A., Dean M., Lupski J.R., Leppert M. (1997b). Mutation of the Stargardt disease gene (ABCR) in age-related macular degeneration. *Science* 277, 1805-1807.
- Allikmets R., Schriml L.M., Hutchinson A., Romano-Spica V., Dean M. (1998). A human placenta-specific ATP-binding cassette gene (ABCP) on chromosome 4q22 that is involved in multidrug resistance. *Cancer Research* 58, 5337-5339.
- Banner K.H., Cattaneo C., Le Net J.-L., Popovic A., Collins D., Gale J.D. (2004). Macroscopic, microscopic and biochemical characterisation of spontaneous colitis in a transgenic mouse, deficient in the multiple drug resistance 1a gene. *British Journal of Pharmacology* 143, 590-598.
- Barnes D.M. (2001). Expression of P-glycoprotein in the chicken. *Comparative Biochemistry and Physiology A*, 130, 301-310.
- Barrand M.A., Twentyman P.R. (1992). Differential recognition of *mdr1a* and *mdr1b* gene products in multidrug resistant mouse tumour cell lines by different monoclonal antibodies. *British Journal of Cancer* 65, 239-245.
- Bart J., Groen H.J., van der Graaf W.T., Hollema H., Hendrikse N.H., Vaalberg W., Sleijfer D.T., de Vries E.G. (2002). An oncological view on the blood-testes barrier. *Lancet Oncology* 3, 357-363.
- Beharry S., Zhong M., Molday R.S. (2004). N-retinylidene-phosphatidylethanolamine is the preferred retinoid substrate for the photoreceptor-specific ABC transporter ABCA4 (ABCR). *Journal of Biological Chemistry* 279, 53972-53979.
- Berge K.E., Tian H., Graf G.A., Yu H., Grishin N.V., Schultz J., Kwitoverich P., Shan B., Barnes R., Hobbs H.H. (2000). Accumulation of dietary cholesterol in sitosterolemia caused by mutations in adjacent ABC transporters. *Science* 290, 1771-1775.
- Bergen A.A., Plomp A.S., Schuurman E.J., Terry S., Breuning M., Dauwerse H., Swart J., Kool M., van Soest S., Baas F., ten Brink J.B., de Jong P.T. (2000). Mutations in *ABCC6* cause pseudoxanthoma elsticum. *Nature Genetics* 25, 228-231.
- Bergman P.J., Ogilvie G.K., Powers B.E. (1996). Monoclonal antibody C219 immunohistochemistry against P-glycoprotein: Sequential analysis and predictive ability in dogs with lymphoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 10, 354-359.
- Boonstra R., Timmer-Boscha H., van Echten-Arends J., van der Kolk D.M., van den Berg A., de Jong B., Tew K.D., Poppema S., de Vries E.G. (2004). Mitoxantrone resistance in a small cell lung cancer cell line is associated with *ABCA2* upregulation. *British Journal of Cancer* 90, 2411-2417.
- Borst P., Elferink R.O. (2002). Mammalian ABC transporters in health and disease. *Animal Review of Biochemistry* 71, 537-592.
- Bryan J., Munoz A., Zhang X., Dufer M., Drews G., Krippeit-Drews P., Aquilar-Bryan L. (2007). *ABCC8* and *ABCC9*: ABC transporters that regulate K⁺ channels. *Plugers Archiv-European Journal of Physiology* 453, 703-718.
- Brousseau M.E., Bodzioch E.J., Schaefer A.L., Goldkamp A.L., Kielar D., Probst M., Ordovas J.M., Aslanidis C., Lackner K.J., Bloomfield Rubins H., Collins D., Robins S.J., Wilson P.W., Schmitz G. (2001). Common variants in the gene encoding ATP-binding cassette transporter 1 in men with low HDL cholesterol levels and coronary heart disease. *Atherosclerosis* 154, 607-611.
- Brooks-Wilson A., Marcil M., Clee S.M., Zhang L.H., Roomp K., Van Dam M. (1999). Mutations in *ABCI* in Tangier disease and familial high-density lipoprotein deficiency. *Nature Genetics* 22, 336-345.
- Bullard J.E., Wert S.E., Whitsett J.A., Dean M., Noguee L.M. (2005). *ABCA3* mutations associated with pediatric interstitial lung disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 172, 1026-1031.
- Bunting K.D. (2002). ABC transporters as phenotypic markers and functional regulators of stem cells. *Stem Cells* 20, 11-20.
- Buss D.S., McCafferty A.R., Callaghan A. (2002). Evidence for P-glycoprotein modification of insecticide toxicity in mosquitoes of the *Culex pippiens* complex. *Medical and Veterinary Entomology* 16, 218-222.
- Cole S.P., Bhardwaj G., Gerlach J.H., Mackie J.E., Grant C.E., Almquist K.C., Stewart A.J., Kurz E.U., Duncan A.M., Deeley R.G. (1992). Overexpression of a transporter gene in a multidrug-resistant human lung cancer cell line. *Science (Wash.DC)* 258, 1650-1654.
- Conrad S., Viertelhaus A., Orzechowski A., Hoogstraate J., Gjellan K., Schrenk D., Kauffmann H.-M. (2001). Sequencing and tissue distribution of the canine *MRP2* gene compared with *MRP1* and *MDR1*. *Toxicology* 156, 81-91.
- Cremers F.P., van de Pol D.J., van Driel M., den Hollander A.I., van Haren F.J., Knoers N.V., Tijmes N., Bergen A.A., Rohrschneider K., Blankenagel A., Pinckers A.J., Deutman A.F., Hoyng C.B. (1998). Autosomal recessive retinitis pigmentosa and cone-rod dystrophy caused by splice site mutations in the Stargardt's disease gene *ABCR*. *Human Molecular Genetics* 7, 355-362.
- Croop J.M., Raymond M., Haber D., Devault A., Arceci R.J., Gross P., Housman D.E. (1989). The three mouse multidrug resistance (*mdr*) genes are expressed in a tissue-specific manner in normal mouse tissues. *Molecular and Cellular Biology* 9, 1346-1350.
- Dayhoff M.O., Computer analysis of protein sequences (1974). *Federation Proceedings* 33, 2314-2316.
- Davies T.G., Teodoulou F.L., Hallahan D.L., Forde B.G. (1997). Cloning and characterisation of a novel P-glycoprotein homologue from barley. *Gene* 199, 195-202.
- de Vree J.M.L., Jacquemin E., Sturm E., Cresteil D., Bosma P.J., Aten J., Deleuze J.-F., Desrochers M., Burdelski M., Bernard O., Elferink R.P.J.O., Hachouel M. (1998). Mutations in the *MDR3* gene cause progressive familiale intrahepatic cholestasis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 95, 282-287.
- Doi A.M., Holmes E., Kleinow K.M. (2001). P-glycoprotein in the catfish intestine: inducibility by xenobiotics and functional properties. *Aquatic Toxicology* 55, 157-170.
- Dudler R., Hertig C. (1992). Structure of an *mdr*-like gene from *Arabidopsis thaliana*. *The Journal of Biological Chemistry* 267, 5882-5888.
- Farke C., Viturro E., Meyer H.H.D., Albrecht C. (2006). Identification of the bovine cholesterol efflux regulatory protein *ABCA1* and its expression in various tissues. *Journal of Animal Science* 84 (11), 2887-2894.
- Furuno T., Landi M.T., Ceroni E., Caporaso N., Bernucci I., Nappi G., Martignoni E., Schaeffeler E., Eichelbaum M.,

- Schwab M., Zanger U. (2002). Expression of the blood-brain barrier component P-glycoprotein (MDR1) in relation to Parkinson's disease. *Pharmacogenetics* 12, 529-534.
- Ginn P.E. (1996). Immunohistochemical detection of P-glycoprotein in formalin-fixed and paraffin-embedded normal and neoplastic canine tissues. *Veterinary Pathology* 33, 533-541.
- Green A.K., Haley S., Dearing M.D., Barnes D.M., Karasov W.H. (2004). Intestinal capacity of P-glycoprotein is higher in the juniper specialist, *Neotoma Stephensi*, than the sympatric generalist, *Neotoma albigula*. *Comparative Biochemistry and Physiology* 139, 325-333.
- Imai Y., Nakane M., Kage K., Tsukahara S., Ishikawa E., Tsuro 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. *Molecular Cancer Therapeutics* 1, 611-616.
- Inoue H., Ferrer J., Welling C.M., Elbein S.C., Hoffman M. (1996). Sequence variants in the sulfonylurea receptor (SUR) gene are associated with NIDDM in Caucasians. *Diabetes* 45, 825-831.
- Ji L., Han X., Wang H. (1998). Sulfonylurea receptor gene polymorphism is associated with non-insulin dependent diabetes mellitus in Chinese population. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 78, 774-775.
- Jedlitschky G., Burchell B., Keppler D. (2000). The multidrug resistance protein 5 functions as an ATP-dependent export pump for cyclic nucleotides. *Journal of Biological Chemistry* 275, 30069-30074.
- Johnson D.R., Finch R.A., Ling Z.P., Zeiss A.C., Sartorelli A.C. (2001). The pharmacological phenotype of combined multidrug-resistance *mdr1a/b-* and *mrp*-deficient mice. *Cancer Research* 61, 1469-1476.
- Johnstone R.W., Cretney E., Smyth M.J. (1999). P-glycoprotein protects leukaemia cells against caspase-dependent, but not caspase-independent, cell death. *Blood* 93, 1075-1085.
- Johnstone R.W., Ruefli A.A., Tainton K.M., Smyth M.J. (2000). A role for P-glycoprotein in regulating cell death. *Leukemia & Lymphoma* 38, 1-11.
- Jonker J.W., Buitelaar M., Wagenaar E., van der Valk M.A., Scheffer G.L., Scheper R.J., Plosch T., Elferink R.P.J.O., Rosing H., Beijnen J.H., Schinkel A.H. (2002). *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99, 15649-15654.
- Juliano R.L., Ling V. (1976). A surface glycoprotein modulating drug permeability in Chinese hamster ovary cell mutants. *Biochimica et Biophysica Acta* 455, 152-162.
- Kaminski W.E., Piehler A., Wenzel J.J. (2006). ABC A-subfamily transporters: Structure, function and disease. *Biochimica et Biophysica Acta* 1762, 510-524.
- Kerb R., Hoffmeyer S., Brinkman U. (2001). ABC drug transporters: hereditary polymorphisms and pharmacological impact in MDR1, MRP1 and MRP2. *Pharmacogenomics* 2, 51-64.
- Kool M., de Haas M., Scheffer G.L., Scheper R.J., Van Eijk M.J.T. (1997). Analysis of expression of cMOAT (MRP2), MRP3, MRP4, and MRP5, homologues of the multidrug resistance-associated protein gene (MRP1), in human cancer cell lines. *Cancer Research* 57, 3537-3547.
- Kool M., van der Linden M., de Haas M. (1999). Expression of human MRP6, a homologue of the multidrug resistance protein gene MRP1, in tissues and cancer cells. *Cancer Research* 59, 175-182.
- Kubo Y., Sekiya S., Ohigashi M., Takenaka C., Tamura K., Nada S., Nishi T., Yamamoto A., Yamaguchi A. (2005). ABCA5 resides in lysosomes, and ABCA5 knockout mice develop lysosomal disease-like symptoms. *Molecular and Cellular Biology* 25, 4138-4149.
- Langmann T., Keucken J., Reil M., Liebisch G., Luciani M.-F., Chimini G., Kaminski W.E., Schmitz G. (1999). Molecular cloning of the human ATP-binding cassette transporter 1 (hABC1): Evidence for sterol-dependent regulation in macrophages. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 257, 29-33.
- Lankas G.R., Wise L.D., Cartwright M.E., Pippert T., Umbenhauer D.R. (1998). Placental P-glycoprotein deficiency enhances susceptibility to chemically induced birth defects in mice. *Reproductive Toxicology* 12, 457-463.
- Lanning C.L., Fine R.L., Corcoran J.J., Ayad H.M., Rose R.L., Abou-Donia M.B. (1996). Tobacco budworm P-glycoprotein: biochemical characterization and its involvement in pesticide resistance. *Biochimica et Biophysica Acta* 1291, 155-162.
- Lazarowski A.J., Garcia Rivello H.J., Vera Janavel G.L., Cuni-berti L.A., Cabeza Meckert P.M., Yannarelli G.G., Mele A., Crottogini A.J., Laguens R.P. (2005). Cardiomyocytes of chronically ischemic pig hearts express the MDR-1 gene-encoded P-glycoprotein. *Journal of Histochemistry and Cytochemistry* 5, 845-850.
- Lechapt-Zalckman E., Hurbain I., Lacave R., Commo F., Urban T., Antoine M., Milleron B., Bernaudin J.F. (1997). MDR1-Pgp 170 expression in human bronchus. *The European Respiratory Journal* 10, 1837-1843.
- Lee J.J., Hughes C.S., Fine R.L., Page R.L. (1996). P-glycoprotein expression in canine lymphoma: a relevant, intermediate model of multidrug resistance. *Cancer* 77, 1892-1898.
- Luciani M.F., Denizot F., Savary S., Mattei M.G., Chimini G. (1994). Cloning of two novel ABC transporters mapping on human chromosome 9. *Genomics* 21, 150-159.
- McGrath M.S., Rosenblum M.G., Philips M.R., Scheinberg D.A. (2003). Immunotoxin resistance in multidrug resistant cells. *Cancer Research* 63, 72-79.
- Mc Rae M.P., Brouwer K.L., Kashuba A.D. (2003). Cytokine regulation of P-glycoprotein. *Drug Metabolism Reviews* 35, 19-33.
- Mealey K.L., Bentjen S.A., Waitnig D.K. (2002). Frequency of the mutant MDR1 allele associated with ivermectine sensitivity in a sample population of collies from the northwestern United States. *American Journal of Veterinary Research* 63, 479-481.
- Meloni I., Rubegni P., De Aloe G., Bruttini M., Piangiani E., Cusano R., Seri M., Mondillo S., Frederico A., Bardelli A.M., Andreassi L., Fimiani M., Renieri A. (2001). Pseudoxanthoma elasticum: point mutations in the ABCC6 gene and a large deletion including also ABCC1 and MYH11. *Human Mutation* 18, 85-90.
- Mikkaichi T., Suzuki T., Onogawa T., Tanemoto M., Mizutamari H., Okada M., Chaki T., Masuda S., Tokui T., Eto N., Abe M., Satoh F., Unno M., Hshinuma T., Inui K., Ito S., Goto J., Abe T. (2004). Isolation and characterization of a digoxin transporter and its rat homologue expressed in the kidney. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 101, 3569-3574.
- Moore A.S., Leveillii C.R., Reimann K.A., Shu H., Arias I.M. (1995). The expression of P-glycoprotein in canine lymphoma and its association with multidrug resistance. *Cancer Investigation* 13, 475-479.
- Mosser J., Lutz Y., Stoeckel M.E., Sarde C.O., Kretz C. (1994). The gene responsible for adrenoleukodystrophy encodes a peroxisomal membrane protein. *Human Molecular Genetics* 3, 265-271.

- Mounsey K.E., Holt D.C., McCarthy J., Walton S.F. (2006). Identification of ABC transporters in *Sarcoptes scabiei*. *Parasitology* 132, 883-892.
- Muller M., Meijer C., Zaman G.J., Borst P., Scheper R.J., Mulder N.H., de Vries E.G., Jansen P.L. (1994). Overexpression of the gene encoding the multidrug resistance-associated protein results in increased ATP-dependent glutathione S-conjugate transport. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 91, 13033-13037.
- Mulugeta S., Gray J.M., Notarfrancesco K.L., Gonzales L.W., Koval M., Feinstein S.I., Ballard P.L., Fisher A.B., Shuman H. (2002). Identification of LBM180, a lamellar body limiting membrane protein of alveolar type II cells, as the ABC transporter ABCA3. *Journal of Biological Chemistry* 277, 22147-22155.
- Neudeck B.L., Loeb J.M., Faith N.G., Czuprynski C.J. (2004). Intestinal P glycoprotein acts as a natural defence mechanism against *Listeria monocytogenes*. *Infection and Immunity* 72, 3849-3854.
- Nikaido H., Hall J.A. (1998). Overview of bacterial ABC transporters. *Methods in Enzymology* 292, 3-20.
- Okai Y., Nakamura N., Matsushiro H., Kato H., Setoguchi A., Yazawa M., Okuda M., Watari T., Hasegawa A., Tsujimoto H. (2000). Molecular analysis of multidrug resistance in feline lymphoma cells. *American Journal of Veterinary Research* 61, 1122-1127.
- Oswald C., Holland I.B., Schmitt L. (2006). The motor domains of ABC-transporters. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* 372, 385-399.
- 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. *The Journal of Immunology* 161, 5733-5744.
- Parker R.B., Yates C.R., Weber K.T. (2006). P-glycoprotein modulates aldosterone plasma disposition and tissue uptake. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 47, 55-59.
- Paulusma C.C., Bosma P.J., Zaman G.J., Bakker C.T., Otter M., Scheffer G.L., Scheper R.J., Borst P., Elferink R.P.O. (1996). Congenital jaundice in rats with a mutation in a multidrug resistance-associated protein gene. *Science (Wash. DC)* 271, 1126-1128.
- Pendse S., Sayeger M.H., Frank M.H. (2003). P-glycoprotein - a novel therapeutic target for immunomodulation in clinical transplantation and autoimmunity? *Current Drug Targets* 4, 469-476.
- Piehler A., Kaminski W.E., Wenzel J.J., Langmann T., Schmitz G. (2002). Molecular structure of a novel cholesterol-responsive A subclass ABC transporter, ABCA9. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 295, 408-416.
- Reid G., Wielinga P., Zelcer N., van der Heijden I., Kuil A., de Haas M., Wijnholds J., Borst P. (2003). The human multidrug resistance protein MRP4 functions as a prostaglandin efflux transporter and is inhibited by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 100 (16), 9244-9249.
- Resta-Lennert S., Smitham J., Barrett K.E. (2005). Epithelial dysfunction associated with the development of colitis in conventionally housed *mdr1a*^{-/-} mice. *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology* 289, G153-G162.
- Ros J.E., Libbrecht L., Geuken M., Jansen P.L.M., Roskams T.A.D. (2003). High expression of MDR1, MRP1, and MRP3 in the hepatic progenitor cell compartment and hepatocytes in severe human liver disease. *Journal of Pathology* 200, 553-560.
- Rozet J.M., Gerber S., Souied E., Perrault I., Chatelin S., Ghazi I., Leowski J., Dufier J.L., Munnich A., Kaplan J. (1998). Spectrum of ABCR gene mutations in autosomal recessive macular dystrophies. *European Journal of Human Genetics* 6, 291-295.
- Ruefli A.A., Smyth M.J., Johnstone R.W. (2000). HMBA induces activation of a caspase-independent cell death pathway to overcome P-glycoprotein-mediated multidrug resistance. *Blood* 95, 2378-2385.
- Ruefli A.A., Tainton K.M., Darcy P.K., Smyth M.J., Johnstone R.W. (2002). P-glycoprotein inhibits caspase-8 activation but not formation of the death inducing signal complex (disc) following Fas ligation. *Cell Death and Differentiation* 9, 1266-1272.
- Saier M.H.J., Paulsen I.T. (2001) Phylogeny of multidrug transporters. *Seminars in Cell and Development Biology* 12, 205-213.
- Salen G., Shefer S., Nguyen L., Ness G.C., Tint, G.S., Shore V. (1992). Sitosterolemia. *Journal of Lipid Research* 36, 1763-73.
- Scheffer G.L., Kool M., de Haas M., de Vree J.M.L., Pijnenborg A.C.L.M., Bosman D.K., Elferink R.P.J.O., van der Valk P., Borst P., Scheper R.J. (2002a). Tissue distribution and induction of human multidrug resistant protein 3. *Laboratory Investigation* 82, 193-201.
- Scheffer G.L., Hu X., Pijnenborg A.C.L.M., Wijnholds J., Bergen A.A.B., Scheper R.J. (2002b). MRP6 (ABCC6) detection in normal human tissue and tumors. *Laboratory Investigation* 82, 515-518.
- Shinkel A.H., Smit J.J., van Tellingen O., Beijnen J.H., Wagenaar E., van Deemter L., Mol C.A. van der Valk E.C., Robanus-Maandag E.C. te Tiele H.P. (1994). Disruption of the mouse MDR1a P-glycoprotein gene leads to a deficiency in the blood brain barrier and to increased sensitivity to drugs. *Cell* 77, 491-502.
- Shinkel A.H., Wagenaar E., van Deemter L., Mol C.A.A.M., Borst P. (1995). Absence of the *mdr1a* P-glycoprotein in mice affects tissue distribution and pharmacokinetics of dexamethasone, digoxin, and cyclosporin A. *The Journal of Clinical Investigation* 96, 1698-1705.
- Shulenin S., Noguee L.M., Annilo T., Wert S.E., Whitsett J.A., Dean M. (2004). ABCA3 gene mutations in newborns with fatal surfactant deficiency. *The New England Journal of Medicine* 350, 1296-1303.
- Singaraja R.R., Fievet C., Castro G., James E.R., Hennuyer N., Vlee S.M., Bissada N., Choy J.C., Fruchart J.-C., McManus B.M., Staels B., Hayden M.R. (2002). Increased ABCA1 activity protects against atherosclerosis. *The Journal of Clinical Investigation* 110, 35-42.
- Smith J.J.M., Schinkel A.H., Oude Elferink R.P.J., Groen A.K., Wagenaar E. (1993). Homozygous disruption of the murine MDR2 P-glycoprotein gene leads to a complete absence of phospholipid from bile and to liver-disease. *Cell* 75, 451-502.
- Smit J.W., Schinkel A.H., Weert B., Meijer D.K.F. (1998). Hepatobiliary and intestinal clearance of amphiphilic cationic drugs in mice in which both *mdr1a* and *mdr1b* genes have been disrupted. *British Journal of Pharmacology* 124, 416-424.
- Smith J.M., Prichard R.K. (2002). Localization of P-glycoprotein mRNA in the tissues of *Haemonchus contortus* adult worms and its relative abundance in drug-selected and susceptible strains. *The Journal of Parasitology* 88, 612-620.
- Sorensen J.S., Dearing M.D. (2006). Efflux transporters as a novel herbivore counter mechanism to plant chemical defences. *Journal of Chemical Ecology* 32, 1181-1196.
- Soroka C.J., Lee J.M., Azzaroli F., Boyer J.L. (2001). Cellular localization and up-regulation of multidrug resistance-associated

- ated protein 3 in hepatocytes and cholangiocytes during obstructive cholestasis in rat liver. *Hepatology* 33, 783-791.
- Taniguchi K., Wada M., Kohno K. (1996). A human canalicular multispecific organic anion transporter (cMOAT) gene is overexpressed in cisplatin-resistant human cancer cells with decreased drug accumulation. *Cancer Research* 56, 4124-4129.
- 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. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 84, 7735-7738.
- Treichel R.S., Bunuan M., Hahn N., Wee K. (2004). Altered conjugate formation and altered apoptosis of multidrug-resistant human leukemia cell line affects susceptibility to killing by activated natural killer cells. *International Journal of Cancer* 108, 78-85.
- Usigome F., Takanaga H., Matsuo H., Yanai S., Tsukimori K., Nakano H., Uchiumi T., Nakamura T., Kuwano M., Ohtani H., Sawada Y. (2000). Human placental transport of vinblastine, vincristine, digoxin, and progesterone: contribution of P-glycoprotein. *European Journal of Pharmacology* 408, 1-10.
- Van Aubel R.A., Koenderink J.B., Peters J.G., Van Os C.H., Russel F.G. (1999). Mechanisms and interaction of vinblastine and reduced glutathione transport in membrane vesicles by the rabbit multidrug resistance protein Mrp2 expressed in insect cells. *Molecular Pharmacology* 56, 714-719.
- van der Deen M., de Vries E.G.E., Timens W., Scheper R.J., Timmer-Bosscha H., Postma D.S. (2005). ATP-binding cassette (ABC) transporters in normal and pathological lung. *Respiratory Research* 6, 59.
- van Veen H.W., Konings W.N. (1998). The ABC family of multidrug transporters in microorganisms. *Biochimica et Biophysica Acta* 1365, 31-36.
- Vituro E., Farke C., Meyer H.H.D., Albrecht C. (2006). Identification, sequence analysis and mRNA tissue distribution of the bovine sterol transporters ABCG5 and ABCG8. *Journal of Dairy Science* 89, 553-561.
- Vogelgesang S., Glatzel M., Walker L.C., Kroemer H.K., Aguzzi A., Warzok R.W. (2006). Cerebrovascular P-glycoprotein expression is decreased in Creutzfeldt-Jakob disease. *Acta Neuropathologica* 111 (5), 436-443.
- Wada M., Toh S., Taniguchi K., Nakamura T., Uchiumi T., Kohno K., Yoshida I., Kimura A., Sakisaka S., Adachi Y., Kuwano M. (1998). Mutations in the canalicular multispecific organic anion transporter (cMOAT) gene, a novel ABC transporter, in patients with hyperbilirubinemia II/Dubin-Johnson syndrome. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 253, 454-457.
- Wolf D.C., Horwitz S.B. (1992). P-glycoprotein transports cortisone and is photoaffinity-labeled by the steroid. *International Journal of Cancer* 52, 141-146.
- Zhang ZJ, Saito T., Kimura Y., Sugumoto C., Ohtsubo T., Saito H. (2000). Disruption of mdr1a p-glycoprotein gene results in dysfunction of blood-inner ear barrier in mice. *Brain Research* 3, 116-126.
- Zollner G., Fickert P., Zenz R., Fuchsbichler A., Stumptner C., Kenner L., Ferenci P., Stauber R.E., Krejs G.J., Denk H., Zatloukal K., Trauner M. (2001). Hepatobiliary transporter expression in percutaneous liver biopsies of patients with cholestatic liver disease. *Hepatology* 33, 633-646.