



Sveučilište u Zagrebu

PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET
Kemijski odsjek

ABC transporteri u multirezistentnim tumorima

Sajid, A., Rahman, H., & Ambudkar, S. V. (2023). Advances in the structure, mechanism and targeting of chemoresistance-linked ABC transporters. *Nature Reviews Cancer*, 23(11), 762–779

Mateo Celinić, mag. pharm.
Kemijski seminar 1

Doktorski studij Kemija, smjer: Biokemija

Zagreb, 2025.

SADRŽAJ:

1. **Multirezistentni tumori**

1.1. Mehanizmi rezistencije

2. **ABC transporteri**

2.1. Struktura

2.2. Mehanizam

2.3. Polispecifičnost

2.4. Klinički značaj

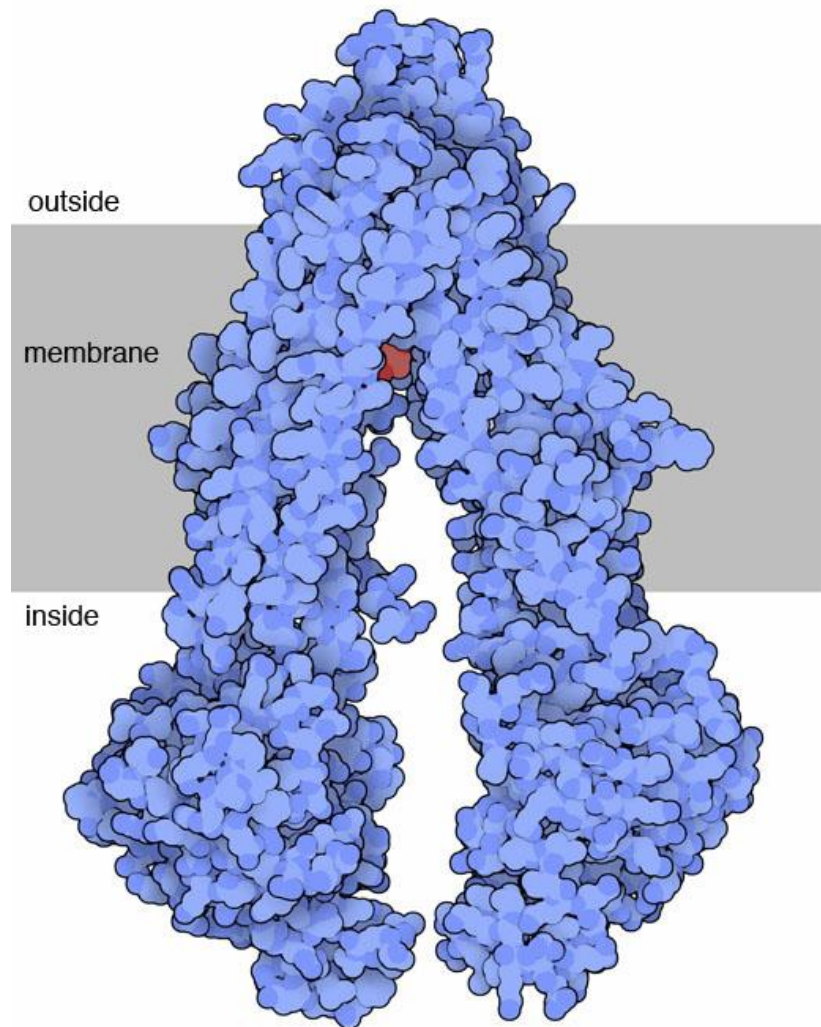
3. Eksperimentalni principi

Multirezistentni tumori (MDR)

- MDR je jedan od najvećih izazova u liječenju karcinoma
- Tumorske stanice postaju otporne na više različitih lijekova
- Posljedice: slabiji terapijski odgovor, češći recidivi, lošija prognoza

Mehanizmi rezistencije

Mehanizam	Opis
1. Izbacivanje lijeka (efluks)	ABC transporteri (npr. ABCB1, ABCG2, ABCC1) izbacuju lijekove iz stanice, smanjujući njihovu intracelularnu koncentraciju.
2. Smanjen unos lijeka	Promjene u transportnim proteinima smanjuju unos lijekova u stanicama.
3. Promjene ciljnih molekula	Mutacije u metama lijekova smanjuju njihovu učinkovitost (npr. mutacije u kinaznim domenama onkoproteina).
4. Inaktivacija lijeka (enzimi CYP450)	Pojačana aktivnost enzima (npr. CYP3A4) dovodi do razgradnje i smanjene učinkovitosti antitumorskih lijekova.
5. Zarobljavanje u lizosomima	Lijekovi se 'zarobe' u organelama poput lizosoma, što ih čini nedostupnima za djelovanje na cilj.
6. Pojačan popravak DNA	Tumorske stanice aktiviraju mehanizme popravka oštećene DNA, neutralizirajući citotoksično djelovanje lijekova.
7. Genetske i epigenetske promjene	Mutacije, metilacija DNA, mikroRNA i drugi epigenetski mehanizmi mijenjaju ekspresiju gena otpornosti.
8. Blokirana apoptoza	Aktivacija antiapoptotskih gena (npr. BCL2) sprječava staničnu smrt unatoč oštećenjima izazvanima lijekovima.
9. Tumorski mikrookoliš	Stanice mikrookoliša (fibroblasti, imunološke stanice) štite tumor i potiču otpornost preko signala i citokina.



ABC transporteri

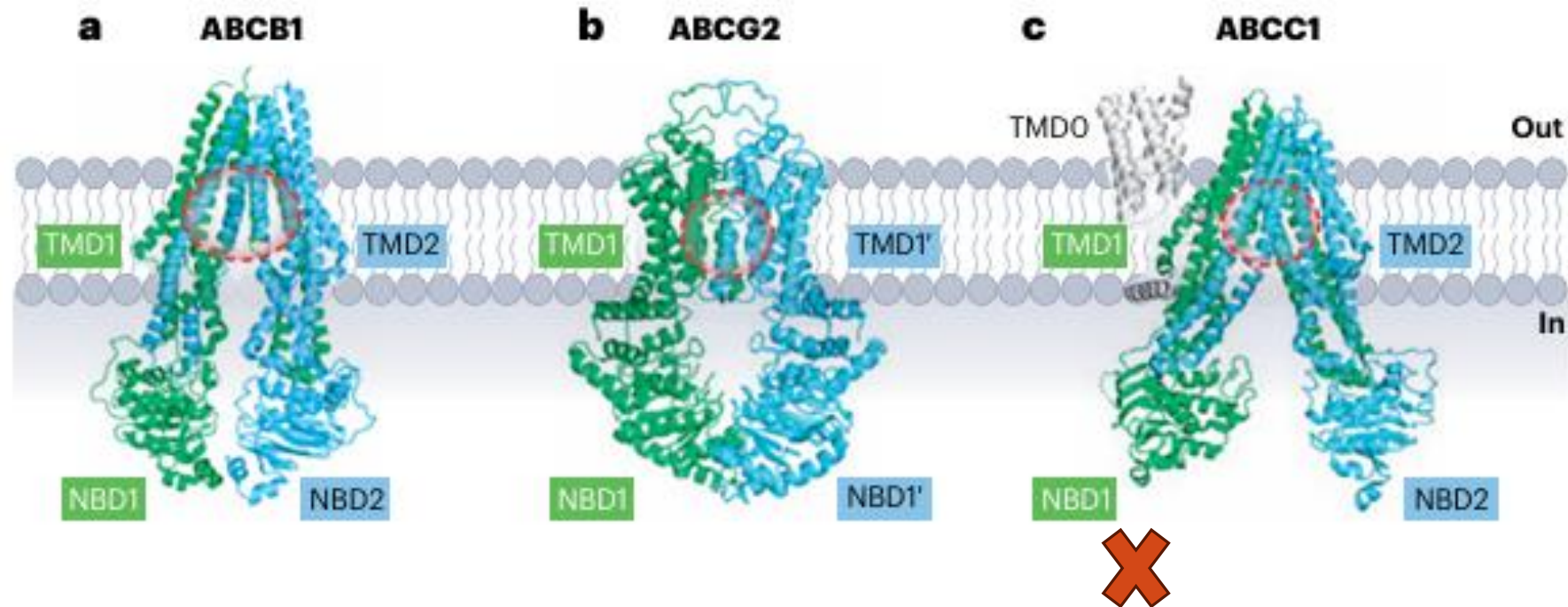
➤ **ATP-vezani kasetni transporteri:**

❑ ABCB1 (P-glikoprotein)

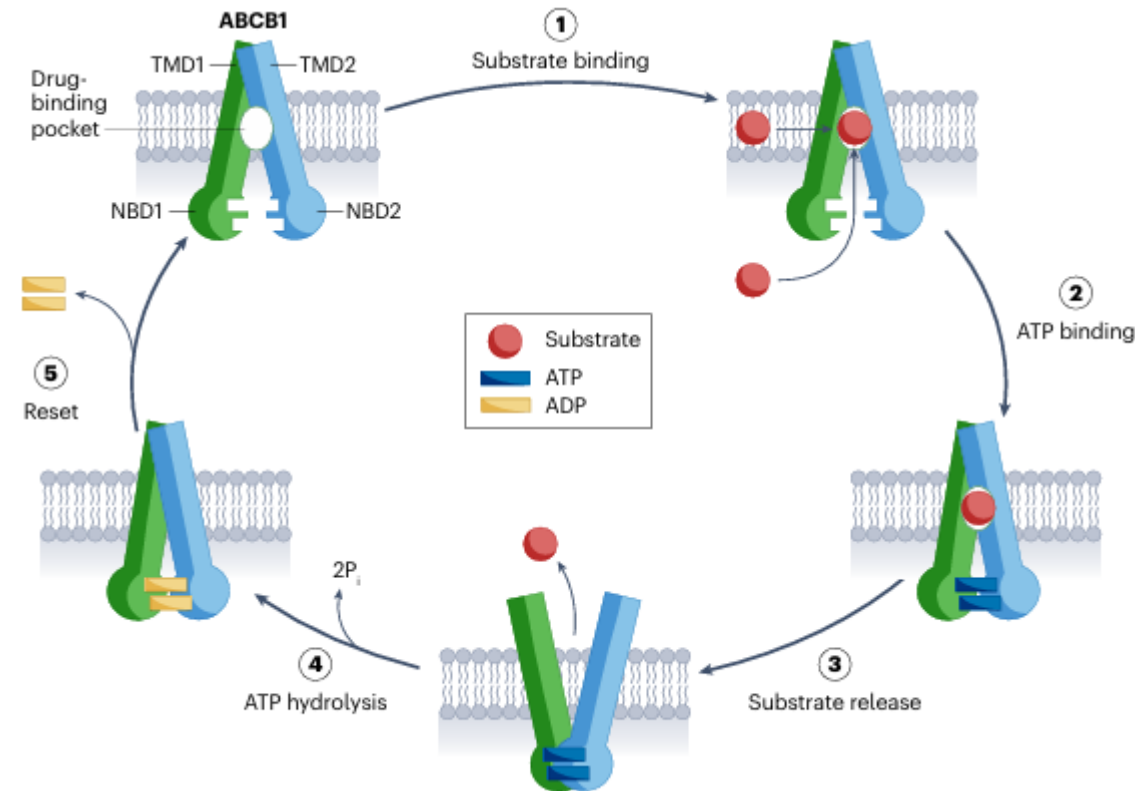
❑ ABCC1 (MRP1)

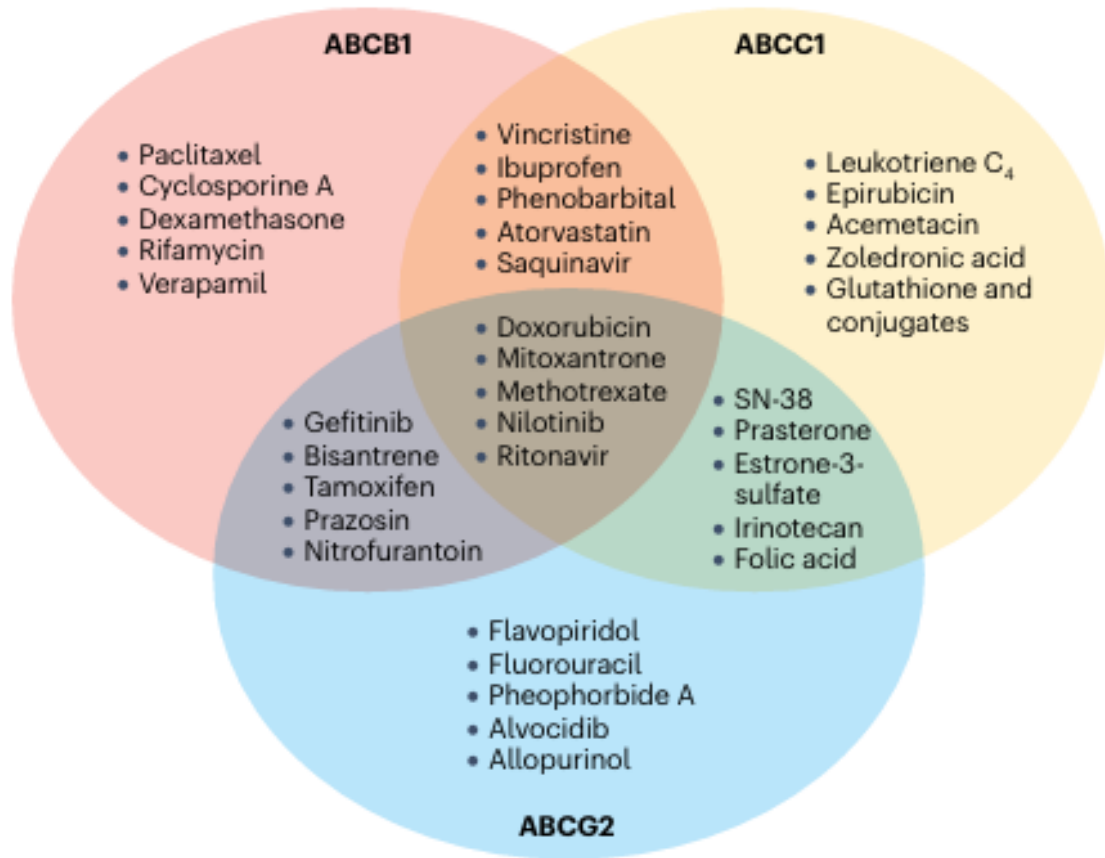
❑ ABCG2(BCRP)

Struktura:



Mehanizam:



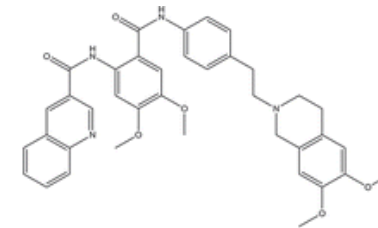


Polispecifičnost:

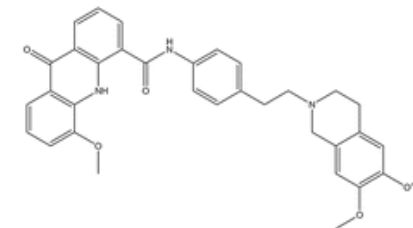
- Izbacivanje kemijski potpuno različitih lijekova
- Jedan lijek supstrat više ABC transportera
- Veliko i fleksibilno vezno mjesto
- Razvoj lijekova?

Klinički značaj

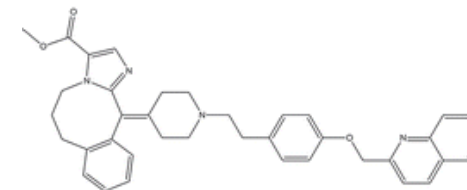
- ABC transporteri postali su važni terapijski ciljevi zbog uloge u kemorezistenciji.
- 1. generacija inhibitora (verapamil, ciklosporin A) pokazala učinkovitost u staničnim kulturama, ali ne i u kliničkim ispitivanjima zbog toksičnosti i niske selektivnosti.
- 2. generacija (valspodar, birikodar) bila je snažnija, ali uz značajne farmakokinetičke interakcije i toksičnost.
- 3. generacija (tariquidar, zosuquidar) visoko specifična, ali bez jasnog kliničkog učinka u fazi III kliničkih ispitivanja.



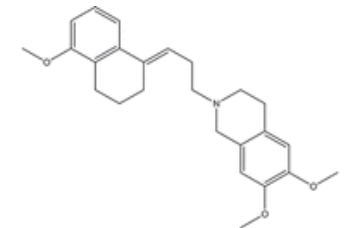
Tariquidar



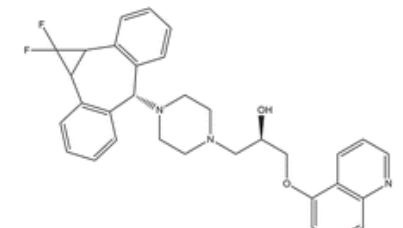
Elacridar



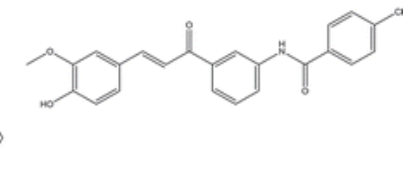
Laniquidar



MC18



Zosuquidar



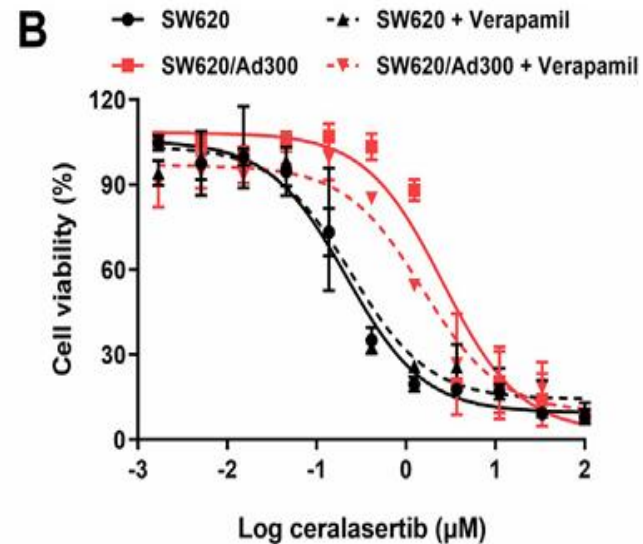
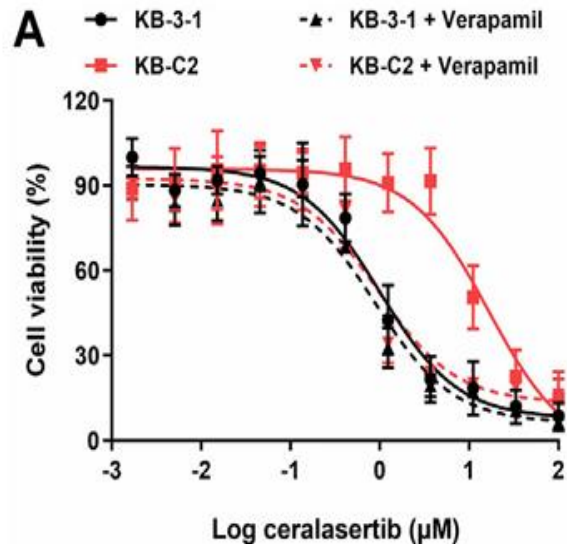
C-4 Calbiochem

Eksperimentalni principi:

Stanične linije: 'P-gp visokoeksprimirajuće' i 'normalne'

Tretman citostatikom
+
Inhibitor P-gp

MTT test vijabilnosti



'normalne'
'P-gp visokoeksprimirajuće'

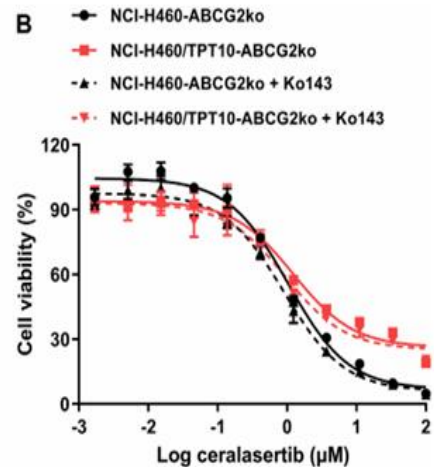
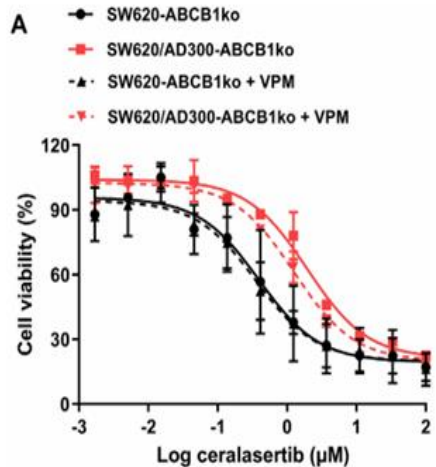
Eksperimentalni principi:

Stanične linije: 'P-gp visokoeksprimirajuće' i 'BCRP visokoeksprimirajuće'

Knock out gena *ABCB1* i *ABCG2*

Tretman citostatikom

MTT test vijabilnosti



'P-gp visokoeksprimirajuće'
'BCRP visokoeksprimirajuće'

HVALA NA PAŽNJI!