



Sveučilište u Zagrebu
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET
Kemijski odsjek

Mateo Celinić

Uloga ABC transportera u multirezistentnim karcinomima

Kemijski seminar I

Poslijediplomski sveučilišni studij Kemija

Izrađeno prema:

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

Zagreb, 2025.

Sadržaj:

§ 1. UVOD	2
§ 2. PRIKAZ ODABRANE TEME	3
2.1. Struktura ABC transportera	3
2.2. Strukturne značajke i vezanje supstrata	4
2.3. Specifičnost	4
2.4. Mehanizam efluksa lijeka	6
2.5. Utjecaj na učinkovitost kemoterapije	8
2.6. Klinička modulacije ABC transportera	9
2.7. Izazovi i buduće perspektive	10
§ 3. ZAKLJUČAK	11
§ 4. LITERATURA	12

§ 1. UVOD

Učinkovitost kemoterapije ozbiljno je narušena razvojem višestruke otpornosti na lijekove (MDR) u stanicama raka. MDR može nastati kroz različite mehanizme – uključujući povećano izbacivanje lijekova, promijenjene ciljeve lijekova, poboljšani metabolizam lijekova i pojačane mehanizme popravka DNK – koji zajedno omogućuju stanicama raka da prežive različite kemoterapijske napade. Među ovim mehanizmima, povećano izbacivanje lijekova putem ATP-vezanih kasetnih (ABC) transportera na membrani stanica jedan je od glavnih uzroka MDR-a. Zapravo, najbolje proučeni MDR-povezani transporteri kod ljudi su ABCB1, ABCG2 i ABCC1, čija prekomjerna ekspresija omogućuje stanicama raka izbacivanje širokog spektra antitumorskih lijekova [1].

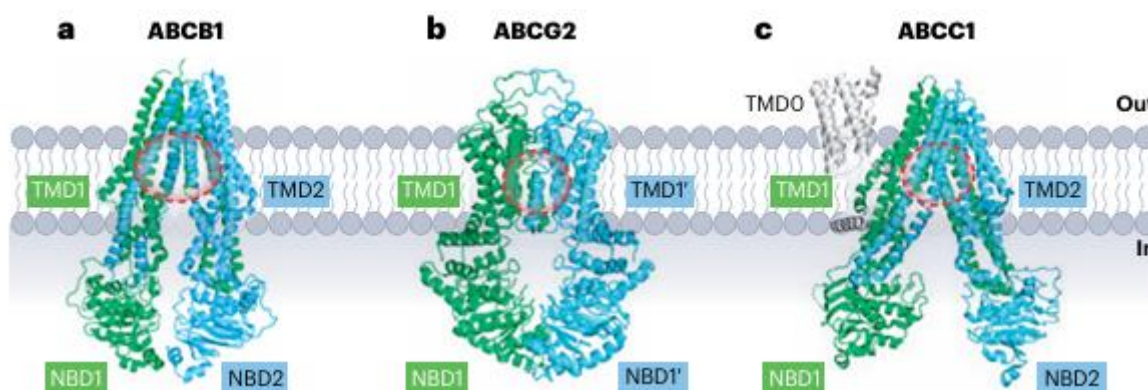
Povezanost površinskih membranskih pumpi i MDR-a prvi je put primijećena 1970. godine kada su Biedler i Riehm otkrili da su stanice hrčka otporne na aktinomycin D također bile otporne na druge lijekove [2]. Tajna je riješena 1976. godine kada su Ling i suradnici identificirali membranski glikoprotein od 170 kDa odgovoran za smanjeno intracelularno nakupljanje lijekova – protein kasnije nazvan P-glikoprotein (P-gp) [2]. Danas znamo da je P-gp jedan od mnogih ABC transportera koji koriste hidrolizu ATP-a kako bi aktivno izbacivali lijekove iz stanica, smanjujući tako intracelularnu koncentraciju lijekova i ublažavajući citotoksičnost [1]. Obitelj ABC transportera je velika, ali ABCB1 (P-gp), ABCG2 (poznat i kao protein otpornosti na rak dojke, BCRP) i ABCC1 (također poznat kao MRP1) najčešće su povezani s MDR-om u raku [1]. Ovi transporteri normalno se eksprimiraju u tkivima koja vrše funkciju barijere ili izlučivanja (npr. epitel crijeva, jetra, bubrezi, krvno-moždana barijera), štiteći tijelo od toksina. Nažalost, stanice raka iskorištavaju ove transportere. Ili putem urođeno visoke ekspresije (kao u nekim tumorima debelog crijeva, bubrega ili jetre) ili putem stečene prekomjerne ekspresije tijekom kemoterapije, što dovodi do aktivnog izbacivanja antitumorskih lijekova. Rezultat je MDR fenotip u kojem tumori postaju istovremeno otporni na više strukturno nepovezanih lijekova.

§ 2. PRIKAZ ODABRANE TEME

2.1. Struktura ABC transportera

ABC transporteri dijele zajedničku okosnicu strukture koja se sastoji od dvije transmembranske domene (TMD) i dvije nukleotid-vezujuće domene (NBD). U transporterima poput ABCB1 i ABCC1, te su domene raspoređene unutar jednog polipeptida: npr. ABCB1 sadrži TMD1–NBD1 u svom N-terminalnom dijelu i TMD2–NBD2 u C-terminalnom dijelu, pri čemu svaki TMD sadrži šest transmembranskih uvojnica. NBD-ovi, smješteni na citoplazmatskoj strani, sadrže konzervirane ATP-vezujuće motive (Walker A, Walker B) i LSGGQ motiv, a zajedno formiraju dva simetrična ATP-vezujuća džepa na NBD [1].

Za razliku od ABCB1, ABCG2 je monomer ima samo jedan NBD (na N-terminalnom kraju) i jedan TMD (na C-terminalnom kraju) te se mora homodimerizirati kako bi nastao funkcionalni transporter. Unatoč ovom obrnutom rasporedu domena, dimerizirani ABCG2 obavlja istu osnovnu funkciju kao ABCB1. ABCC1 je strukturno sličan ABCB1, ali s dodatnim N-terminalnim domenom (TMD0) koji sadrži pet dodatnih transmembranskih uzvojnica. Važno je napomenuti da je NBD1 kod ABCC1 degenerirano mjesto koje ne hidrolizira ATP, dok je NBD2 primarno aktivno mjesto za ATP hidrolizu [1].



Slika 1. Struktura tri najbolje istražena ABC transportera u ljudskom organizmu [1].

2.2. Strukturne značajke i vezanje supstrata

Visokorezolucijske rendgenske kristalografske i kriogenske elektronske mikroskopske studije posljednjih godina razjasnile su džepove za vezanje lijekova kod ovih transportera. Transmembranski dio ABCB1 formira veliku, polispecifičnu šupljinu za vezanje lijekova obloženu ostacima iz najmanje 8 od njegovih 12 uvojnica. Ova prostrana vezna šupljina može prihvatiti širok raspon hidrofobnih i amfipatskih molekula – osobina koja stoji iza poznate polispecifičnosti P-gp. Zanimljivo je spoznaja da ABCB1 transporter može istovremeno vezati dvije molekule inhibitora (npr. tariquidara), dok se inače veže jedna molekula supstrata. To sugerira različite načine vezanja prilikom transporta u usporedbi s inhibicijom i pomaže objasniti kako određeni inhibitori zaključavaju transporter u neaktivnom stanju.[3]

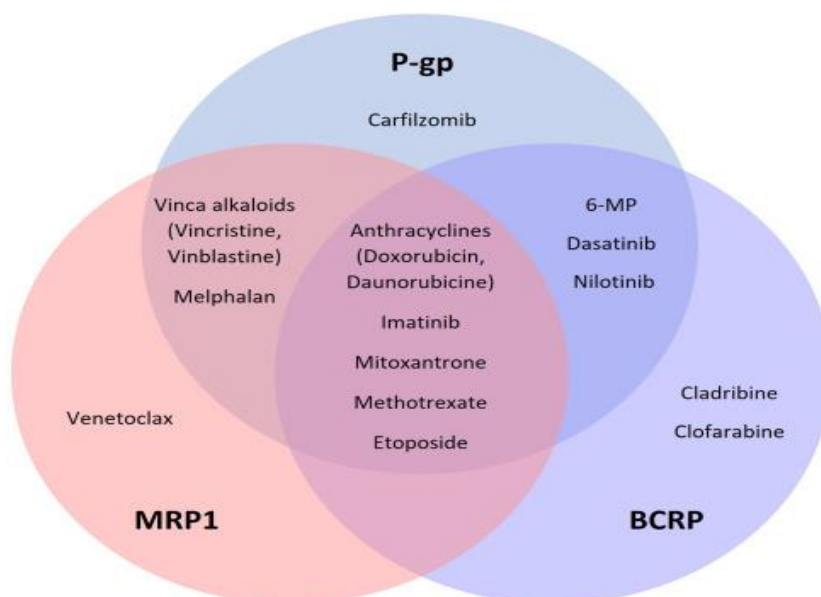
Vezno mjesto ABCG2 za lijekove razlikuje se od ABCB1 po obliku i pristupačnosti. ABCG2 sadrži dugu, prorezastu šupljinu (ponekad nazvanu "šupljina 1") koja se proteže od citoplazmatske strane do polovice membrane, završavajući suženjem poznatim kao 'leucin plug'. Rendgenske strukturne analize pokazuju kako se supstrati i inhibitori vežu unutar ove uske šupljine. Unatoč preklapanju supstrata, džep za vezanje liganda ABCG2 topološki se razlikuje od onoga kod ABCB1 što ima implikacije na dizajn specifičnih inhibitora transportera.[1][4]

ABCC1 (MRP1) općenito transportira glomazne organske anione, uključujući mnoge konjugirane lijekove. Strukturne studije ABCC1 pokazale su prostranu šupljinu pogodnu za vezanje takvih supstrata; posebno, kriogenska EM struktura ABCC1 snimljena s leukotrienom C4 (glutation-konjugirani supstrat) ilustrira kako ABCC1-ova šupljina prihvaća konjugirani anion. Sva tri transportera su glikozilirana na izvanstaničnim petljama, iako za sada nema spoznaja da glikozilacija ima ključnu ulogu za transport lijekova (uglavnom utječe na preklapanje i stabilnost proteina). [1] [2]

2.3. Specifičnost

Izuzetna osobina ABCB1, ABCG2 i ABCC1 je njihova preklapajuća specifičnost za supstrate, prikazano na slici 2. P-glikoprotein (ABCB1) može izbacivati desetke kemijski različitih lijekova, od citostatika dobivenih iz prirodnih proizvoda poput paklitaksela i vinblastina do sintetičkih malih molekula i čak peptida. Na primjer, prekomjerna ekspresija ABCB1 u staničnim modelima istovremeno omogućuje otpornost na paklitaksel, ciklosporin i verapamil–

spojeve koji su strukturno nepovezani, ali su svi supstrati P-gp. ABCG2 također transportira širok raspon supstrata, uključujući hidrofobne lijekove (npr. antracikline, inhibitore tirozin kinaze) i čak neke hidrofilne lijekove i metabolite. Profil supstrata ABCC1 naginje prema anionskim lijekovima i konjugatima (npr. glutathion ili glukuronidni konjugati doksorubicina, etopozida itd.). Postoje značajna preklapanja; mnogi lijekovi (poput antraciklina ili vinkalkaloida) su supstrati za dva ili sva tri navedena transportera. Ova polispecifičnost predstavlja veliki klinički izazov – čak i ako je lijek dizajniran da izbjegne jedan transporter, može biti meta drugog. Strukturni temelji polispecifičnosti uključuju velike fleksibilne džepove za vezanje i višestruke farmakoforske kontaktne točke, omogućujući jednom transporteru prihvat različitih lijekova. Zaključno, struktura ABCB1, ABCG2 i ABCC1 omogućuje im prepoznavanje i vezanje iznimno širokog spektra kemikalija, što je ključno za njihov mehanizam izbacivanja lijekova .[3]

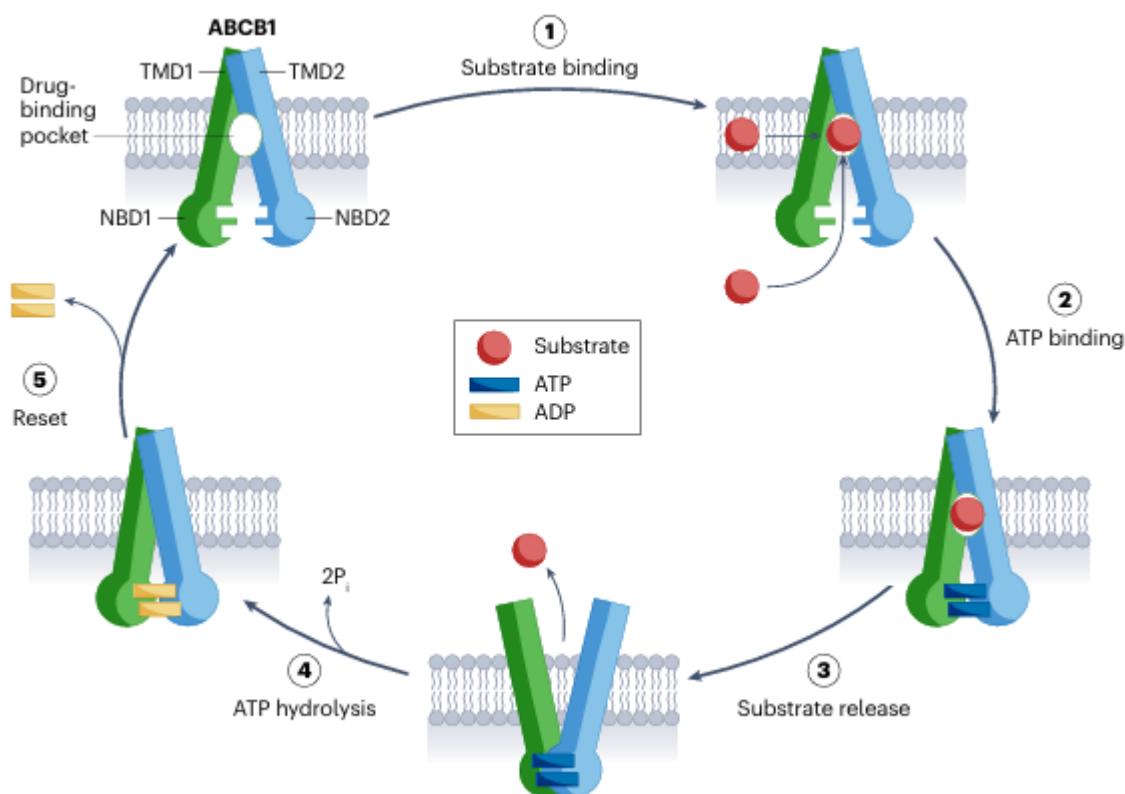


Slika 2. Primjeri supstrata ABC transpotera [3].

2.4. Mehanizam efluksa lijeka

ABC transporteri koriste hidrolizu ATP-a za vršenje aktivnog izbacivanja supstrata iz citosola kroz staničnu membranu. U svojoj inaktivnoj konformaciji (bez vezanog ATP-a), ABC obično zauzimaju konformaciju okrenutu prema citostolu. Supstrat koji ulazi u unutarnji džep može se vezati putem različitih interakcija (hidrofobnih, vodikovih veza itd.), stabilizirajući kompleks transporter-supstrat. Vezanje supstrata često umjereno povećava ATPaznu aktivnost transportera – hidroliza ATP-a kod P-gp-a stimulirana je mnogim supstratima, što odražava povezanost između vezanja lijeka i katalitičkog ciklusa.[1]

Nakon vezanja supstrata, dvije NBD domene transportera spajaju se kako bi vezale dvije ATP molekule (Slika 3.). Kod ABCB1, obje NBD domene su katalitički aktivne i istovremeno vežu/hidroliziraju ATP; kod ABCG2, obje NBD domene (po jedna po monomeru) djeluju zajedno; kod ABCC1, samo aktivna NBD2 hidrolizira ATP. Vezanje ATP-a inducira dimerizaciju NBD-ova, što zatim pokreće veliku konformacijsku promjenu u TMD domenama – unutarnji džep za vezanje supstrata kolabira i transporter prelazi u konformaciju okrenutu prema izvanstaničnom prostoru. Konformacijskom promjenom pada afinitet vezanja supstrata te se on otpušta u izvanstanični prostor. Hidrolizom vezanog ATP-a oslobađa se fosfat i ADP što dovodi do povratka transporter u prvotno stanje. Ovaj ciklički mehanizam – često nazivan "ATP switch" – osigurava usmjereni transport supstrata iz unutarstaničnog prostora u ekstracelularni prostor.[1]



Slika 3. Shematski prikaz transporta substrata[1].

Unatoč zajedničkom osnovnom mehanizmu, postoje razlike među transporterima. ABCB1 i ABCG2 mogu regrutirati supstrate izravno iz unutarnjeg sloja lipidnog dvosloja, uz citosol. To znači da se visoko hidrofobni lijekovi mogu integrirati u membranu, gdje ih P-gp ili BCRP zatim preuzimaju i izbacuju van. Pretpostavljeni mehanizam ABCG2 uključuje dvostupanjsko vezanje: supstrati se najprije vežu u dubokom džepu, ali nakon vezanja ATP-a, supstrat može prijeći na sekundarno mjesto prije konačne ekstrakcije. Nasuprot tome, ABCC1 (MRP1) prihvaća supstrate isključivo iz citosola; njegovo mjesto vezanja nije otvoreno za unutrašnjost membrane. Ovo se podudara s preferencijom MRP1 za hidrofilne ili konjugirane supstrate koji se nalaze u citoplazmi, a ne u lipidnom dvosloju. Još jedna razlika je ta što ABCC1 ima samo jedan aktivni NBD, što znači da je njegova hidroliza ATP-a asimetrična – NBD2 obavlja katalitički rad. Način na koji jedno aktivno mjesto u MRP1 koordinira konformacijske promjene još uvijek se proučava, ali postiže isti krajnji rezultat. [1]

Transportni ciklus je čvrsto povezan s hidrolizom ATP-a. Ako je vezanje ili hidroliza ATP-a spriječena (npr. nehidrolizabilnim ATP analogom ili mutacijom u Walker A/B motivima), transporter se često "zaglavi" u unutarnjoj konformaciji ili zatvorenom, blokiranom stanju s vezanim supstratom. Na taj način djeluju mnogi inhibitori: zaključavanjem transportera u

stanju koje ne može napredovati, sprječava se oslobađanje supstrata. Doista, transportirani supstrati i određeni inhibitori mogu imati suprotne učinke na ATPaznu aktivnost – supstrati obično stimuliraju potrošnju ATP-a, dok visokoafinitetni inhibitori poput zosuquidara ili elakrida mogu inhibirati hidrolizu ATP-a hvatanjem transportera u specifičnu konformaciju[4].

Kroz ovaj ATP-pogonjen mehanizam, ABCB1, ABCG2 i ABCC1 djeluju kao učinkovite jednosmjerne pumpe. Svaki ciklus troši ATP za izvoz jednog (ili nekoliko) molekula supstrata, čime se iscrpljuju intracelularne koncentracije lijekova. Tijekom vremena, u tumorskim stanicama izloženim lijekovima, to dovodi do subletalnih intracelularnih razina lijeka unatoč visokoj ekstracelularnoj prisutnosti lijeka. Krajnji rezultat je da stanice raka koje eksprimiraju ove transportere preživljavaju doze kemoterapije koje bi inače bile smrtonosne. Ova mehanička osnova objašnjava zašto inhibicija hidrolize ATP-a (npr. vanadatom ili drugim ATPaznim inhibitorima) može blokirati izbacivanje i ponovno učiniti stanice osjetljivim na citostatike.[5]

2.5. Utjecaj na učinkovitost kemoterapije

Prekomjerna ekspresija ABC transportera u tumorima snažno je povezana s lošim odgovorom na kemoterapiju. Tumori s visokim razinama P-gp, BCRP ili MRP1 aktivno izbacuju kemoterapijske agense, sprječavajući njihovo adekvatno nakupljanje u stanicama raka i time smanjujući njihovu učinkovitost. Ovaj fenomen primijećen je u različitim vrstama raka: primjerice, ABCB1 je često prekomjerno eksprimiran u refraktornom melanomu i karcinomu bubrega, dok su ABCB1, ABCG2 i ABCC1 prisutni u visokim razinama u akutnoj mijeloičnoj leukemiji, raku dojke, karcinomu štitnjače, raku jajnika i multiplom mijelomu. Klinički, to znači da standardni režimi kemoterapije mogu biti neučinkoviti ako stanice tumora aktivno izbacuju lijekove.[1][6]

Klasičan primjer je akutna mijeloična leukemija, gdje je prekomjerna ekspresija P-gp u leukemijskim blastima povezana s nižim stopama potpunih remisija i kraćim preživljenjem, zbog otpornosti na antracikline i druge agense. Slično tome, u raku dojke visoka ekspresija ABCG2 (BCRP) povezana je s MDR fenotipom i naprednijim stadijima bolesti. Osim toga, ovi transporteri doprinose tzv. krvno-tumorskoj barijeri; na primjer, ABCB1 i ABCG2 na krvno-moždanoj barijeri ograničavaju prodor kemoterapeutika u moždane tumore, otežavajući liječenje metastaza u središnjem živčanom sustavu. [6]

Izrazit primjer kliničkog utjecaja ABC transportera je njihova uloga u ciljanom liječenju. Nisu samo klasični citotoksični lijekovi supstrati ovih transportera – mnogi noviji ciljani agensi također su prepoznati od strane P-gp ili BCRP. Nedavna studija pokazala je da inhibitor ATR-a, ceralasertib (AZD6738), aktivno izbacuju P-gp i BCRP, što dovodi do otpornosti. Stanice raka genetički modificirane da prekomjerno eksprimiraju P-gp ili BCRP bile su značajno manje osjetljive na ceralasertib, što ukazuje na to da ovi transporteri mogu smanjiti intracelularnu koncentraciju čak i ciljanih terapijskih agenasa. Važno je napomenuti da je otpornost mogla biti poništena farmakološkom inhibicijom P-gp/BCRP, čime je obnovljena učinkovitost ceralasertiba. Ovaj primjer naglašava da je otpornost posredovana ABC transporterima široko rasprostranjen problem koji se proteže od tradicionalnih kemoterapija (doksorubicin, paklitaksel, vinkristin itd.) do novijih ciljanih lijekova i inhibitora tirozin kinaza. Zapravo, mnogi inhibitori tirozin kinaza (TKI) – poput imatiniba, gefitiniba i drugih – identificirani su kao supstrati ili inhibitori ABC transportera, što utječe na njihovu farmakokinetiku i učinkovitost.

2.6. Klinička modulacije ABC transportera

S obzirom na njihovu ulogu u kemorezistenciji, ABC transporteri postali su očiti terapijski ciljevi. Tijekom posljednjih nekoliko desetljeća, brojna klinička ispitivanja pokušala su testirati mogu li inhibitori ovih transportera poboljšati ishode kemoterapije. Prva generacija P-gp inhibitora, poput verapamila (blokator kalcijevih kanala) i ciklosporina A (imunosupresiv), 1980-ih je pokazala sposobnost preokretanja MDR-a u staničnim kulturama. Međutim, kada su testirani u kliničkim ispitivanjima na pacijentima s rakom pluća, jajnika, mijelomom i drugim malignim bolestima, ti nespecifični agensi nisu poboljšali ishode zbog toksičnosti i nedovoljne inhibicijske snage pri sigurnim terapijskim dozama.[4]

Inhibitori druge generacije (npr. valspodar, analog ciklosporina; i birikodar ili deksverapamil) bili su snažniji, ali su još uvijek uzrokovali značajne farmakokinetičke interakcije i toksične nuspojave, uglavnom zato što su također utjecali na distribuciju i eliminaciju istodobno primijenjenih kemoterapijskih lijekova. Inhibitori treće generacije, uključujući tariquidar i zosuquidar, dizajnirani su da budu visoko specifični i da ih P-gp ne transportira (čime bi izbjegli vlastito izbacivanje). U pretkliničkim modelima, tariquidar je učinkovito inhibirao P-gp i učinio tumore osjetljivima na više lijekova. Nažalost, čak ni ti snažni inhibitori nisu pokazali jasan klinički učinak u kliničkim ispitivanjima faze III – na primjer, dodavanje tariquidara kemoterapiji nije značajno poboljšalo ishode pacijenata.[4]

Paralelni pokušaji inhibicije ABCG2 i ABCC1 suočili su se sa sličnim problemima: rani ABCG2 inhibitor fumitremorgin C mogao je preokrenuti otpornost na lijekove in vitro, ali je bio neurotoksičan in vivo. Kasnije je otkriveno da dualni Src/ABL inhibitor sorafenib također inhibira BCRP i testiran je u kombinaciji s kemoterapijom, ali su pacijenti iskusili sistemske nuspojave

2.7. Izazovi i buduće perspektive

Više faktora objašnjava ove kliničke neuspjehe u modulaciji transportera. Prvo, ABC transporteri su prisutni u gotovo svim tkivima (crijevni epitel, krvno-moždana barijera, hematopoetske stanice itd.), tako da sistemska inhibicija može dovesti do toksičnog nakupljanja lijekova u osjetljivim organima. Doista, mnoga ispitivanja zabilježila su povećanu toksičnost kemoterapije kada su inhibitori transportera primijenjeni istovremeno, zbog smanjene eliminacije lijekova ili povećane izloženosti tkiva. Drugo, tumori često imaju nekolicinu mehanizama otpornosti – blokiranje samo P-gp možda neće biti dovoljno ako rak može regulirati ekspresiju drugih transportera ili koristiti različite mehanizme otpornosti. Treće, tumori pacijenata su heterogeni; ne ekspimiraju sve stanice tumora transporter jednoliko, a otpornost može biti multifaktorijalna, pa bi korist od inhibicije transportera mogla biti smanjena u stvarnim uvjetima.[7]

Unatoč ovim izazovima, klinička relevantnost ABC transportera ostaje visoka. Njihova ekspresija proučava se kao prognostički biomarker u nekim vrstama raka – primjerice, visoka ekspresija ABCB1 ili ABCG2 u određenim leukemijama ili solidnim tumorima povezana je s lošijim odgovorima na terapiju. Cjelokupno, desetljeća kliničkog iskustva potvrđuju da su ABCB1, ABCG2 i ABCC1 ključni čimbenici uspjeha ili neuspjeha kemoterapije. Njihovo prepoznavanje može objasniti zašto su neki karcinomi intrinzično otporni na lijekove te zašto drugi postaju refraktorni nakon početnih ciklusa liječenja.[7]

§ 3. ZAKLJUČAK

ABC transporteri ABCB1, ABCG2 i ABCC1 ključni su čimbenici u razvoju kemorezistencije u karcinomu zbog svoje sposobnosti izbacivanja širokog spektra kemoterapijskih agenasa iz tumorskih stanica. Njihova strukturna organizacija – dva velika transmembranska domena koja formiraju prostrane džepove za vezanje lijekova, pogonjena s dva ATP-vezujuća kazetna domena – temelj je mehanizma aktivnog transporta koji može zaštititi stanice raka od različitih citotoksičnih učinaka. Prekomjerna ekspresija ovih transportera u tumorima povezana je s neuspjehom liječenja, ponovnim rastom tumora i lošijom prognozom pacijenata, što ih čini ključnim biomarkerima i terapijskim ciljevima u onkologiji.

Dosadašnji pokušaji modulacije ABC transportera pomoću inhibitora pružili su važne spoznaje o toksičnosti, redundantnosti mehanizama otpornosti i složenosti farmakologije raka. Na temelju tih spoznaja, trenutačna istraživanja usmjerena su na sofisticiranije pristupe za zaobilazanje ABC-posredovanog izbacivanja lijekova – od nanočestica koje učinkovitije dostavljaju lijekove, do dodatnih tretmana poput fototerapije i RNA interferencije koji ciljano uništavaju rezistentne stanice.

U kliničkoj praksi, svijest o statusu ABC transportera u tumorima može utjecati na odabir liječenja – primjerice, izbor lijekova koji nisu supstrati za P-gp kod tumora s visokom ekspresijom P-gp, ili pažljivo upravljanje interakcijama lijekova kod pacijenata koji primaju supstrate ABC transportera. U bliskoj budućnosti, testovi za mjerenje ekspresije ili funkcije ABC transportera mogli bi se koristiti za personalizaciju kemoterapijskih režima – slično kao što status hormonskih receptora ili PD-L1 vodi terapiju u drugim područjima onkologije.

Konačno, savladavanje otpornosti posredovane ABC transporterima vjerojatno će zahtijevati kombinirane pristupe koji napadaju stanice raka iz više 'smjerova'. Kako naše razumijevanje strukture i mehanizma ovih transportera raste, tako raste i naša sposobnost dizajniranja učinkovitijih strategija. Korištenjem strukturnih uvida za dizajn boljih inhibitora ili korištenjem inovativnih metoda isporuke lijekova kako bi se nadmudrio izbacujući mehanizam transportera, istraživači nastoje preokrenuti ravnotežu u korist učinkovitije kemoterapije.

§ 4. LITERATURA

- [1] 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.
- [2] Fonseca, L. M., da Silva, V. A., Freire-de-Lima, L., Morrot, A., & Capella, M. A. M. (2016). Glycosylation in Cancer: Interplay between Multidrug Resistance and Epithelial-to-Mesenchymal Transition? *Frontiers in Oncology*, 6, 158
- [3] Simonicova, K., Imrichova, D., Husieva, V., Yoldi Vergara, A., & Breier, A. (2025). The role of enhanced drug efflux in drug resistance. In *Resistance in Hematologic Malignancies* (pp. 77–104). Elsevier.
- [4] Chen, X.-Y., Wu, Z.-X., Wang, J.-Q., Teng, Q.-X., Tang, H., Liu, Q., Chen, Z.-S., & Chen, W. (2024). Multidrug resistance transporters P-gp and BCRP limit the efficacy of ATR inhibitor ceralasertib in cancer cells. *Frontiers in Pharmacology*, 15, 1400699
- [5] Du, D., van Veen, H. W., & Luisi, B. F. (2015). Structure, mechanism and cooperation of bacterial multidrug transporters. *Essays in Biochemistry*, 59, 37–49
- [6] Sourdeau, E. et al. Clinical and biological impact of ATP-binding cassette transporter activity in adult acute myeloid leukemia. *Haematologica* 108, 61–68 (2023)
- [7] Omran, O. M. The prognostic value of breast cancer resistance protein (BCRB/ABCG2) expression in breast carcinomas. *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.* 31, 367–376 (2012)