



Disponible en ligne sur www.sciencedirect.com



journal homepage: <http://france.elsevier.com/direct/REURG/>



MISE AU POINT

Barrière hémato-encéphalique : implication des transporteurs ABC en neuropharmacologie

Blood-brain barrier: Role of ABC transporters in neuropharmacology

S. Dauchy¹, N. Tournier¹, S. Yousif¹, A. Jacob, X. Declèves*

Inserm U705, CNRS UMR7157, service neuropsychopharmacologie des addictions, faculté de pharmacie, universités Paris-Descartes–Paris-Diderot, 4, avenue de l'Observatoire, 75006 Paris, France

Disponible sur Internet le 26 juillet 2008

MOTS CLÉS

Transporteurs ABC ;
Barrière hémato-
encéphalique ;
Neuropharmacologie

KEYWORDS

ABC transporters;
Brain blood barrier;
Neuropharmacology

Résumé Les transporteurs *ATP-binding cassette* (ABC) représentent une vaste famille de protéines transmembranaires capables d'effluer un très grand nombre de composés endogènes et de xénobiotiques. Certains transporteurs ABC, dont le plus connu est la P-glycoprotéine, sont exprimés au niveau de la barrière hémato-encéphalique et limitent ainsi l'entrée des médicaments substrats dans le cerveau. Ainsi, des effets indésirables centraux peuvent intervenir en présence de médicaments capables d'inhiber ces pompes d'efflux, aboutissant ainsi à une augmentation de la pénétration cérébrale de certains médicaments substrats. Par ailleurs, ces processus d'efflux peuvent engendrer des phénomènes de pharmacorésistance dans certaines pathologies cérébrales telles que l'épilepsie ou les cancers cérébraux. L'objectif de cette revue est de rassembler les connaissances sur l'expression des transporteurs ABC au niveau de la barrière hémato-encéphalique et sur les conséquences cliniques et pharmacologiques de cette expression.

© 2008 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Summary ATP-binding cassette (ABC) transporters superfamily consists in transmembrane transport proteins that translocate numerous endogenous compounds and xenobiotics across cell membranes. Some ABC transporters, including the well-known P-glycoprotein, are expressed at the blood-brain barrier where they limit the entry into the brain of their substrates including numerous drugs. Thus, inhibition of the efflux transporters by some drugs can lead to CNS side effects due to drug uptake that are normally pumped back into the blood by those transporters. Moreover, this efflux may be responsible for the pharmacoresistance observed in several brain diseases like epilepsy and brain tumours. The aim of this review is to summarize

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : xavier.decleves@univ-paris5.fr (X. Declèves).

¹ Ces auteurs ont contribué de façon égale à la rédaction de cet article.

the characteristics of ABC transporters expressed at the human blood-brain barrier and to focus on pharmacological and clinical relevance of this expression.

© 2008 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

La barrière hémato-encéphalique (BHE)

La BHE est une interface sélective entre le sang et l'espace extracellulaire cérébral. Elle est localisée au niveau des cellules endothéliales des microvaisseaux cérébraux étroitement soudées entre elles par des jonctions serrées s'opposant au passage paracellulaire des composés vers le cerveau. Elle contrôle ainsi la pénétration cérébrale de nombreux composés dont les médicaments et les drogues et assure le maintien de l'homéostasie cérébrale et la protection du cerveau contre l'exposition aux xénobiotiques.

Mais, la BHE n'est pas seulement une barrière physiologique passive. En effet, elle est capable de limiter le passage du sang vers le cerveau de certaines molécules pharmacologiquement actives ou toxiques grâce à l'expression notamment au pôle luminal des cellules endothéliales de transporteurs d'efflux (transporteurs de type *ATP-binding cassette* [ABC]).

Les transporteurs ABC

Les transporteurs ABC constituent une famille de protéines impliquées dans le transport de différents composés endogènes ou de xénobiotiques et sont constitués de plusieurs domaines transmembranaires. Les gènes codant pour les transporteurs ABC sont regroupés en sous-familles selon l'organisation de leurs domaines et l'homologie des acides aminés. Chez l'Homme, sept sous-familles ont été identifiées (ABCA à ABCG) (Tableau 1).

Selon le transporteur, ils possèdent un (ABCG2), deux (ABCB1, ABCC4, ABCC5) ou trois (ABCC1, ABCC2, ABCC3) domaines transmembranaires (Fig. 1). Ils présentent également un ou deux sites intracellulaires de liaison à l'ATP (*nucleotide binding domain* [NBD]). Les transporteurs ABC utilisent l'énergie fournie par l'hydrolyse de l'ATP au niveau des domaines NBD pour fonctionner. Ils agissent ainsi comme des transporteurs actifs s'opposant au gradient de concentration et permettant l'efflux de leurs substrats hors de la cellule, ce qui a pour conséquence une diminution de leur concentration intracellulaire.

Au niveau de la BHE, ils fonctionnent comme des transporteurs d'efflux capable de limiter l'entrée de leurs substrats dans le cerveau. Des membres de la plupart des sous-familles de transporteurs ABC (P-glycoprotéine [P-gp/ABCB1/MDR1], MRP1 [ABCC1], MRP4 [ABCC4], MRP5 [ABCC5] et BCRP [ABCG2]) ont été identifiés dans le cerveau humain et en particulier au niveau des cellules endothéliales des capillaires cérébraux composant la barrière hémato-encéphalique [1].

La P-glycoprotéine (P-gp) (MDR1/ABCB1)

À l'origine, la P-gp a été associée au phénotype de résistance croisée des cellules tumorales vis-à-vis d'agents anticancéreux mais cette protéine est également exprimée physiologiquement dans certains tissus. La liste des substances transportées par la P-gp est vaste et contient des molécules diverses telles que les agents chimiothérapeutiques d'origine naturelle, des composés chimiques, des médicaments et des composés endogènes (Tableau 2).

Au niveau de la BHE, la P-gp est présente sur la face luminale des cellules endothéliales des microvaisseaux cérébraux. Les effets neurotoxiques des médicaments substrats de la P-gp sont corrélés avec leur accumulation intracérébrale et, par conséquent, avec leur aptitude à être transportés par les pompes d'efflux cérébrales. Les études rapportant le rôle de la P-gp dans la protection cérébrale sont nombreuses.

Les *multidrug resistance associated proteins* (MRP)

Les MRP appartiennent à la sous-famille des transporteurs ABCC. Les MRP possèdent un large spectre d'activité et sont également impliquées dans des fonctions physiologiques spécifiques ainsi que dans les phénomènes de transport de xénobiotiques et de résistance aux médicaments (MDR). À ce jour, neuf MRP distinctes ont été décrites chez l'Homme [2].

Tableau 1 Classification et localisations tissulaires.

Famille	Gène	Protéine	Tissus
B	<i>ABCB1</i> (<i>MDR1</i>)	ABCB1 (P-gp, MDR1)	Foie, intestin, BHE, rein
C	<i>ABCC1</i>	ABCC1 (MRP1)	Ubiquitaire
C	<i>ABCC2</i>	ABCC2 (MRP2)	Intestin, rein, foie
C	<i>ABCC3</i>	ABCC3 (MRP3)	Poumon, intestin, foie
C	<i>ABCC4</i>	ABCC4 (MRP4)	Prostate, foie, rein, BHE
C	<i>ABCC5</i>	ABCC5 (MRP5)	Ubiquitaire
G	<i>ABCG2</i>	ABCG2 (BCRP)	Intestin, foie, BHE, cellules souches

La distribution des MRP sur les deux faces de la membrane cellulaire dépend fortement du type cellulaire concerné. D'une manière générale, les MRP1, MRP3 et MRP5, sont situées préférentiellement au pôle basolatéral, alors que la MRP2 est apicale. Les MRP4 et MRP6 sont localisées aussi bien au pôle apical que basolatéral. Certaines MRP, telles que la MRP1 et la MRP5, sont exprimées de façon ubiquitaire dans les tissus sains, alors que d'autres membres montrent une spécificité d'expression restreinte à certains tissus (Tableau 1). Par ailleurs, de nombreuses études montrent la présence de MRP dans les tissus cancéreux.

Les MRP sont capables de transporter une large gamme de substrats dont principalement des anions organiques, des composés lipophiles conjugués au glutathion, glucuronidés ou sulfatés (Tableau 2). Les MRP1, MRP4 et MRP5 sont les principales MRP exprimés au niveau de la BHE. Ainsi, la biodisponibilité cérébrale des médicaments substrats pourrait dépendre du niveau d'expression et de l'activité de ces transporteurs au niveau de la BHE.

BCRP (ABCG2)

La BCRP est une petite protéine membranaire glycosylée de 655 acides aminés ayant un poids moléculaire d'environ 72 kDa [3]. L'expression de la BCRP n'est pas limitée à certaines cellules cancéreuses mais est également retrouvée dans différents organes et tissus sains (Tableau 1). Au niveau subcellulaire, la BCRP s'exprime dans les cellules épithéliales ainsi que dans les cellules endothéliales, sur les membranes plasmiques lumineuses. Elle est donc exprimée au pôle luminal des cellules endothéliales des capillaires composant la BHE.

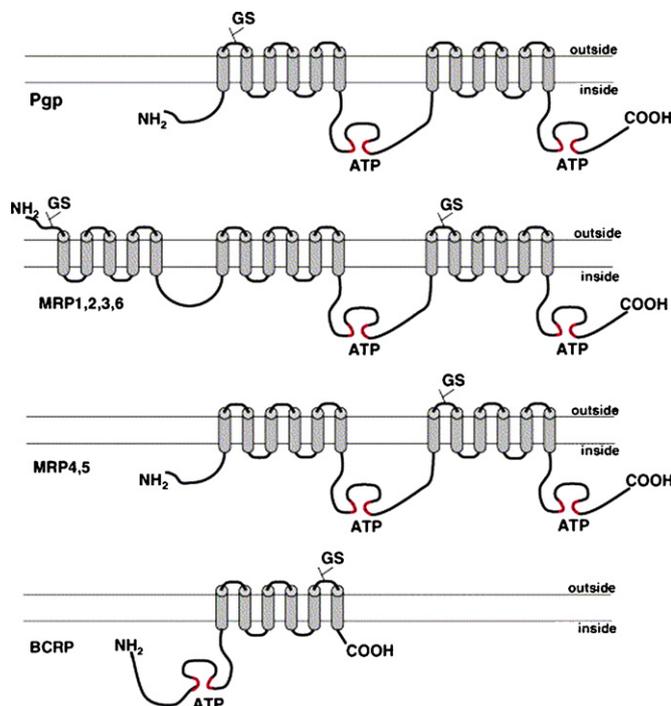


Figure 1 Topologie membranaire de la P-gp, des MRP et de la BCRP (d'après Loscher et al. [14]).

La spécificité de substrats de la BCRP est large et recouvre partiellement celle de la P-gp et de certaines MRP. Ces substrats représentent des molécules aux diverses structures chimiques et activités pharmacologiques

Tableau 2 Substrats des transporteurs ABC.

Transporteur	Substrats	
	Classe thérapeutique	Exemples
P-gp (MDR1/ABCB1)	Anticancéreux	Doxorubicine, daunorucine, vinblastine, vincristine, étoposide, paclitaxel, taxol, docétaxel, méthotrexate, mitoxantrone
	Opioides	Méthadone, lopéramide, Fentanyl
	Psychotropes	Amitriptiline, Midazolam, rispéridone, citalopram
	Anti-épileptiques	Phénytoïne, Carbamazépine, lamotrigine, phénobarbital, felbamate
MRP1 (ABCC1)	Inhibiteurs de protéase du VIH	Amprenavir, indinavir, saquinavir, nelfinavir, ritonavir
	Antibiotiques	Érythromycine, valinomycine, tétracyclines, fluoroquinolones
MRP4 (ABCC4)	Anticancéreux	Étoposides, vincristine, Doxorubicine, daunirubicine, méthotrexate
	Analogues nucléosidiques	ritonavir, saquinavir
MRP5 (ABCC5)	Anticancéreux	Méthotrexate, 6-mercaptopurine, thioguanine
	Analogues nucléosidiques	PMEA
BCRP (ABCG2)	Anticancéreux	Méthotrexate, 6-mercaptopurine, thioguanine
	Analogues nucléosidiques	PMEA, Doxorubicine, daunorubicine, étoposide, mitoxantrone, méthotrexate, prazosine, topotécan, Zidovudine, lamivudine

et comportent principalement des agents anticancéreux (Tableau 2).

Implications cliniques de l'expression des transporteurs ABC au niveau de la BHE

Les concentrations cérébrales des xénobiotiques n'étant pas accessibles chez l'Homme, il est complexe d'évaluer avec précision l'impact clinique de la présence des transporteurs au niveau de la BHE. De surcroît, il existe une complémentarité entre les systèmes de transport et le matériel enzymatique de l'organisme, qui tend à masquer, du moins en pratique, l'influence des transporteurs. Cependant, les données expérimentales recueillies in vitro et chez l'animal suggèrent un rôle évident des transporteurs ABC et en particulier de la P-gp dans l'accès de ses substrats au compartiment cérébral. Les conséquences cliniques de la présence de transporteurs au niveau de la BHE évoquent par conséquent un réel risque d'interaction médicamenteuse entre un xénobiotique substrat d'un transporteur de la BHE et un inhibiteur de ce transporteur. Ce phénomène ne doit pas être écarté lors de l'analyse clinique de certaines situations toxicologiques. En effet, certaines molécules dont le passage cérébral est influencé, voire bloqué par l'efflux voient leurs concentrations cérébrales significativement augmentées en présence d'un inhibiteur du transport. L'impact pharmacodynamique de l'interaction est variable selon le type de molécule et l'affinité pour le transporteur concerné. L'effet central du traitement peut être seulement augmenté, mais peut dans certains cas mener à des phénomènes neurotoxiques importants.

Interactions médicamenteuses et effets indésirables centraux

Ainsi, une étude portant sur l'administration à des volontaires sains de 16 mg de lopéramide par voie orale avec ou sans co-administration de quinidine, qui est un inhibiteur de la P-gp, a montré l'apparition d'une dépression respiratoire sévère chez les patients ayant reçu une dose concomitante de 600 mg de quinidine [4]. Administré seul, le lopéramide, qui est un agoniste opioïde d'action antidiarrhéique, ne produit pas d'effet narcotique à cette posologie. Les effets respiratoires survenus dans le bras quinidine sont survenus alors que les concentrations plasmatiques n'étaient pas significativement différentes d'un bras à l'autre. Ce résultat suggère donc un rôle primordial de la P-gp dans la restriction de l'accès du lopéramide au système nerveux central (SNC) à travers la BHE. Une augmentation des effets centraux de la méthadone administrée chez l'Homme par voie orale en présence de quinidine a pu également être montrée [5]. Cependant, il semble que ce phénomène concerne l'inhibition de la P-gp au niveau de la phase d'absorption digestive et non de la phase de distribution cérébrale, puisque la quinidine n'augmente pas l'effet de la méthadone lorsque celle-ci est administrée par voie systémique. Plus récemment, une interaction entre la colchicine et le vérapamil, un inhibiteur puissant de la P-gp a été décrite [6]. Cette association a mené à une augmentation sensible des effets

centraux de la colchicine. On peut donc considérer que l'activité d'efflux, dans une certaine mesure, contribue à la variabilité interindividuelle de la réponse aux traitements ou aux intoxications du fait de traitements concomitants ou de l'existence d'une variabilité génétique de l'expression des transporteurs.

De nombreuses molécules, sans parenté de structure chimique évidente, présentent un passage cérébral chez l'animal très inférieur à celui que laissent présager leurs propriétés physicochimiques, du seul fait de la présence de la P-gp au niveau des cellules endothéliales vasculaires cérébrales. C'est ainsi que l'on explique l'absence d'effets sédatifs pour les antihistaminiques de dernière génération tels que la Cetirizine®, la loratadine, fexofénadine et très récemment l'olopatadine [7], ainsi que la rareté des effets extrapyramidaux des antagonistes des récepteurs D2 tels que le dompéridone ou le cisapride [8]. Les concentrations cérébrales en rispéridone et en ses métabolites sont ainsi plus de dix fois supérieures chez la souris n'exprimant pas la P-gp que chez la souris sauvage. Il en est de même pour les métabolites hydroxylés de l'amitriptyline dont les concentrations cérébrales corrigées par les concentrations plasmatiques sont jusqu'à 4,9 fois plus importantes chez la souris déficiente en P-gp. Plusieurs études menées chez l'animal ont montré un transport de certains analgésiques opiacés tels que la morphine, le Fentanyl®, l'oxycodone ou la méthadone, laissant supposer un impact de la P-gp sur la durée, l'importance et le délai d'obtention de la réponse analgésique [9]. Cependant, aucune corrélation n'a pu être établie entre le niveau d'expression de la P-gp cérébrale chez la souris et la réponse analgésique à la morphine [10]. Il existe de surcroît des différences interspèces des propriétés de transport qui ne permettent pas l'extrapolation directe de ces résultats précliniques à l'homme [11]. Si l'expression des transporteurs peut-être induite par la rifampicine ou les dérivés du millepertuis, certaines molécules telles que la ciclosporine A ou le vérapamil semblent permettre une inhibition de la P-gp. De nouvelles molécules sont actuellement en développement pour obtenir une inhibition puissante du transport et représentent un axe stratégique important dans la prise en charge thérapeutique des affections cérébrales. Dans un contexte toxicologique ou les concentrations sériques sont élevées, certaines molécules dont l'effet est modéré à dose thérapeutique peuvent théoriquement mener à une inhibition du transport par les protéines ABC.

Le rôle de la BCRP, de découverte plus récente, reste mal connu au niveau de la BHE. Le nombre de substrats identifiés pour ce transporteur tels que la mitoxantrone, la prazosine ou le topotécan, est de plus en plus important et son fort niveau d'expression dans les cellules endothéliales laisse présager une activité de transport complexe et complémentaire de celle de la P-gp.

L'étude des MRP est complexe, du fait du manque d'inhibiteurs spécifiques permettant leur étude précise. Ces transporteurs semblent impliqués dans la protection du cerveau vis-à-vis des métabolites conjugués des xénobiotiques. Par exemple, une étude a révélé que les souris déficientes en MRP4 présentaient une accumulation élevée du topotécan dans le cerveau et le liquide céphalorachidien par rapport aux souris sauvages [12].

Pharmacorésistance

On estime que 100 % des médicaments de haut poids moléculaire et plus de 98 % de ceux de petite taille ne franchissent pas la BHE [13]. Ce phénomène entraîne une diminution de l'efficacité de nombreux médicaments par la modulation de leur passage dans le cerveau. On retrouve clairement ce phénomène dans certaines classes de médicaments utilisés dans le traitement de maladies du SNC tels que les anti-épileptiques, les agents anticancéreux, les antidépresseurs et les antiprotéases [14].

Épilepsie

Pour 30 % des patients épileptiques, la prise en charge thérapeutique est un échec et les traitements mis en place successivement ne permettent pas la disparition complète des crises. La surexpression de la P-gp observée au niveau des microvaisseaux cérébraux chez des patients épileptiques est en faveur de l'implication de ce transporteur dans le phénomène de pharmacorésistance [15,16]. En effet, de nombreux médicaments anti-épileptiques classiquement prescrits sont substrats de la P-gp (Tableau 2). De la même façon, une augmentation de l'expression de la MRP5 a été observée dans les cellules endothéliales des microvaisseaux cérébraux de patients épileptiques [15]. Si l'augmentation de l'expression de la P-gp chez les patients épileptiques est avérée, une incertitude règne encore sur l'origine de cette surexpression : est-elle constitutive ou une conséquence de l'épilepsie, des crises, des traitements anti-épileptiques chroniques ou d'une combinaison de tous ces facteurs ? De plus, bien que la surexpression de la P-gp semble localisée au foyer épileptogène [16], il est impossible de comparer directement ces tissus avec des tissus de patients répondeurs aux traitements anti-épileptiques. Par ailleurs, des études réalisées chez le rongeur ont montré que l'augmentation de la pénétration cérébrale des médicaments substrats ne dépassait pas un facteur 2 après inhibition de la P-gp [17]. Ces données remettent donc en cause l'unique implication de la P-gp dans le mécanisme de pharmacorésistance et suggèrent le rôle d'autres facteurs dans ce phénomène.

Tumeurs cérébrales

Les tumeurs cérébrales répondent souvent difficilement aux chimiothérapies et comme pour l'épilepsie, une pharmacorésistance est fréquemment observée. Cette faible efficacité thérapeutique s'explique en partie par la forte affinité des médicaments anticancéreux classiquement utilisés en thérapeutique pour les transporteurs ABC [18]. De plus, les cellules tumorales elles-mêmes semblent surexprimer des transporteurs ABC, réduisant d'autant plus l'efficacité du traitement. Cette surexpression peut être constitutive ou induite par l'exposition au traitement chimiothérapeutique [19]. L'impact de la P-gp sur la diminution de la pénétration cérébrale de plusieurs médicaments anticancéreux puis sur leur distribution vers la tumeur cérébrale a été étudiée par utilisation de souris déficientes pour le gène codant pour la P-gp et présentant un mélanome intracérébral. Chez ces souris, la pénétration cérébrale du paclitaxel, un agent anticancéreux substrat de la P-gp a augmenté de manière significative par rapport aux souris sauvages [20]. De la même façon une étude réalisée

chez des souris ayant subi une implantation intracérébrale d'un glioblastome humain montre une augmentation de la concentration cérébrale de paclitaxel et une diminution de 90 % du volume de la tumeur après un prétraitement par le valspodar, un inhibiteur puissant et spécifique de la Pgp [21].

Infection VIH

Le cerveau est un site connu de réplication du virus d'immunodéficience humaine (VIH). L'infection du SNC par le virus VIH est fréquente et peut provoquer divers symptômes neurologiques tels qu'une démence et un syndrome neurodégénératif, mais peut aussi mener à l'établissement d'un réservoir latent du virus dans le cerveau. Cependant, certains inhibiteurs de protéases du virus n'ont qu'un accès limité au SNC, ce qui semble principalement dû à leur efflux hors du cerveau par la P-gp [22]. En effet, les concentrations cérébrales d'indinavir, de nelfinavir et de saquinavir augmentent significativement chez les souris déficientes pour le gène codant pour la P-gp par rapport aux souris sauvages [23,24]. Par ailleurs, la co-administration chez les souris de l'élaclidar, un inhibiteur de la P-gp, et de l'amprénavir, un inhibiteur de protéase du VIH, provoque une augmentation de la concentration d'amprénavir respectivement d'un facteur 13 et 3,3 dans le cerveau et le liquide céphalorachidien (LCR) [25]. Ces données attestent donc que la P-gp limite la capacité de ces molécules à atteindre le cerveau. Par ailleurs, l'implication des MRP dans l'efflux du saquinavir et de la zidovudine hors des cellules endothéliales de microvaisseaux cérébraux humains a été récemment mise en évidence [26].

Dépression et schizophrénie

On estime entre 30 % et 50 % la proportion de patients déprimés ne répondant pas complètement aux traitements antidépresseurs. Bien que les mécanismes impliqués dans cette résistance soient encore mal connus, des études ont montré que certains antidépresseurs tels que l'amitryptiline et la paroxétine étaient substrats de la P-gp et que leur pénétration cérébrale augmentait chez les souris déficientes en P-gp par rapport aux souris sauvages [27] [28]. De la même façon, le traitement de la schizophrénie par divers psychotropes demeure inefficace ou insuffisant chez 20 % à 40 % des patients [29]. Les causes de cette résistance sont probablement multifactorielles mais on ne peut exclure une implication de la P-gp dont certains psychotropes sont substrats (Tableau 2). Cependant, le manque de modèles animaux disponibles pour l'étude de la chimiorésistance dans la dépression et la schizophrénie explique le peu d'informations disponibles actuellement.

Impact du polymorphisme (*single nucleotide polymorphism* [SNP]) des gènes codant pour les transporteurs ABC

Il est important de noter que la variabilité génétique des transporteurs ABC et plus particulièrement de la P-gp, est importante chez l'Homme, et que ce polymorphisme peut être à l'origine d'altérations de l'expression et/ou de la fonction du transporteur. L'influence du polymorphisme de la P-gp sur la pénétration cérébrale des médicaments substrats fait actuellement l'objet de nombreuses études et

la relation entre des mutations sur l'exon 26 (SNP C3435T) du gène et une pharmacorésistance dans l'épilepsie a été montrée [30]. De plus, ce polymorphisme semble également responsable de la variabilité interindividuelle dans la réponse à certains traitements antirétroviraux [31] et antidépresseurs [32].

Références

- [1] Nies AT, Jedlitschky G, König J, Herold-Mende C, Steiner HH, Schmitt HP. Expression and immunolocalization of the multidrug resistance proteins, MRP1-MRP6 (ABCC1-ABCC6), in human brain. *Neuroscience* 2004;129:349–60.
- [2] Deeley RG, Westlake C, Cole SP. Transmembrane transport of endo- and xenobiotics by mammalian ATP-binding cassette multidrug resistance proteins. *Physiol Rev* 2006;86:849–99.
- [3] Akanuma S, Ohtsuki S, Doi Y, Tachikawa M, Ito S, Hori S, et al. Expression of nuclear receptor mRNA and liver X receptor-mediated regulation of ABC transporter A1 at rat blood-brain barrier. *Neurochem Int* 2008;52:669–74.
- [4] Sadeque AJ, Wandel C, He H, Shah S, Wood AJ. Increased drug delivery to the brain by P-glycoprotein inhibition. *Clin Pharmacol Ther* 2000;68:231–7.
- [5] Kharasch ED, Hoffer C, Whittington D. The effect of quinidine, used as a probe for the involvement of P-glycoprotein, on the intestinal absorption and pharmacodynamics of methadone. *Br J Clin Pharmacol* 2004;57:600–10.
- [6] Tröger U, Lins H, Scherrmann JM, Wallesch CW, Bode-Böger SM. Tetraparesis associated with colchicine is probably due to inhibition by verapamil of the P-glycoprotein efflux pump in the blood-brain barrier. *BMJ* 2005;331:613.
- [7] Mimura N, Nagata Y, Kuwabara T, Kubo N, Fuse E. P-glycoprotein limits the brain penetration of olopatadine hydrochloride. H1-receptor antagonist. *Drug Metab Pharmacokin* 2008;23:106–14.
- [8] Begley DJ. ABC transporters and the blood-brain barrier. *Curr Pharm Des* 2004;10:1295–312.
- [9] Dagenais C, Graff CL, Pollack GM. Variable modulation of opioid brain uptake by P-glycoprotein in mice. *Biochem Pharmacol* 2004;67:269–76.
- [10] Hamabe W, Maeda T, Kiguchi N, Yamamoto C, Tokuyama S, Kishioka S. Negative relationship between morphine analgesia and P-glycoprotein expression levels in the brain. *J Pharmacol Sci* 2007;105:353–60.
- [11] Linnet K, Johansen SS, Buchard A, Munkholm J, Morling N. Dominance of pre-analytical over analytical variation for measurement of methadone and its main metabolite in postmortem femoral blood. *Forensic Sci Int* 2008;179:78–82.
- [12] Leggas M, Adachi M, Scheffer GL, Sun D, Wielinga P, Du G, et al. MRP4 confers resistance to topotecan and protects the brain from chemotherapy. *Mol Cell Biol* 2004;24:7612–21.
- [13] Pardridge WM. Blood-brain barrier drug targeting: the future of brain drug development. *Mol Interv* 2003;3:90–105, 51.
- [14] Loscher W, Potschka H. Role of drug efflux transporters in the brain for drug disposition and treatment of brain diseases. *Prog Neurobiol* 2005;76:22–76.
- [15] Dombrowski SM, Desai SY, Marroni M, Cucullo L, Goodrich K, Bingaman W, et al. Overexpression of multiple drug resistance genes in endothelial cells from patients with refractory epilepsy. *Epilepsia* 2001;42:1501–6.
- [16] Sisodiya SM, Lin WR, Harding BN, Squier MV, Thom M. Drug resistance in epilepsy: expression of drug resistance proteins in common causes of refractory epilepsy. *Brain* 2002;125:22–31.
- [17] Rizzi M, Caccia S, Guiso G, Richichi C, Gorter JA, Aronica E, et al. Limbic seizures induce P-glycoprotein in rodent brain: functional implications for pharmacoresistance. *J Neurosci* 2002;22:5833–9.
- [18] Kemper EM, Boogerd W, Thuis I, Beijnen JH, van Tellingen O. Modulation of the blood-brain barrier in oncology: therapeutic opportunities for the treatment of brain tumours? *Cancer Treat Rev* 2004;30:415–23.
- [19] Declèves X, Regina A, Laplanche JL, Roux F, Boval B, Lounay JM. Functional expression of P-glycoprotein and multidrug resistance-associated protein (Mrp1) in primary cultures of rat astrocytes. *J Neurosci Res* 2000;60:594–601.
- [20] Gallo JM, Li S, Guo P, Reed K, Ma J. The effect of P-glycoprotein on paclitaxel brain and brain tumor distribution in mice. *Cancer Res* 2003;63:5114–7.
- [21] Fellner S, Bauer B, Miller DS, Schaffrik M, Fankhänel M, Spruss T, et al. Transport of paclitaxel (Taxol) across the blood-brain barrier in vitro and in vivo. *J Clin Invest* 2002;110:1309–18.
- [22] Thomas SA. Anti-HIV drug distribution to the central nervous system. *Curr Pharm Des* 2004;10:1313–24.
- [23] Urquhart BL, Tirona RG, Kim RB. Nuclear receptors and the regulation of drug-metabolizing enzymes and drug transporters: implications for interindividual variability in response to drugs. *J Clin Pharmacol* 2007;47:566–78.
- [24] Washington CB, Wiltshire HR, Man M, Moy T, Harris SR, Worth E, et al. The disposition of saquinavir in normal and P-glycoprotein deficient mice, rats, and in cultured cells. *Drug Metab Dispos* 2000;28:1058–62.
- [25] Polli JW, Jarrett JL, Studenberg SD, Humphreys JE, Dennis SW, Brouwer KR. Role of P-glycoprotein on the CNS disposition of amprenavir (141W94), an HIV protease inhibitor. *Pharm Res* 1999;16:1206–12.
- [26] Eilers M, Roy U, Mondal D. MRP (ABCC) transporters-mediated efflux of anti-HIV drugs, saquinavir and zidovudine, from human endothelial cells. *Exp Biol Med (Maywood)* 2008.
- [27] Uhr M, Steckler T, Yassouridis A, Holsboer F. Penetration of amitriptyline, but not of fluoxetine, into brain is enhanced in mice with blood-brain barrier deficiency due to mdr1a P-glycoprotein gene disruption. *Neuropsychopharmacology* 2000;22:380–7.
- [28] Uhr M, Grauer MT, Holsboer F. Differential enhancement of antidepressant penetration into the brain in mice with abcb1ab (mdr1ab) P-glycoprotein gene disruption. *Biol Psychiatry* 2003;54:840–6.
- [29] Hellewell JS. Treatment-resistant schizophrenia: reviewing the options and identifying the way forward. *J Clin Psychiatry* 1999;60(Suppl. 23):14–9.
- [30] Siddiqui A, Kerb R, Weale ME, Brinkmann U, Smith A, Goldstein DB, et al. Association of multidrug resistance in epilepsy with a polymorphism in the drug-transporter gene ABCB1. *N Engl J Med* 2003;348:1442–8.
- [31] Fellay J, Marzolini C, Meaden ER, Back DJ, Buclin T, Chave JP, et al. Response to antiretroviral treatment in HIV-1-infected individuals with allelic variants of the multidrug resistance transporter 1: a pharmacogenetics study. *Lancet* 2002;359:30–6.
- [32] Uhr M, Tontsch A, Namendorf C, Ripke S, Lucae S, Ising M, et al. Polymorphisms in the drug transporter gene ABCB1 predict antidepressant treatment response in depression. *Neuron* 2008;57:203–9.