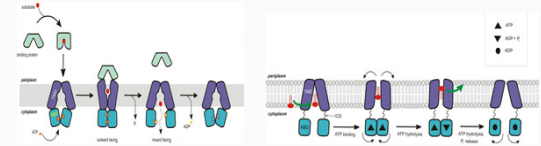



 ΔΗΜΟΚΡΑΤΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΡΑΚΗΣ ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
 Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών  
 <<Κλινική Φαρμακολογία και Θεραπευτική>>  
 Διπλωματική Εργασία  
 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΠΡΩΤΕΪΝΩΝ ΜΕΤΑΦΟΡΕΩΝ ΣΤΗ  
 ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΗ-ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΞΗ  
 Επιβλέπων καθηγητής Μπατζιάς Γεώργιος  
 Αλεξανδρούπολη 2014

**ABC πρωτεΐνες μεταφορείς** : Μεταφέρουν διάφορες ουσίες από τις μεμβράνες του κυττάρου όπως λιπίδια, στεροειδή, μεταβολικά προϊόντα και φάρμακα.

Δομή : A) TMD (transmembrane domain)  
 B) NBD ( nucleotide binding domain)

Λειτουργία : A) **Εισαγωγείς** ουσιών στο κύτταρο  
 B) **Εξαγωγείς** ουσιών από το κύτταρο



Στους **ευκαρυωτικούς** οργανισμούς έχουμε **μόνο** εξαγωγείς ουσιών

**ABC πρωτεΐνες μεταφορείς στα ζώα :**

Α) **P-γλυκοπρωτεΐνη** : Κωδικοποιείται από το MDR1 ή ABCB1  
 Juliano & Ling , 1976 , καρκινικές σειρές κυττάρων  
 Εκφράζεται σε : α) καρκινικούς όγκους  
 β) φυσιολογικούς ιστούς ( έντερο, νεφρούς, πλακούντα, εγκέφαλο, ήπαρ, όρχις, οφθαλμός)  
 Είδη ζώων : ποντικός, αρουραίος, τρωκτικά, γάτα, σκύλος, βοοειδή, πιθηκοειδή  
 Λειτουργία : απορρόφηση, κατανομή, μεταβολισμός, απέκκριση, φυσιολογικοί φραγμοί ( αιματο- εγκεφαλικός, αιματο- όρχη, αιματο- πλακούντα)  
 συνεργική δράση με P450 3A4

**ABC πρωτεΐνες μεταφορείς στα ζώα :**

Β) **MRP (multi drug resistance protein)** : εκφράζεται σε ήπαρ, νεφρούς, πλακούντα, έντερο, εγκέφαλο  
 υποστρώματα : οργανικά ανιόντα και υποστρώματα της P-gp

Γ) **BCRP (breast cancer resistance protein)** : εκφράζεται στο μαστό, ήπαρ, έντερο, νεφρούς, πλακούντας

### ABC πρωτεΐνες μεταφορείς και φάρμακα κτηνιατρικού ενδιαφέροντος :

- A) χημιοθεραπευτικά
- B) ανθελμινθικά
- Γ) φθοριοκινολόνες
- Δ) αντιδιαρροϊκά (λοπεραμίδη)

### Ανθεκτικότητα καρκινικών κυττάρων στα φάρμακα :

**Μορφές καρκίνου :** Μαστοκύττωμα, αιμαγγειοσάρκωμα, καρκινώματα, μακροσφαιριναμία, πολλαπλό μυέλωμα, οστεοσάρκωμα, καρκίνωμα του μεταβατικού επιθηλίου, ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα, γαστρεντερικό και ηπατικό καρκίνωμα, μυελουπερπλαστικά νεοπλασμάτα, σαρκώματα, σάρκωμα μαλακών ιστών, λεμφουπερπλαστικό νεόπλασμα, νεοπλασμάτα του εγκεφάλου.

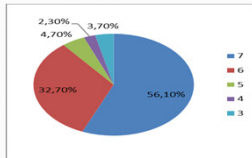
**Χημιοθεραπευτικά φάρμακα :** κυκλοφωσφαμίδη, χλωραμβουκίλη, λομουστίνη, καρβοπλατίνη, μεθοτρεξάτη, βινκριστίνη, βινπλαστίνη, δοξορουβικίνη, μιτοξατρίνη, L- ασπαραγινάση

**Χορηγούνται :** Ενδοφλέβια ή per os

### Ανθεκτικότητα καρκινικών κυττάρων στα φάρμακα :

- A) Μειωμένη διαλυτότητα φαρμάκων
- B) Ανεπαρκή σύνδεση στους ιστούς
- Γ) Υψηλά ποσοστά πρωτεϊνών στο πλάσμα
- Δ) Μειωμένη κυκλοφορία αίματος στα αγγεία του όγκου
- Ε) Αναποτελεσματικές δόσεις
- ΣΤ) Δράση ABC πρωτεϊνών μεταφορέων

**Έκφραση ABCs σε καρκινικά κύτταρα :** Πείραμα του Honscha σε 103 σκύλους με καρκίνο στο μαστό. φάρμακα : μεθοτρεξάτη, δοξορουβικίνη  
ABC μεταφορείς: P-gp, MRP, BCRP



### Ανθεκτικότητα καρκινικών κυττάρων στα φάρμακα :

**Ανθεκτικότητα :** Αναστολείς TKIs (tyrosine kinase inhibitors) masitinib, gefitinib, erlotinib, ιβερμεκτίνη (νέος αναστολέας) πολλαπλή φαρμακοαντοχή → ανθρακοκυκλίνες, αλκαλοειδή του φυτού Vinca spp.

**Ευαισθησία :** MDR1 (-/-) ζώα στη δοξορουβικίνη, βινπλαστίνη

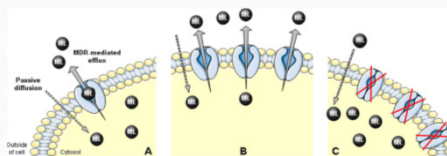
**Ανθελμινθικά και ABC πρωτεΐνες μεταφορείς :**

**Κατηγορίες :** 1) βενζιμιδαζόλες (αλμπενταζόλη, φενβενδαζόλη, οξφενδαζόλη)  
2) προ-βενζιμιδαζόλες (φεμπανδελή)  
3) αγωνιστές υποδοχέων ακετυλοχολίνης (λεβαμιζόλη, πυραντέλη, μινεπαντέλη)  
4) μακροκυκλικές λακτόνες (ιβερμεκτίνη, σελαμεκτίνη, μοξιδεκτίνη, μιλμπεκτίνη, αμπαμεκτίνη, ντοραμεκτίνη, επρνομεκτίνη)

**Δράση :** α) ενεργοποίηση γ-αμινοβουτυρικού οξέος (GABA)  
β) διαύλος γλουταμινικού χλωριού

**Αλληλεπίδραση MLs με ABCs :** α) απορρόφηση από γαστρεντερικό (P-gp)  
β) MLs αναστολείς της P-gp  
γ) συγκέντρωση των MLs = υπερέκφραση MDR1

**Αλληλεπίδραση δύο MLs :** αλλαγή στη βιοδιαθεσιμότητα της μίας

**Ανθελμινθικά και ABC πρωτεΐνες μεταφορείς :**

**Ανθεκτικότητα :** α) γονιδιακός πολυμορφισμός παρασίτου  
β) μετάλλαξη πρωτεϊνικού μεταφορέα

**Αναστολείς :** βεραπαμίλη, παράγωγα της ιμιδαζόλης, λοπεραμίδη, τρικλαμπενταζόλη, φθοριοκινολόνες, κετοκοναζόλη

**Ανθελμινθικά και ABC πρωτεΐνες μεταφορείς :**

**Μετάλλαξη στο MDR1 γονίδιο :** 1985 Pullian  
Μετάλλαξη σε ένα ή δύο αλληλόμορφα  
[ MDR1(-/+), MDR1(+/-), MDR1(-/-) ]

**Φυλές σκύλων :** Collie, longhaired whippet, Shetland sheepdog, miniature Australian shepherd, silken windhoyn, Mc nab, Australian shepherd, Waller, White swiss shered, Old English sheepdog, English shepherd, German shepherd, Border collie ( 30%-40% από αυτά το παρουσιάζουν)

**Παρενέργειες :** μυδρίαση, μύση, σιελόρροια, κατάπτωση, λήθαργος, ανορεξία, εμετοί, αταξία, ημικωματώδης-κωματώδης κατάσταση, θάνατος

**Τοξικότητα** 1) δόσοεξαρτώμενη : α) >100mg/kg ιβερμεκτίνη  
β) >400mg/kg μοξιδεκτίνη  
γ) >5mg/kg μιλμπεκτίνη  
2) ιβερμεκτίνη / ντοραμεκτίνη= υψηλή τοξικότητα  
3) MDR1(-/+), MDR1(+/-) = ήπιες διαταραχές  
MDR1(-/-) = σοβαρές παρενέργειες

**Ανθελμινθικά και ABC πρωτεΐνες μεταφορείς :**

**Ιβερμεκτίνη :** υψηλή τοξικότητα, σταδιακά αυξανόμενες δόσεις ( από 100mg/kg/24h, +100mg/kg κάθε μέρα ), δόση 400-600mg/kg/24h

**Μιλμπεκτίνη :** ανεκτή από τους MDR1(-/-) σκύλους, δόση 1-2 mg/kg/24h

**Μοξιδεκτίνη :** αποτελεσματικότερη, δόση 0,2-0,4 mg/kg/24h

**Σελαμεκτίνη :** έγκριση από τον FDA, ασφαλής για τους MDR1(-/-) σκύλους, spot-on κάθε 15 μέρες

**Γονιδιακός έλεγχος :** Veterinary Clinical Pharmacology Laboratory, Wasington State University, Pullman, Wasington; [www.vetmed.wsu.edu/vspi](http://www.vetmed.wsu.edu/vspi)

**Φθοριοκινολόνες και ABC μεταφορείς :**

**Gram αρνητικά και θετικά βακτήρια** (αναπνευστικό/ γαστρεντερικό)

Ταχεία κατανομή : πνεύμονες, έντερο, **μαστικό αδένα**

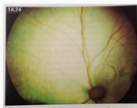
Κατανομή / Απέκκριση : P-gr, BCRP, MRP

**Βιοδιαθεσιμότητα (per os)** : P-gr

**Αποβολή** : γάλα ( 10 φορές μεγαλύτερη συγκέντρωση από πλάσμα)

**Δανοφλοξακίνη (danofloxacin-mesyate DM)** : έγκριση Ε.Ο.Φ

**Μετάλλαξη** : ABCB2 /αποκόλληση αμφιβληστροειδούς στη γάτα

**Φθοριοκινολόνες και ABC μεταφορείς :**

<b>Αναστολείς :</b>	PSC833 ( P-gr )	↑ απορρόφηση φθοριοκινολόνης ↓ απέκκριση φθοριοκινολόνης
	GF120918 (P-gr/BCRP)	↑ απορρόφηση φθοριοκινολόνης ↓ απέκκριση φθοριοκινολόνης
	MK571 (MRPs)	↑ απορρόφηση φθοριοκινολόνης ↓ απέκκριση φθοριοκινολόνης
	Ιβερμεκτίνη (P-gr)	↓ απέκκριση φθοριοκινολόνης
	Βεραπαμίλη (P-gr)	↑ απορρόφηση φθοριοκινολόνης
	2 φθοριοκινολόνες	↓ απορρόφηση φθοριοκινολόνων ↓ απέκκριση φθοριοκινολόνων

**Αντιδιαρροϊκά και ABC πρωτεΐνες μεταφορείς :**

(λοπεραμίδη)

**Φυσιολογικά ζώα** απομάκρυνση λοπεραμίδης με <αντλία > P-gr ( από τον εγκέφαλο)

**MDR (-/-)** νευροτοξίκωση (διαπερνά αιματο-εγκεφαλικό φραγμό)

**Παρενέργειες :** σε δόση > 0,14 mg/kg per os

# ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ ΠΟΛΥ

