

## 药物转运体表观遗传调控机制的研究进展

杨世磊<sup>1,2</sup>, 刘克辛<sup>1\*</sup>

1. 大连医科大学药学院 临床药理教研室, 辽宁 大连 116044

2. 大连医科大学附属第一医院 药学部, 辽宁 大连 116011

**摘要:** 药物转运体在体内药物吸收、分布和排泄过程中发挥着重要的作用。转运体在各组织器官的分布和表达受到表观遗传修饰调控, 导致某些药物体内处置过程出现明显的个体差异。随着表观遗传学的发展, 基于表观遗传修饰(如 DNA 甲基化、组蛋白修饰、microRNA 干预等)调控药物转运体的相关研究越来越多。对表观遗传调控药物转运体研究进行综述。

**关键词:** 药物转运体; 表观遗传修饰; DNA 甲基化; 组蛋白修饰; microRNA

**中图分类号:** R962.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2017) 09- 1229 - 06

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.09.007

## Research progress on regulation mechanism of epigenetic modifications for drug transporters

YANG Shi-lei<sup>1,2</sup>, LIU Ke-xin<sup>1</sup>

1. Department of Clinical Pharmacology, College of Pharmacy, Dalian Medical University, Dalian 116044, China

2. Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116011, China

**Abstract:** Drug transporters play a key role in drug absorption, distribution and excretion. The distribution and expression of transporters in tissues and organs are regulated by epigenetic modifications, resulting in individual differences of drugs disposition significantly. With the development of epigenetics, researches on the regulation of drug transporters expression based on epigenetic modifications (DNA methylation, histone modification, microRNA interference, etc.) have been more and more reported. In this paper, we will summarize the epigenetic modifications regulating drug transporters.

**Key words:** drug transporters; epigenetic modifications; DNA methylation; histone modification; microRNA

药物转运体是位于细胞膜上的功能蛋白。自第一个转运蛋白 P 糖蛋白 (P-glycoprotein, P-gp) 发现以来, 目前已发现 360 种溶质转运体 (solute carrier, SLC) 基因和 49 种 ATP 结合盒 (ATP binding cassette, ABC) 基因<sup>[1]</sup>。SLC 参与细胞对药物的摄取, 主要包括有机阴离子转运体 (organic anion transporters, OATs)、有机阳离子转运体 (organic cation transporters, OCTs)、寡肽转运体 (peptide transporters, PEPTs)、钠依赖性继发性主动转运体 (sodium dependent secondary active transporters, SGLTs)、钠离子非依赖性异化扩散转运体 (sodium dependent facilitated diffusion transporters, GLUTs) 以及一元羧酸转运体 (monocarboxylate transporter,

MCT)。ABC 转运体介导细胞外排药物, 主要包括 P-gp、乳腺癌耐药蛋白 (breast cancer resistance protein, BCRP)、多药耐药相关蛋白 (multidrug resistance associated proteins, MRPs) 以及胆酸盐外排泵 (bile salt export pump, BSEP)<sup>[2,3]</sup>。这些药物转运体特异的表达于各组织器官细胞中, 影响药物的吸收、分布和排泄, 直接关系到药物的有效性和安全性。

表观遗传学主要研究在核苷酸序列不变的情况下, 基因表达产生修饰导致蛋白表达变化的机制<sup>[4]</sup>。表观遗传修饰主要包括 DNA 甲基化、组蛋白修饰、microRNA 转录后调控等。已有研究表明药物转运体的基因受到表观遗传修饰调控, 通过改变转运体

收稿日期: 2017-06-05

作者简介: 杨世磊 (1985—), 男, 主管药师, 博士在读, 研究方向为药物转运体与药动学。Tel: (0413)86110415 E-mail: yangshi\_lei@163.com

\*通信作者 刘克辛, 男, 博士, 教授, 博士生导师, 研究方向为药物转运体与药动学。Tel: (0411)86110407 E-mail: kexinliu@dlmedu.edu.cn

基因表达水平,改变药物体内处置过程,进而影响药物的有效性和安全性,因此研究表观遗传修饰对药物转运体的调控对临床合理用药具有重要意义。本文对近年来主要转运体基因表观遗传学研究进展进行综述。

### 1 基于DNA甲基化修饰对药物转运体影响的研究

DNA甲基化是表观遗传修饰中最常见的一种,其可以调控胚胎的发育、染色体的结构、X-染色体去激活以及染色体的稳定性<sup>[5]</sup>。在哺乳动物中,DNA甲基化修饰常发生在基因编码转录起始位点附近或CpG岛部位,这些区域中5'端胞嘧啶受到DNA甲基化转移酶(DNMTs)的调控,维持DNA碱基甲基化动态修饰状态<sup>[6]</sup>。正常细胞中CpG岛处在非甲基化或低甲基化状态,在某些疾病状态或药物干预下会出现高甲基化水平,从而抑制目的基因的表达。已有研究表明发生在启动子区域中CpG岛的高甲基化或低甲基化分别抑制或增强多种药物转运体的基因表达。

#### 1.1 ATP结合盒B亚族1转运体蛋白(ABCB1/MDR1/P-gp)

ABC转运体B亚族1转运体蛋白(ABCB1)是肿瘤细胞多药耐药的重要原因之一,其能够识别和转运多种结构的化合物。其底物大部分是疏水性化合物,结构通常包含芳香环及带正电荷的氮原子<sup>[7]</sup>,甲氨蝶呤、乌苯美司、地高辛、罗丹明123和环孢素A等均是其底物<sup>[8]</sup>。在所有研究中,ABCB1基因的DNA甲基化研究是最为深入的,多项研究表明在人体多种组织样品和肿瘤细胞系中ABCB1基因启动子区域的甲基化水平与ABCB1基因的mRNA表达负性相关<sup>[9-11]</sup>。Wu等<sup>[12]</sup>研究发现在正常人的粪便样品和结肠上皮细胞中DNA甲基化水平存在个体差异,结肠上皮细胞中ABCB1基因mRNA表达水平与甲基化水平负相关,同时还发现ABCB1基因mRNA表达水平与体内地高辛血药浓度个体差异相关。这些研究表明DNA甲基化通过改变ABCB1基因的表达,影响ABCB1底物药物药动学过程,同时也提示ABCB1启动子甲基化水平可以作为反映ABCB1功能的生物标志物。

#### 1.2 ATP结合盒G亚族2转运体蛋白(ABCG2/BCRP)

ABCG2的底物非常广泛,包括许多细胞毒性药物及其代谢物、环境中的毒物和致癌物质以及内源性物质(激素、核黄素、原卟啉等),其也是肿瘤

细胞耐药的重要原因之一<sup>[13]</sup>。ABCG2基因的甲基化已有较为全面的研究,多项研究表明在多药耐药细胞系中,ABCG2启动子低甲基化时ABCG2蛋白高表达<sup>[14-15]</sup>。体外研究发现ABCG2启动子过甲基化可以减少ABCG2蛋白转录<sup>[16]</sup>。经甲基化抑制剂5-氮-2'-脱氧胞苷(DAC)处理的乳腺癌细胞系,ABCG2基因的mRNA表达升高<sup>[17]</sup>。Porro等<sup>[18]</sup>研究发现,ABCG2启动子甲基化可抑制致癌因子c-Myc与ABCG2启动子的结合,表明ABCG2启动子甲基化水平和c-Myc因子共同调控ABCG2基因表达。

#### 1.3 SLCO1B1和SLCO1B3(OATP1B1和OATP1B3)

SLCO1B1和SLCO1B3转运体主要分布于肝细胞基底侧,在肾脏和结肠也有少量表达,其底物专属性互有重叠。他汀类药物、利福平和甲氨蝶呤均是SLCO1B1和SLCO1B3的底物<sup>[19]</sup>。Imai等<sup>[20]</sup>研究发现,健康人体肾脏中SLCO1B1和SLCO1B3启动子甲基化水平较高,而肝脏中甲基化水平较低,表明SLCO1B1和SLCO1B3在不同组织中特异表达与甲基化水平相关。SLCO1B3的mRNA有两种亚型:肝型(Lt)-OATP1B3和癌型(Ct)-OATP1B3,两种mRNA的转录起始位点不同。Imai等<sup>[21]</sup>研究发现在多种肿瘤细胞中Ct-OATP1B3为去甲基化状态,并且只表达Ct-OATP1B3亚型转运体,若同时敲除HepG2和Caco-2细胞系中甲基化结合蛋白(MBD2)可以上调Ct-OATP1B3亚型蛋白表达。表明OATP1B3两种亚型蛋白的表达受到DNA甲基化和甲基化结合蛋白(MBD2)的调控。

#### 1.4 SLC22A6和SLC22A8(OAT1A1和OAT1A3)

OAT1主要分布在肾脏近曲小管S2段的基底外侧膜,摄取内源性物质和药物,如 $\beta$ -内酰胺类抗生素、非甾体抗炎药、尿酸和前列腺素E2等,介导肾脏排泄的分泌过程。OAT3主要分布于肾、肝、脑和眼角膜等部位,主要分布在肾脏近曲小管S1~S3段。OAT1和OAT3底物有广泛重叠,如甲氨蝶呤<sup>[22]</sup>、西咪替丁<sup>[23]</sup>和阿昔洛韦<sup>[24]</sup>等。研究发现健康人体肾脏中SLC22A6和SLC22A8启动子处于低甲基化水平,而肝脏中甲基化水平较高<sup>[25]</sup>,表明OAT1和OAT3在不同组织中特异表达与启动子甲基化水平相关。SLC22A8启动子含有可与肝细胞核因子1(HNF1)结合的序列。Jin等<sup>[26]</sup>研究发现,HNF1与SLC22A8启动子甲基化协同调控小鼠肾脏中Oat3

的表达,表明遗传和表观遗传因素决定着 SLC22A8 表达的组织特异性。

### 1.5 SLC22A1、SLC22A2 和 SLC22A3 (OCT1、OCT2 和 OCT3)

OCTs 有相似的底物选择性,顺铂<sup>[27]</sup>和二甲双胍<sup>[28]</sup>均为其底物。OCT1 主要分布于肝脏,研究发现肝癌组织中 SLC22A1 启动子甲基化水平高于癌旁组织,同时肝癌组织中 OCT1 的表达低于癌旁组织<sup>[29]</sup>。Lin 等<sup>[30]</sup>研究发现,食道癌患者长期经顺铂治疗后,体内 DNA 甲基化转移酶处于高活性状态,导致 SLC22A1 启动子过甲基化,进而使食管癌细胞中 OCT1 蛋白表达降低产生耐药。OCT3 主要分布于前列腺、肝脏和肾上腺。Chen 等<sup>[31]</sup>研究发现前列腺癌患者前列腺癌组织中 SLC22A3 启动子甲基化水平高于正常组织,而 OCT3 蛋白表达水平低于正常组织,表明启动子甲基化水平调控癌细胞中 SLC22A1 和 SLC22A3 的表达,与肿瘤细胞多药耐药密切相关。

OCT2 在肾脏有丰富的表达。正常肾组织中 SLC22A2 启动子处于低甲基化水平<sup>[32]</sup>。Liu 等<sup>[33]</sup>研究发现,肾癌组织中 OCT2 表达抑制是奥沙利铂耐药的重要原因,表观遗传机制研究揭示肾癌组织中 DNA 过甲基化抑制了 OCT2 转录,研究人员联合使用地西他滨(甲基化抑制药物)和奥沙利铂,在肾癌细胞系和荷瘤小鼠中逆转了这种耐药现象,为多药耐药研究提供了新思路。

### 1.6 SCL22A5 (OCTN2)

OCTN2 是一种新型 OCTs,其主要表达于肾脏近端小管刷状缘侧膜,为反向转运蛋白。Qu 等<sup>[34]</sup>研究发现,抗肿瘤药物奥沙利铂是 OCTN2 的底物,在 SCL22A5 启动子超甲基化的 HepG2 细胞中 SCL22A5 启动子甲基化水平与 mRNA 表达负性相关,经甲基化抑制剂 5-氮-2'-脱氧胞苷处理,可提高 SCL22A5 的 mRNA 表达,并且增强了该细胞系对奥沙利铂的敏感性,表明 DNA 过甲基化抑制 OCTN2 的表达, SCL22A5 启动子去甲基化可能会增强抗肿瘤药物的疗效。

## 2 基于组蛋白修饰对药物转运体影响的研究

组蛋白修饰包括乙酰化、甲基化、磷酸化和泛酸化等。其中乙酰化和甲基化是最常见的两种修饰方式。组蛋白赖氨酸 N 端残基在组蛋白乙酰转移酶(HATs)作用下乙酰化,激活与之相结合的基因转录;而组蛋白去乙酰酶(HDACs)则可以使组蛋白

去乙酰化,抑制与之相结合的基因转录<sup>[35]</sup>。

### 2.1 组蛋白乙酰化对药物转运体的影响

**2.1.1 ABCB1 (MDR1/P-gp)** 多项研究表明,组蛋白去乙酰酶抑制剂在多种细胞系中可以上调 P-gp 蛋白的表达。罗咪地辛是 HDAC1 和 HDAC2 的抑制剂,其可以诱导 IGROV1、MCF-7 和 K562 细胞系中 P-gp 的表达<sup>[36]</sup>。丙戊酸钠是 HDACs (1、2、3、4、5 和 7) 的抑制剂,其可以诱导 K562 细胞系中 P-gp 的表达<sup>[37]</sup>。这些研究均表明组蛋白乙酰化水平调控 P-gp 的表达。Baker 等<sup>[38]</sup>研究发现,抗肿瘤药物柔红霉素、依托泊苷和长春碱可增加 ABCB1 基因启动子组蛋白乙酰化水平,导致 P-gp 表达升高。耐药细胞系中 ABCB1 基因启动子组蛋白乙酰化水平和 P-gp 蛋白表达均高于药物敏感细胞系<sup>[39]</sup>。这些研究表明 ABCB1 基因启动子组蛋白高乙酰化与抗肿瘤药物多药耐药息息相关。

**2.1.2 ABCC1 和 ABCC2(MRP1 和 MRP2)** MRP1 和 MRP2 可转运多种天然抗肿瘤药物如长春新碱、依托泊苷和阿霉素等。HDACs 抑制剂伏立诺他可剂量相关性的上调 HCT-8、HCT-6 和 KB 细胞系中 MRP1 和 MRP2 的蛋白表达,在敲除 HDAC1 和 HDAC2 的细胞系中,MRP2 的 mRNA 表达增多<sup>[40-41]</sup>,表明 HDACs 在调控 ABCC1 和 ABCC2 表达中发挥了重要作用。

**2.1.3 ABCG2 (BCRP)** 研究发现在 CMK 细胞系中,HDACs 抑制剂可增加 ABCG2 启动子组蛋白乙酰化,进而促进 ABCG2 的 mRNA 表达<sup>[37]</sup>。而 Kenneth 等<sup>[42]</sup>研究提示,在 MCF-7 和 SF295 细胞系中,HDAC 抑制剂虽然提高了 ABCG2 启动子组蛋白乙酰化水平,ABCG2 的 mRNA 表达却减少了,表明不同细胞系中组蛋白乙酰化对 ABCG2 表达的影响是不同的。

### 2.2 组蛋白甲基化对药物转运体的影响

组蛋白甲基化过程受组蛋白甲基转移酶和去甲基酶的调控。甲基化可发生在组蛋白的赖氨酸(Lys, K)和精氨酸(Arg, R)上,组蛋白 H3 的 9 和 27 号位点、H4 的 20 位点以及 H1 的 26 位点的甲基化与基因沉默相关,而 H3 的 4 和 79 位点的甲基化与基因表达激活相关<sup>[43]</sup>。人胎盘中组蛋白 H3 的 9 号位甲基化水平与 SLC22A2 表达水平呈负相关<sup>[44]</sup>。在目前的研究中,组蛋白甲基化水平与药物转运体表达个体间差异相关研究少之又少,还需要进一步研究。

### 3 基于 microRNA 对药物转运体影响的研究

人类基因组中 60% 的 DNA 可转录为 RNA, 而编码蛋白质的序列不到基因组的 3%。这就出现了大量的非编码 RNA 和功能性 RNA, 它们不参与蛋白质的合成。其中 microRNAs 对转运体基因转录后调控作用受到了研究人员的重视。

#### 3.1 ABCB1 (MDR1/P-gp)

已有大量文献报道 P-gp 存在表达和功能的个体差异。microRNA 已被证实直接调控 ABCB1 基因的表达。Kovalchuk 等<sup>[45]</sup>研究发现, 在 MCF-7 细胞系中, microRNA-451 通过特异结合 ABCB1 的 mRNA 3'-UTR 位点直接调控 P-gp 的表达。相对于直接调控, 许多 microRNA 不直接调控目的 mRNA, 而是作用于其他 mRNA, 如 microRNA-130a 不直接调控 mRNA, 而是通过调控转录因子, 间接调控 ABCB1 的基因表达<sup>[46]</sup>。Bruhn 等<sup>[47]</sup>研究发现, ABCB1 基因 mRNA 3'-UTR 长度存在多样性, 短 mRNA 3'-UTR 不含 microRNA 调节位点, 表明 ABCB1 的 mRNA 3'-UTR 长度多样性与 P-gp 表达多样性相关。

#### 3.2 ABCC1 (MRP1)

MRP1 与多种化疗药物如阿霉素耐药相关。临床研究揭示大多数实体瘤和侵袭性肿瘤, 如乳腺癌、卵巢癌、肺癌、前列腺癌和神经母细胞瘤中 MRP1 蛋白高表达, 是多药耐药的重要原因。Pogribny 等<sup>[48]</sup>研究表明, 向 MCF-7/顺铂耐药细胞系中转染 microRNA-7 和 microRNA-345 可以显著降低 MRP1 的表达。microRNA-133a 和 microRNA-326 可以显著下调 HepG2 细胞系中 MRP1 的表达<sup>[49]</sup>。这些研究表明 microRNA 调控 MRP1 表达可能是肿瘤多药耐药机制之一, 而 microRNA 干预可能成为逆转多药耐药的新靶点。

#### 3.3 ABCG2 (BCRP)

ABCG2 基因表达和蛋白功能的多样性影响底物药物的药动学和疗效。ABCG2 单核苷酸基因多态性是多样性的重要原因。而 Ripberger 等<sup>[50]</sup>研究显示, 421C>A 基因型降低 BCRP 功能不仅仅是由于影响蛋白结构的完整性, 该基因型还增强了 microRNA 对 ABCG2 基因的抑制调控。Saito 等<sup>[51]</sup>研究发现, 人胎盘中 microRNA-328 启动子的甲基化水平与 BCRP 表达个体差异密切相关。这些研究表明造成基因表达个体差异的机制不只是单核苷酸基因多态性 (SNPs), 参与目标基因调控的

microRNA 启动子区域甲基化水平也是重要原因。

### 4 结语

药物转运体主导药物体内吸收、分布和排泄过程而影响药物的安全性和有效性。随着表观遗传学的发展, 表明表观遗传修饰调控多种药物转运体在体内的分布和表达, 直接影响机体对药物的反应。以往机体对药物的反应存在个体差异, 往往归结于药物代谢酶或转运体基因多态性, 而表观遗传调控机制是对药物反应个体差异现象的有力补充。与基因多态性相比, 表观遗传调控更具有多样性, 疾病、药物或外源性物质等均可以影响表观遗传修饰过程。因此基于表观遗传学的药物转运体研究将有助于人们理解药物反应多样性, 促进以表观遗传修饰为靶点的药物相互作用和多药耐药研究, 为临床合理用药以及治疗新方法提供新方向。

### 参考文献

- [1] 王丹, 饶志, 武新安. 药物转运体所介导的药物相互作用 [J]. 中国医院药学杂志, 2013, 33(5): 397-399.
- [2] 王崇, 刘克辛. 外排型转运体与 CYP450 酶所介导的药物相互作用 [J]. 药学学报, 2014, (5): 590-595.
- [3] 冯源, 刘克辛. 有机阴离子转运体研究的最新进展 [J]. 药学学报, 2016, (7): 1054-1059.
- [4] Satake K, Yu T, Nakagawa H. Drugs Affecting Epigenetic Modifications of ABC Transporters for Drug Resistance [M]. Springer International Publishing, 2015: 273-297.
- [5] Zoghbi H Y, Beaudet A L. Epigenetics and Human Disease [J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2016, 8(2): a019497.
- [6] Baba Y, Watanabe M, Baba H. Review of the alterations in DNA methylation in esophageal squamous cell carcinoma [J]. Surg Today, 2013, 43(12): 1355-1364.
- [7] Sharom F J. The P-glycoprotein multidrug transporter [J]. Essays Biochem, 2011, 50(1): 161-178.
- [8] Montanari F, Ecker G F. Prediction of drug-ABC-transporter interaction--Recent advances and future challenges [J]. Adv Drug Deliv Rev, 2015, 86: 17-26.
- [9] Shi C J, Wang F, Ren M F, et al. Up-regulation of ABCB1/P-glycoprotein by escaping promoter hypermethylation indicates poor prognosis in hematologic malignancy patients with and without bone marrow transplantation [J]. Leuk Res, 2011, 35(1): 73-79.
- [10] Reed K, Hembruff S L, Sprowl J A, et al. The temporal relationship between ABCB1 promoter hypomethylation, ABCB1 expression and acquisition of drug resistance [J].

- Pharmacogenomics J, 2010, 10(6): 489-504.
- [11] Takeda M, Mizokami A, Mamiya K, et al. The establishment of two paclitaxel-resistant prostate cancer cell lines and the mechanisms of paclitaxel resistance with two cell lines [J]. Prostate, 2007, 67(9): 955-967.
- [12] Wu L X, Wen C J, Li Y, et al. Interindividual epigenetic variation in ABCB1 promoter and its relationship with ABCB1 expression and function in healthy Chinese subjects [J]. Br J Clin Pharmacol, 2015, 80(5): 1109-1121.
- [13] Mealey K L. ABCG2 transporter: therapeutic and physiologic implications in veterinary species [J]. J Vet Pharmacol Ther, 2012, 35(2): 105-112.
- [14] Bram E E, Stark M, Raz S, et al. Chemotherapeutic drug-induced ABCG2 promoter demethylation as a novel mechanism of acquired multidrug resistance [J]. Neoplasia, 2009, 11(12): 1359-1370.
- [15] Nakano H, Nakamura Y, Soda H, et al. Methylation status of breast cancer resistance protein detected by methylation-specific polymerase chain reaction analysis is correlated inversely with its expression in drug-resistant lung cancer cells [J]. Cancer, 2008, 112(5): 1122-1130.
- [16] Spitzwieser M, Pirker C, Koblmüller B, et al. Promoter methylation patterns of ABCB1, ABCC1 and ABCG2 in human cancer cell lines, multidrug-resistant cell models and tumor, tumor-adjacent and tumor-distant tissues from breast cancer patients [J]. Oncotarget, 2016, 7(45): 73347-73369.
- [17] Nhan Lu-Chinh Phan N V T, Phuc Van Pham. Low concentrations of 5-aza-2'-deoxycytidine induce breast cancer stem cell differentiation by triggering tumor suppressor gene expression [J]. Oncotargets & Therapy, 2016, 9: 49.
- [18] Porro A, Iraci N, Soverini S, et al. c-MYC oncoprotein dictates transcriptional profiles of ATP-binding cassette transporter genes in chronic myelogenous leukemia CD34<sup>+</sup> hematopoietic progenitor cells [J]. Mol Cancer Res, 2011, 9(8): 1054-1066.
- [19] Roustit M, Fonrose X, Montani D, et al. CYP2C9, SLCO1B1, SLCO1B3, and ABCB1 polymorphisms in patients with bosentan-induced liver toxicity [J]. Clinical Pharmacology & Therapeutics, 2014, 95(6): 583-585.
- [20] Imai S, Kikuchi R, Kusuhara H, et al. DNA methylation and histone modification profiles of mouse organic anion transporting polypeptides [J]. Drug Metab Dispos, 2013, 41(1): 72-78.
- [21] Imai S, Kikuchi R, Tsuruya Y, et al. Epigenetic regulation of organic anion transporting polypeptide 1B3 in cancer cell lines [J]. Pharm Res, 2013, 30(11): 2880-2890.
- [22] Ueo H, Motohashi H, Katsura T, et al. Human organic anion transporter hOAT3 is a potent transporter of cephalosporin antibiotics, in comparison with hOAT1 [J]. Biochem Pharmacol, 2005, 70(7): 1104-1113.
- [23] Tahara H, Kusuhara H, Endou H, et al. A species difference in the transport activities of H2 receptor antagonists by rat and human renal organic anion and cation transporters [J]. J Pharmacol Exp Ther, 2005, 315(1): 337-345.
- [24] Ye J, Liu Q, Wang C, et al. Inhibitory effect of JBP485 on renal excretion of acyclovir by the inhibition of OAT1 and OAT3 [J]. Eur J Pharm Sci, 2012, 47(2): 341-346.
- [25] Jin L, Kikuchi R, Saji T, et al. Regulation of tissue-specific expression of renal organic anion transporters by hepatocyte nuclear factor 1 alpha/beta and DNA methylation [J]. J Pharmacol Exp Ther, 2012, 340(3): 648-655.
- [26] Jin L, Kikuchi R, Saji T, et al. Regulation of tissue-specific expression of renal organic anion transporters by hepatocyte nuclear factor 1  $\alpha/\beta$  and DNA methylation [J]. J Pharmacol Exp Ther, 2012, 340(3): 648-655.
- [27] More S S, Li S, Yee S W, et al. Organic cation transporters modulate the uptake and cytotoxicity of picoplatin, a third-generation platinum analogue [J]. Mol Cancer Ther, 2010, 9(4): 1058-1069.
- [28] Nies A T, Koepsell H, Winter S, et al. Expression of organic cation transporters OCT1 (SLC22A1) and OCT3 (SLC22A3) is affected by genetic factors and cholestasis in human liver [J]. Hepatology, 2009, 50(4): 1227-1240.
- [29] Schaeffeler E, Hellerbrand C, Nies A T, et al. DNA methylation is associated with downregulation of the organic cation transporter OCT1(SLC22A1) in human hepatocellular carcinoma [J]. Genome Med, 2011, 3(12): 82.
- [30] Lin R, Li X, Li J, et al. Long-term cisplatin exposure promotes methylation of the OCT1 gene in human esophageal cancer cells [J]. Dig Dis Sci, 2013, 58(3): 694-698.
- [31] Chen L, Hong C, Chen E C, et al. Genetic and epigenetic regulation of the organic cation transporter 3, SLC22A3 [J]. Pharmacogenomics J, 2013, 13(2): 110-120.
- [32] Aoki M, Terada T, Kajiwara M, et al. Kidney-specific expression of human organic cation transporter 2(OCT2/SLC22A2) is regulated by DNA methylation [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2008, 295(1): F165-170.

- [33] Liu Y, Zheng X, Yu Q, et al. Epigenetic activation of the drug transporter OCT2 sensitizes renal cell carcinoma to oxaliplatin [J]. *Sci Transl Med*, 2016, 8(348): 348ra97.
- [34] Qu Q, Qu J, Zhan M, et al. Different involvement of promoter methylation in the expression of organic cation/carnitine transporter 2(OCTN2) in cancer cell lines [J]. *PLoS One*, 2013, 8(10): e76474.
- [35] Lobera M, Madauss K P, Pohlhaus D T, et al. Selective class IIa histone deacetylase inhibition via a nonchelating zinc-binding group [J]. *Nat Chem Biol*, 2013, 9(5): 319-325.
- [36] Xiao J J, Huang Y, Dai Z, et al. Chemoresistance to depsipeptide FK228 [(E)-(1S,4S,10S,21R)-7-[(Z)-ethylidene]-4,21-diisopropyl-2-oxa-12,13-dithia-5,8,20,23-tetraazabicyclo[8,7,6]-tricos-16-ene-3,6,9,22-pentanone] is mediated by reversible MDR1 induction in human cancer cell lines [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2005, 314(1): 467-475.
- [37] Hauswald S, Duque-Afonso J, Wagner M M, et al. Histone deacetylase inhibitors induce a very broad, pleiotropic anticancer drug resistance phenotype in acute myeloid leukemia cells by modulation of multiple ABC transporter genes [J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(11): 3705-3715.
- [38] Baker E K, Johnstone R W, Zalcberg J R, et al. Epigenetic changes to the MDR1 locus in response to chemotherapeutic drugs [J]. *Oncogene*, 2005, 24(54): 8061-8075.
- [39] Jin W, Liu Y, Xu S G, et al. UHRF1 inhibits MDR1 gene transcription and sensitizes breast cancer cells to anticancer drugs [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2010, 124(1): 39-48.
- [40] Kim H, Kim S N, Park Y S, et al. HDAC inhibitors downregulate MRP2 expression in multidrug resistant cancer cells: implication for chemosensitization [J]. *Int J Oncol*, 2011, 38(3): 807-812.
- [41] Xu Y, Jiang Z, Yin P, et al. Role for Class I histone deacetylases in multidrug resistance [J]. *Exp Cell Res*, 2012, 318(3): 177-186.
- [42] To K K, Polgar O, Huff L M, et al. Histone modifications at the ABCG2 promoter following treatment with histone deacetylase inhibitor mirror those in multidrug-resistant cells [J]. *Mol Cancer Res*, 2008, 6(1): 151-164.
- [43] Cascorbi I, Schwab M. Epigenetics in Drug Response [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2016, 99(5): 468-470.
- [44] Saito J, Hirota T, Kikunaga N, et al. Interindividual differences in placental expression of the SLC22A2 (OCT2) gene: relationship to epigenetic variations in the 5'-upstream regulatory region [J]. *J Pharm Sci*, 2011, 100(9): 3875-3883.
- [45] Kovalchuk O, Filkowski J, Meservy J, et al. Involvement of microRNA-451 in resistance of the MCF-7 breast cancer cells to chemotherapeutic drug doxorubicin [J]. *Mol Cancer Ther*, 2008, 7(7): 2152-2159.
- [46] Yang L, Li N, Wang H, et al. Altered microRNA expression in cisplatin-resistant ovarian cancer cells and upregulation of miR-130a associated with MDR1/P-glycoprotein-mediated drug resistance [J]. *Oncol Rep*, 2012, 28(2): 592-600.
- [47] Bruhn O, Drerup K, Kaehler M, et al. Length variants of the ABCB1 3'-UTR and loss of miRNA binding sites: possible consequences in regulation and pharmacotherapy resistance [J]. *Pharmacogenomics*, 2016, 17(4): 327-340.
- [48] Pogribny I P, Filkowski J N, Tryndyak V P, et al. Alterations of microRNAs and their targets are associated with acquired resistance of MCF-7 breast cancer cells to cisplatin [J]. *Int J Cancer*, 2010, 127(8): 1785-1794.
- [49] Ma J, Wang T, Guo R, et al. Involvement of miR-133a and miR-326 in ADM resistance of HepG2 through modulating expression of ABCC1 [J]. *J Drug Target*, 2015, 23(6): 519-524.
- [50] Ripberger A, Benndorf R A. The C421A (Q141K) polymorphism enhances the 3'-untranslated region (3'-UTR)-dependent regulation of ATP-binding cassette transporter ABCG2 [J]. *Biochem Pharmacol*, 2016, 104: 139-147.
- [51] Saito J, Hirota T, Furuta S, et al. Association between DNA methylation in the miR-328 5'-flanking region and inter-individual differences in miR-328 and BCRP expression in human placenta [J]. *PLoS One*, 2013, 8(8): e72906.