



MATE carriers and their pharmacological relevance

Transportorii MATE și relevanța lor farmacologică

Robert ANCUCEANU,
Veronica MUDRAC, Elisabeta MUȘAT

Facultatea de Farmacie, Universitatea de Medicină
și Farmacie „Carol Davila”, București

ABSTRACT

Variabilitatea efectului medicamentelor este cunoscută de mult timp, dar cauzele acestora nu au fost încă elucidate complet. Pompele de eflux joacă un rol important în variabilitatea răspunsului la medicamente, iar una dintre cele mai recent elucidate clase sunt pompele din familia MATE (Multidrug And Toxic compound Extrusion). Articolul de față prezintă pe scurt natura și funcțiile acestor transportori, distribuția lor în lumea vie și relevanța farmacologică a inhibării acestor transportori la procariote și respectiv la om. Inhibarea transportorilor MATE bacterieni (NorM și DinF) ar putea oferi noi perspective în tratamentul antimicrobian, iar inhibarea transportorilor la om poate avea consecințe adverse sau interacțiuni medicamentoase nedorite.

Article History:

Received: 16 February 2018

Accepted: 1 March 2018

INTRODUCERE

Se știe că, pentru mai multe clase de medicamente, rata de răspuns este departe de a fi de 100%: există pacienți la care medicamentul își exercită efectul terapeutic și pacienți la care administrarea medicamentului nu se asociază cu beneficii terapeutice (în schimb, efectele adverse pot fi manifeste). Acest fenomen poate avea explicații complexe, de ordin farmacocinetic sau farmacodinamic, și se manifestă deosebit de pregnant în cazul multor antitumorale sau antibiotice (antibiorezistență). O parte foarte importantă a acestui *puzzle* (dar nu singura) este reprezentată de **pompele de eflux**. Acestea sunt proteine situate în membrana celulei procariote (bacterii) și eucariote (ex. celule umane) implicate în eliminarea substanțelor potențial toxice pentru celulă (1). Pompele de eflux identificate până în prezent fac parte din cinci familii diferite de proteine:

- **Familia RND** (*Resistance – Nodulation – Cell Division*, rezistență, nodulare și diviziune celulară) – o familie de pompe bacteriene implicate, pe lângă rezistența la metale (în medii poluate), și în formarea nodulilor de la rădăcinile de leguminoase și în diviziunea celulară (2);
- **Familia SMR** (*Small Multidrug Resistance*, familia mică de rezistență la medicamente) – o familie de proteine bacteriene care transportă compuși lipofili, printre care o varietate de antibiotice, și este implicată în rezistența la acestea (3);
- **Suprafamilia MFS** (*Major Facilitator Superfamily*, suprafamilia facilitatorilor majori, prezentă și la procariote, dar și la eucariote), formată din

proteine care facilitează transportul unor molecule mici ca răspuns la un gradient chimiosmotic și, printre altele, unii membri împing în afara celulei și o varietate de medicamente (4);

- **Suprafamilia ABC** (*ATP-Binding Cassette*, familia transportorilor cu casetă de legare a ATP) – una dintre cele mai mari suprafamilii de proteine transportoare, răspândită în toată lumea vie, numită astfel deoarece aceste proteine au în structura lor un domeniu de legare a ATP (funcționând pe baza energiei eliberate de hidroliza ATP) și incriminată în rezistența la o varietate de medicamente (5).
- **Familia MATE** (*Multidrug and Toxic Compound Extrusion*, familia de extrudare a medicamentelor și compușilor toxici), cel mai recent caracterizată (6).

CE SUNT TRANSPORTORII MATE?

Prezentul articol prezintă pe scurt caracteristicile și relevanța clinică a transportorilor MATE din perspectivă farmacologică. Până în prezent, se cunosc aproximativ 900 de proteine MATE la organisme provenind din toate domeniile lumii vii, care, în funcție de secvența de aminoacizi, au fost clasificate în trei subfamilii, primele două fiind specifice procariotelor, iar a treia – organismelor eucariote:

1. **NorM** – membrii acesteia fiind identificați, de exemplu, la *Vibrio cholera* (NorM-VC) și *Neisseria gonorrhoea* (NorM-NG);
2. **DinF** (*DNA damage-inducibile protein F*, proteina F indusă de leziunile DNA) – spre exemplu, la *Bacillus halodurans* (DinF-BH) sau *Pyrococcus furiosus* (PfMATE)

3. **Eucariotă** – de exemplu, transportorii MATE1 și MATE2 descriși la șobolan, iepure, maimuță (*Macacus mulatta*, cunoscut și sub sinonimul *M. rhesus*) și om (1,7).

În anul 2005, a fost identificat primul transportor MATE la mamifere, numit MATE1, urmat la scurt timp de identificarea altor două izoforme, numite MATE2 și MATE2-K. Aceste proteine transportoare, deși exprimate în mai multe țesuturi, acționează în principal în rinichi și în ficat, unde, împreună cu transportorii cationilor organici (*Organic Cation Transporters*, OCT), formează împreună o cale de eliminare a cationilor organici (8), eliminând substanțele organice încărcate pozitiv (cationi organici) și unii anioni, în schimbul protonilor. Într-o formă ușor simplificată, la nivelul rinichiului, transportorii OCT2 și, în mai mică măsură, OCT3 asigură influxul cationilor organici în celulele tubului contort proximal, în vreme ce transportorii MATE asigură efluxul acestora în urină (9).

INHIBITORI AI TRANSPORTORILOR BACTERIENI DIN FAMILIA MATE

Deoarece transportorii MATE bacterieni (NorM și DinF) contribuie la fenomenul de rezistență multiplă la medicamente (*MultiDrug Resistance*, MDR), se presupune că înțelegerea mecanismelor moleculare pe baza cărora funcționează aceștia va permite dezvoltarea de inhibitori ai acestora, care să poată fi utilizați pentru înfrângerea rezistenței la antibiotice (10,11). Se știe astăzi că fenomenul de antibioretistență, fie ea intrinsecă sau dobândită, este în mare măsură consecința exprimării

de către microorganismele respective a unor pompe de eflux, unele specifice pentru un singur antibiotic sau o singură clasă de antibiotice, iar altele pentru o varietate structurală de molecule (12). Deși pompele de eflux pot fi exprimate și de bacteriile Gram- pozitive și de cele Gram-negative, efectul de rezistență este deosebit de pregnant pentru acestea din urmă, pentru care, de altfel, ultimele decenii au văzut foarte puține progrese în dezvoltarea de antibiotice noi, cu mecanisme diferite de acțiune față de cele cunoscute (13). Inhibarea transportorilor de eflux bacterieni reprezintă o preocupare actuală în domeniul dezvoltării de medicamente antibiotice (14) și nu este exclus să fie necesară inhibarea simultană a mai multor pompe de eflux. În acest context, dezvoltarea de inhibitori MATE devine o necesitate, dar, deși se împlinesc aproape 20 de ani de la identificarea transportorilor MATE la procariote, progresele în identificarea de inhibitori ai acestora cu potențială utilitate clinică au fost deocamdată foarte limitate. Se știe că medicamentul verapamil, pe lângă utilitatea lui în terapia cardiovasculară, reprezintă un inhibitor pentru o varietate de pompe de eflux și s-a constatat în studii *in vitro* că poate inhiba și activitatea pompelor bacteriene de tip MATE (NorM și DinF) (15). Un alt inhibitor de origine naturală a fost recent identificat pe bază de studii *in silico* (16), dar va mai trebui așteptat până la dezvoltarea clinică a unui asemenea inhibitor.

RELEVANȚA CLINICĂ A TRANSPORTORILOR MATE DIN ORGANISMUL UMAN

Deoarece rolul transportorilor MATE este legat de excreția

xenobioticelor, toxicitatea diferită a unor medicamente din aceeași clasă terapeutică poate fi explicată prin implicarea acestor transportori în excreție. Exemplul tipic este reprezentat de sărurile de platină utilizate ca antitumorale. Se știe că cisplatina are un nivel relativ ridicat de nefrotoxicitate, pe când carboplatina, oxaliplatina sau nedaplatina, nu. Cisplatina și oxaliplatina se acumulează în celulele renale, fiind transportate activ cu ajutorul transportorilor OTC, pe când carboplatina și nedaplatina nu, ceea ce explică lipsa de toxicitate a acestora din urmă. De ce însă diferența dintre cisplatină și oxaliplatină? Deși ambele sunt transportate în celulele renale de către transportorii OTC, oxaliplatina este excretată de acolo de către pompa MATE, pe când cisplatina, nu (17) – sau, cel puțin, nu la fel de eficient. Este posibil ca pompele MATE să joace totuși un rol în excreția cisplatină din celulele renale, deoarece s-a raportat că, în experimente la șoarece, inhibarea exprimării MATE1 se asociază cu nefrotoxicitate mai intensă și mai rapidă (18). Aceasta sugerează că alterări ale MATE1 (cauzate de mutații la nivel genetic, de exemplu) la unele persoane pot se pot asocia cu o nefrotoxicitate mai mare față de persoanele cu proteine MATE1 normale structural și funcțional.

Deși au existat unele date care au sugerat că variabilitatea răspunsului glicemic la metformină între pacienții diabetici este legat de diversele variante genice ale transportorilor MATE (19), o metaanaliză recentă, bazată pe date de la aproape 8.000 de pacienți, a infirmat o asemenea ipoteză (20).

Proteinele MATE umane transportă și excretă la nivel renal o varietate de compuși endogeni și medicamente: corticosteroizi, creatinină, metformină, cimetidină, săruri de platină sau unele antibiotice. Ele pot fi inhibitate de o serie de medicamente, astfel încât, la administrarea simultană la un pacient de medicamente eliminate cu implicarea MATE și de medicamente care inhibă transportorii MATE, există riscul unor interacțiuni medicamentoase, dintre care unele pot fi relevante clinic (9). De exemplu, în experimente la rozătoare, s-a demonstrat că ondansetronul poate crește nefrotoxicitatea cisplatină prin inhibarea proteinelor MATE (21). *Clearance*-ul metforminei poate fi diminuat (și concentrația plasmatică poate crește) ca urmare a unor medicamente cu efect inhibitor asupra transportorilor MATE, de ex. cefalexina, dolutegravir sau trimetoprim. Combinația trimetoprim-sulfametoxazol (cotrimoxazol) sau pantoprazolul pot crește concentrația plasmatică a metotrexatului, exprimată prin aria de sub curba timp-concentrație cu cca. 70% (22). În excreția agonistului dopaminergic pramipexol este implicat transportorul MATE1, iar inhibarea acestuia (de ex. de către cimetidină sau altele dintre medicamentele menționate anterior) poate crește concentrația plasmatică a pramipexolului (23).

CONCLUZII

Transportorii MATE sunt o familie de proteine transportoare larg răspândite în lumea vie de la procariote la om, a căror inhibare poate deschide o cale de înfrângere a antibioretistenței (în cazul transportorilor bacterieni) sau

poate crește concentrația plasmatică a unor medicamente în interacțiuni medicamentoase.

Variațiile în toxicitatea unor medicamente, cum ar fi derivații de platină, pot fi înțelese mai bine prin

înțelegerea rolului jucat de transportorii MATE în eliminarea lor.

Conflict of interest: none declared
Financial support: none declared

BIBLIOGRAFIE

1. **Lu M.** Structures of multidrug and toxic compound extrusion transporters and their mechanistic implications. *Channels*. 2016 Mar 3; 10(2):88–100.
2. **Nies D.H., Silver S.** Ion efflux systems involved in bacterial metal resistances. *J Ind Microbiol*. 1995 Feb; 14(2):186–99.
3. **Bay D.C., Rommens K.L., Turner R.J.** Small multidrug resistance proteins: A multidrug transporter family that continues to grow. *Biochim Biophys Acta BBA - Biomembr*. 2008 Sep; 1778(9):1814–38.
4. **Pao S.S., Paulsen I.T., Saier M.H.** Major facilitator superfamily. *Microbiol Mol Biol Rev MMBR*. 1998 Mar; 62(1):1–34.
5. **Vasilioi V., Vasilioi K., Nebert D.W.** Human ATP-binding cassette (ABC) transporter family. *Hum Genomics*. 2009 Apr; 3(3):281–90.
6. **Ogawa W., Minato Y., Dodan H., Onishi M., Tsuchiya T., Kuroda T.** Characterization of MATE-type multidrug efflux pumps from *Klebsiella pneumoniae* MGH78578. *PLoS One*. 2015; 10(3):e0121619.
7. **Nies A.T., Damme K., Kruck S., Schaeffeler E., Schwab M.** Structure and function of multidrug and toxin extrusion proteins (MATEs) and their relevance to drug therapy and personalized medicine. *Arch Toxicol*. 2016 Jul; 90(7):1555–84.
8. **Staud F., Cervený L., Ahmadimoghaddam D., Ceckova M.** Multidrug and toxin extrusion proteins (MATE/SLC47); role in pharmacokinetics. *Int J Biochem Cell Biol*. 2013 Sep; 45(9):2007–11.
9. **Ivanyuk A., Livio F., Biollaz J., Buclin T.** Renal Drug Transporters and Drug Interactions. *Clin Pharmacokinet*. 2017 Aug; 56(8):825–92.
10. **Eisinger M.L., Nie L., Dörrbaum A.R., Langer J.D., Michel H.** The Xenobiotic Extrusion Mechanism of the MATE Transporter NorM_PS from *Pseudomonas stutzeri*. *J Mol Biol*. 2018 Mar 16;
11. **Krah A., Zachariae U.** Insights into the ion-coupling mechanism in the MATE transporter NorM-VC. *Phys Biol*. 2017 Jun 29; 14(4):045009.
12. **Poole K.** Efflux-mediated antimicrobial resistance. *J Antimicrob Chemother*. 2005 Jul; 56(1):20–51.
13. **Lomovskaya O., Bostian K.A.** Practical applications and feasibility of efflux pump inhibitors in the clinic – A vision for applied use. *Biochem Pharmacol*. 2006 Mar 30; 71(7):910–8.
14. **Nakashima R., Sakurai K., Yamasaki S., Hayashi K., Nagata C., Hoshino K. et al.** Structural basis for the inhibition of bacterial multidrug exporters. *Nature*. 2013 Aug 1; 500(7460):102–6.
15. **Radchenko M., Symersky J., Nie R., Lu M.** Structural basis for the blockade of MATE multidrug efflux pumps. *Nat Commun*. 2015 Aug 6; 6:7995.
16. **Keshewani M., Michael Gromiha M., Fukui K., Velmurugan D.** Identification of novel natural inhibitor for NorM - a multidrug and toxic compound extrusion transporter - an silico molecular modeling and simulation studies. *J Biomol Struct Dyn*. 2017 Jan; 35(1):58–77.
17. **Yokoo S., Yonezawa A., Masuda S., Fukatsu A., Katsura T., Inui K-I.** Differential contribution of organic cation transporters, OCT2 and MATE1, in platinum agent-induced nephrotoxicity. *Biochem Pharmacol*. 2007 Aug 1; 74(3):477–87.
18. **Nakamura T., Yonezawa A., Hashimoto S., Katsura T., Inui K-I.** Disruption of multidrug and toxin extrusion MATE1 potentiates cisplatin-induced nephrotoxicity. *Biochem Pharmacol*. 2010 Dec 1; 80(11):1762–7.
19. **Choi J.H., Yee S.W., Ramirez A.H., Morrissey K.M., Jang G.H., Joski P.J. et al.** A common 5'-UTR variant in MATE2-K is associated with poor response to metformin. *Clin Pharmacol Ther*. 2011 Nov; 90(5):674–84.
20. **Dujic T., Zhou K., Yee S.W., van Leeuwen N., de Keyser C.E., Javorský M. et al.** Variants in Pharmacokinetic Transporters and Glycemic Response to Metformin: A Metgen Meta-Analysis. *Clin Pharmacol Ther*. 2017 Jun; 101(6):763–72.
21. **Zirak M.R., Rahimian R., Ghazi-Khansari M., Abbasi A., Razmi A., Mehr S.E. et al.** Tropisetron attenuates cisplatin-induced nephrotoxicity in mice. *Eur J Pharmacol*. 2014 Sep 5; 738:222–9.
22. **Lepist E.-I., Ray A.S.** Renal Transporter-Mediated Drug-Drug Interactions: Are They Clinically Relevant? *J Clin Pharmacol*. 2016; 56 Suppl 7:S73–81.
23. **Knop J., Hoier E., Ebner T., Fromm M.F., Müller F.** Renal tubular secretion of pramipexole. *Eur J Pharm Sci Off J Eur Fed Pharm Sci*. 2015 Nov 15; 79:73–8.