

Zárójelentés

OTKA nyilvántartási szám: **PD 45957**

Témavezető neve: **Laczka Csilla Dr.**

Vezető kutató neve: Sarkadi Balázs Dr.

Téma címe: *A humán ABCG2 multidrog transzporter működésének vizsgálata*

A kutatás időtartama: 2003. október 1.- 2009. június 30.

Tudományos háttér:

A humán ABCG2 egy plazma membrán glikoprotein, amely a felnőtt szervezet és a magzat mérgekkel szembeni védelmében, a szervezet *méregtelenítésében* játszik szerepet, és mint ilyen, befolyásolhatja egyes *gyógyszerek felszívódását* (1). Jelenlétét igazolták a rákos sejtek gyógyszerekkel szembeni ellenálló-képességének háttérében is (1). Kimutatták, hogy az ABCG2 termelődése fokozódik az emlőben a tejelválasztás során, ahol a B2-vitamin (és feltételezhetően más *vitaminok*) *tejbe történő kiválasztásáért* felelős, ugyanakkor bizonyos toxikus anyagokat is képes az anyatejbe kipumpálni, ezzel hozzájárulhat a tej toxikus anyagokkal való szennyeződéséhez (2). Az ABCG2 az *őssejtekben* is kifejeződik. Feltételezik, hogy e fontos sejtek mérgekkel szembeni illetve *oxigénhiányos körülmények* közötti védelmében játszik szerepet (3). Egy friss publikáció pedig arra világít rá, hogy a vese proximális tubulusaiban kifejeződő ABCG2 képes *húgysavat transzportálni* (4). Nemrégiben írták le, hogy a vér-agy gátban kifejeződő ABCG2 fehérje képes az Alzheimer kór során az agyban felhalmozódó A β peptid vérbe történő kipumpálására, működése fontos lehet e neurodegeneratív betegség kialakulásának megelőzésében (5).

A kutatási témában elvégzett munka és az elért eredmények részletes ismertetése:

1. ABCG2 pontmutáns változatainak vizsgálata:

Az ABCG2 fehérje különböző, drog-szelektált sejtvonalakból történt klónozása során három, egymástól mindössze egy aminosavban eltérő mutáns fehérje változatot írtak le. A mutáció minden esetben a 482-es aminosav pozícióban következett be (6). Korábbi vizsgálataink során jellemeztük a vad típusú (R482), illetve csak egyes drogszelektált sejtvonalakban előforduló, R482G ill. R482T mutáns ABCG2 változatok aktivitását, szubsztrát-specifitását. Ezek alapján sikerült kimutatni, hogy a mutáns változatok bizonyos értelemben funkcionyeréses („gain of function”) mutánsoknak tekinthetők, mert nagyobb ATP hidrolizáló kapacitással és a vad-típustól eltérő szubsztrát-spektrummal bírnak (7).

Jelen kutatás keretében elvégzett munkánk során azt vizsgáltuk, hogy az ABCG2 fehérje 482-es pozíciójában található aminosav minősége hogyan befolyásolja a fehérje működését. Különböző, a vad-típustól mindössze a 482-es aminosav pozícióban eltérő mutáns ABCG2 változatokat hoztunk létre, amelyek segítségével jellemeztük a fehérje mutációs forró pontját. Sikerült létrehozunk a vad-típushoz képest fokozott, illetve csökkent működéssel bíró mutánsokat. Ugyanakkor kimutattuk, hogy a vad-típus egyedi szubsztrát-felismeréssel bír, ami megmagyarázhatja, miért ez és nem valamelyik fokozott működésű változat konzerválódott az evolúció során (8).

2. Az ABCG2 polimorf változatainak jellemzése:

Az *abcg2*-re vonatkozó szekvencia adatok számának növekedésével nyilvánvalóvá vált, hogy a fehérjének több, polimorf változata létezik (9). Munkánk során - külföldi kollaboráció keretében - vizsgáltuk az emlős illetve rovar sejtekben termeltetett, három leggyakoribb polimorf ABCG2 változat expresszióját, lokalizációját és működőképességét. Kimutattuk, hogy a Q141K változat gyengébb transzportere bizonyos citosztatikumoknak, a fehérje nagy része nem jut ki az emlős sejtek (humán embrionális vese sejtvonala-HEK293) plazmamembránjába, és ATP hidrolizáló képessége is

alacsonyabb a többi változaténál. Mindezek alapján valószínűsíthető, hogy a Q141K polimorfizmust hordozó egyedek bizonyos gyógyszerekkel, vagy akár a mindennapi táplálékkal bejutó toxikus anyagokkal szemben is érzékenyebbek. ABCG2 szubsztrát gyógyszerek alkalmazása előtt fontos lehet tehát a beteg genotípusának meghatározása (10). Egy, a közelmúltban publikált kutatás szerint a csökkent működésű Q141K változat megnövekedett szérum húgysav szintet eredményezhet, ami szerepet játszhat a köszvény kialakulásában (4).

3. Az ABCG2 és tirozin kináz gátlók közötti kölcsönhatás vizsgálata:

A tirozin kinázok (TK) megváltozott működése a sejtek malignus átalakulásához vezethet. A tirozin kinázokra ható specifikus gátlók igéretes molekulák a rákos sejtekkel szemben folytatott küzdelemben. Ezeknek a gyógyszereknek azonban el kell jutniuk a célsejtek citoplazmájába, amit a tumoros sejtek plazmamembránjában lévő ABC transzporterek, pl. az MDR1 vagy az ABCG2 fehérje megakadályozhatnak.

3.1. Az ABCG2 fehérje képes kölcsönhatásba lépni egyes, a klinikumban már használt tirozin kináz gátlókkal (Glivec, Iressa).

Munkánk során azt vizsgáltuk, hogy az ABCG2 fehérje kölcsönhatásba tud-e lépni a klinikumban már használt vagy tesztelés alatt lévő tirozin kináz gátlókkal. ABCG2 fehérjét tartalmazó membrán preparátum illetve ép sejtek vizsgálatán alapuló módszerekkel kimutattuk, hogy mindhárom általunk vizsgált tirozin kináz gátló (Glivec, Iressa és EKI-785) befolyásolja az ABCG2 fehérje működését. Azt tapasztaltuk, hogy már egészen alacsony, a klinikai gyakorlatban fontos koncentrációban fokozta az ABCG2 ATP-hidrolizáló kapacitását az Iressa és az EKI-785, míg a Glivec gátló hatással volt a transzporter működésére. Az ABCG2 szubsztrát fluoreszcens festék (Hoechst33342) felvételére mindhárom anyag gátló hatással bírt. Eredményeink rávilágítanak arra, hogy az ABCG2 működésével számolni kell e gyógyszerek alkalmazásánál, ugyanis az ABCG2 fehérje jelenléte csökkentheti ezek felszívódását és a tumorsejtekbe való bejutását, illetve együttes alkalmazás esetén a tirozin kináz gátlók befolyásolhatják más, ABCG2-szubsztrát gyógyszerek toxikusságát (11). Ez a publikációnk, mint az a

Molecular Pharmacology c. folyóirat szerkesztőjének leveléből megtudtuk, az újság honlapján a leggyakrabban látogatott 10 publikáció között volt 2004. júniusában.

3.2. Az ABCG2 fehérje megakadályozza az Iressa (ZD1839, Gefitinib) apoptotikus hatását.

Az Iressa nevű, EGFR tirozin kináz gátlószerezrel való kölcsönhatás további vizsgálatának érdekében epidermális növekedési faktor (EGF) -függő, Iressa- érzékeny sejtvonalban (A431) termeltettük az ABCG2 fehérjét. Azt tapasztaltuk, hogy az ABCG2 jelenléte lényegesen megnöveli az A431 sejt Iressa tűrőképességét azáltal, hogy csökkenti annak EGFR foszforilációt gátló, apoptózist okozó hatását. Amennyiben viszont ABCG2-specifikus gátlószert adtunk a sejtekhez, az Iressa ugyanolyan hatékonyan bizonyult, mint az ABCG2-t nem termelő vagy egy inaktív ABCG2 mutáns fehérjét kifejező A431 sejtek esetében. Az általunk létrehozott sejtmodell segítségével tehát igazoltuk, hogy az ABCG2 képes kipumpálni az őt kifejező sejtekből az Iressa-t, ezáltal jelentős szerepet játszhat Iressa-val szemben ellenálló tumorok kialakulásában (12).

3.3. Az ABCG2 és MDR1 fehérjék második generációs tirozin kináz gátlószerekkel való kölcsönhatásának vizsgálata

A krónikus mieloid leukémia kezelésében alkalmazott Glivec tirozin kináz gátlóval szemben gyakran alakul ki rezisztencia a célfehérje (Bcr-Abl fúziós tirozin kináz) mutációja következtében. Emiatt ún. második generációs bcr-abl tirozin kináz gátló anyagokat fejlesztettek ki.

Jelen munkánk során három, a klinikumban már alkalmazott (Nilotinib, Dasatinib) illetve klinikai kipróbálás alatt lévő (Bosutinib) második generációs tirozin kináz gátló anyag és a daganatok kemoterápia-rezisztenciájában leggyakrabban szerepet játszó két ABC fehérje az MDR1 és ABCG2 közötti kölcsönhatást vizsgáltuk. Kimutattuk, hogy az MDR1 fehérje működését befolyásolja a Dasatinib és a Nilotinib, de csak a Dasatinibbal szemben képes sejttúlélést biztosítani ez a transzporter. Ezzel szemben az ABCG2 fehérje mind a Nilotinibbal mind a Dasatinibbal szemben képes megvédi a sejteket, aminek hátterében az áll, hogy mindkét anyag esetében csökkenti azok sejtbeli akkumulációját. A harmadik vizsgált anyag, a Bosutinib esetében nem tudtuk kimutatni, hogy az a

klinikailag fontos koncentrációkban befolyásolná az MDR1 vagy az ABCG2 működését, és e két fehérje nem is tudta megvédeni a sejteket a Bosutinib apoptotikus hatásával szemben (13). Ezek alapján feltételezhető, hogy az MDR1 és ABCG2 fehérjék megakadályozzák a Nilotinib és Dasatinib tumorsejtekbe való bejutását *in vivo*, ugyanakkor a Bosutinib esetében nem várható, hogy csökkentenék annak hatékonyságát

4. Egy ABCG2-specifikus antitest jellemzése:

4.1. Az 5D3 egy ABCG2-specifikus, konformáció szenzitív antitest

Az 5D3 antitest a humán ABCG2 egyelőre még nem pontosan meghatározott, extracelluláris epitopját ismeri fel (14). Munkánk során jellemeztük az 5D3 antitest ABCG2 fehérjéhez való kötődését. Azt tapasztaltuk, hogy a fehérje ATP deplációval vagy ABCG2-specifikus inhibitorral való rögzítése ún. „substrate-off” pozícióban maximális 5D3 kötést eredményez („5D3 shift”). Ugyanakkor azt is megfigyeltük, hogy az antitest a fehérje ATP-kötött formáját kevésbé tudja felismerni. Igazoltuk továbbá, hogy megfelelő koncentrációban alkalmazva, az 5D3 antitest képes gátolni az ABCG2 működését (15). Az általunk bevezetett, az 5D3 antitest kötődésén alapuló módszer egy új eszköz az ABCG2 katalitikus ciklusának nyomon követésére, így az azt befolyásoló mutációk, szubsztrátok és inhibitorok kötődésének vizsgálatára. Eredményeink alapján kiválasztható az az optimális körülmény, amely alkalmas az ABCG2 klinikai mintákban (pl. tumorsejtek, őssejtek) történő nagy érzékenységű kimutatására.

4.2. Az 5D3 antitest kötődéséhez nem kell a kovalens ABCG2 dimer megléte

Az 5D3 antitest és az ABCG2 fehérje közötti kölcsönhatás vizsgálata során észrevettük, hogy paraformaldehid kezelés hatására, amely kovalensen rögzített ABCG2 dimert eredményez, fokozódik az 5D3 antitest kötődése, azaz a fentiekben leírt, a specifikus inhibitor jelenlétében tapasztalt „5D3 shift” jelensége állt elő. Az ABCG2 egy ún. fél-transzporter, amely fiziológiásan diszulfid híd által kovalensen rögzített homodimerként működik (16). A két ABCG2-t összekötő intermolekuláris S-S hídön kívül létezik egy, a fehérje nagy, extracelluláris hurkát rögzítő, intramolekuláris S-S híd is. Ennek alapján felvetődött annak a lehetősége, hogy az 5D3 antitest epitopjának

kialakításához két ABCG2 fehérje együttállása szükséges. Ennek az elméletnek a vizsgálata érdekében egy, az ABCG2 fehérjét kifejező emlős sejt vonalat (HEK-ABCG2) kezeltünk különböző fehérje-keresztalkotó ágensekkel, és vizsgáltuk, hogy hogyan változik az 5D3 antitest kötődése az így kezelt sejteken. Az 5D3 kötődés további jellemzése érdekében a fehérje intra- és intermolekuláris S-S hídjainak kialakításában szerepet játszó extracelluláris ciszteineket mutáltattuk, és a mutánsok illetve az S-S hidakat megbontó redukálószerrel kezelt, ABCG2-t termelő sejtek 5D3 antitest kötését vizsgáltuk. Azt tapasztaltuk, hogy bár vannak olyan fehérje-keresztalkotók, amelyek „5D3 shift”-et okoznak, a kovalensen rögzített ABCG2 meglehetősen nem korrelál az 5D3 kötés erősségével. Ezzel összhangban azt találtuk, hogy az intermolekuláris S-S híd meglehetősen nem szükséges az 5D3 antitest kötődéséhez. Az intramolekuláris diszulfid híd hiányában viszont az 5D3 antitest nem ismerte fel az ABCG2 fehérjét. Eredményeink azt mutatják, hogy az intramolekuláris S-S híd stabilizál egy, az antitest kötődése szempontjából fontos konformációt, amelyet számítógépes modellel igazoltunk is (17).

5. Koleszterin jelenléte jelentősen befolyásolja a vad típusú ABCG2 működését.

A sejtdifferenciáció, hipoxia illetve hormonok befolyásolják az ABCG2 transzkripcióját (18-20), a fehérje működésének szabályozásáról azonban még keveset tudunk. Munkánk során azt vizsgáltuk, hogy a membrán koleszterin tartalma hogyan befolyásolja az ABCG2 fehérje működését.

Humán ABCG2-t termelő emlős illetve Sf9 rovarsejteket üres ill. koleszterinnel töltött ciklodextrinnel inkubáltunk, hogy koleszterin tartalmukat megváltoztassuk, majd vizsgáltuk a fehérje működését. Azt tapasztaltuk, hogy az emlős sejtek koleszterin tartalmának üres ciklodextrinnel való csökkentése az ABCG2 funkciójának csökkenéséhez vezetett, míg a kezelés a fehérje lokalizációjára nem volt hatással. A koleszterin-depleció hatása az ABCG2 működésére reverzibilisnek bizonyult, hiszen a koleszterin depletált sejtek koleszterinnel való újbóli feltöltése koleszterin-ciklodextrin segítségével, helyreállította az ABCG2 működését. A koleszterinben szegény Sf9 rovarsejtekben kifejeztetett ABCG2 fehérje működőképes, azonban azt tapasztaltuk, hogy

aktivitását jelentősen fokozza (2-20-szoros aktivitás-növekedés), ha koleszterinnel töltjük a membránokat. (21). Eredményeink arra utalnak, hogy a koleszterinnek jelentős szerepe lehet az ABCG2 fehérje működésének szabályozásában. Elképzelhető, hogy a fehérje-processzálas során az alacsony koleszterin tartalmú endoplazmás retikulumban lévő ABCG2 kevésbé aktív, majd a plazma membránba, esetleg annak koleszterin gazdag régióiba (mikrodoménjeibe, „raft”-jaiba) kerülve működése jelentősen fokozódik

6. Az ABCG2 működésének élő sejtekben történő, „real-time” nyomon követésére alkalmas módszer kidolgozása.

Az ABCG2 egy igen sokoldalú membránfehérje, amelynek fiziológiás szubsztrátja(i) még nem pontosan ismert(ek). Olyan vizsgálati módszerek, modell-rendszerek kidolgozása, amelyek elősegítik e fontos fehérje működésének megértését nagy jelentőséggel bírhatnak akár az őssejtkutatás, akár a kemoterápiában használt gyógyszerek tesztelése során. A fehérjék fluoreszcens „címkével” (tag) való ellátása jól bevált módszer az adott fehérje sejtbeni funkciójának vizsgálatában, mert megkönnyíti az adott fehérje detektálását. Az ABCG2 fehérje esetében még nem volt elérhető fluoreszcensen címkézett változat, ezért jelen kutatás keretében előállítottunk egy zöld-fluoreszcens címkével ellátott ABCG2 fehérjét (GFP-G2), amely alkalmas a fehérje lokalizációjának és működésének nyomon követésére élő sejtekben. A címkézett fehérje segítségével olyan „real-time” funkcionális módszert dolgoztunk ki, amellyel ABCG2 szubsztrátok és gátlók tesztelhetők élő sejtekben anélkül, hogy azokat klónozással vagy drog-szelekcióval előzőleg ABCG2 expresszió szempontjából szelektálnánk (22).

Az ABCG2 kutatásában, illetve a tirozin kináz gátlók és az ABCG2 fehérje közötti kölcsönhatás vizsgálatában elért eredményeink alapján kutatócsoportunk öt felkérést kapott összefoglaló cikk megírására (9, 23-26).

A fent leírtak nagy része megfelel a kutatási tervben tervezett munkákkal, illetve jelentős részük a kutatás időtartama alatt megjelent közlemények illetve saját

felfedezéseink révén felmerült kérdések, problémák alapján adódott, pl. a tirozin kináz gátlószerekkel kapcsolatos munkák. A kutatási tervben szereplő szerkezeti mutánsokat: dimer illetve “reverz” ABCG2 is előállítottam, de mindegyik változat inaktívnak bizonyult. Ma már tudjuk a terv beadása óta megjelent publikációkból, hogy az ABCG2 fehérje C-terminálisa érzékeny mindennemű aminosav cserére vagy akár plusz aminosavakkal történő “megtoldásra”. Ez megmagyarázza, hogy miért volt inaktív az általunk létrehozott dimer és “reverz” ABCG2.

A kutatás időtartama alatt végzett munkám elismeréseként a következő **ösztöndíjakat, tudományos díjakat** sikerült elnyernem:

1. Bolyai János kutatási ösztöndíj, 2004. szeptember 1.-
2. Akadémiai Ifjúsági Díj, 2005.
3. Farkas Tibor Plakett Díj, 2007.
4. L’Oréal-Unesco „Ösztöndíj a Nőkért és a Tudományért”, 2008.
5. Sigma-Aldrich Kft. publikációs díja III. helyezés, 2009.

Budapest, 2009. augusztus 25.

.....
Laczka Csilla, témavezető

Irodalomjegyzék:

1. van Herwaarden, A. E., and Schinkel, A. H. (2006) The function of breast cancer resistance protein in epithelial barriers, stem cells and milk secretion of drugs and xenotoxins, *Trends Pharmacol Sci* 27, 10-16.
2. Vlaming, M. L., Lagas, J. S., and Schinkel, A. H. (2009) Physiological and pharmacological roles of ABCG2 (BCRP): recent findings in Abcg2 knockout mice, *Adv Drug Deliv Rev* 61, 14-25.
3. Krishnamurthy, P., and Schuetz, J. D. (2005) The ABC transporter Abcg2/Bcrp: role in hypoxia mediated survival, *Biometals* 18, 349-358.
4. Woodward, O. M., Kottgen, A., Coresh, J., Boerwinkle, E., Guggino, W. B., and Kottgen, M. (2009) Identification of a urate transporter, ABCG2, with a common

- functional polymorphism causing gout, *Proc Natl Acad Sci U S A* 106, 10338-10342.
5. Xiong, H., Callaghan, D., Jones, A., Bai, J., Rasquinha, I., Smith, C., Pei, K., Walker, D., Lue, L. F., Stanimirovic, D., and Zhang, W. (2009) ABCG2 is upregulated in Alzheimer's brain with cerebral amyloid angiopathy and may act as a gatekeeper at the blood-brain barrier for Abeta(1-40) peptides, *J Neurosci* 29, 5463-5475.
 6. Honjo, Y., Hrycyna, C. A., Yan, Q. W., Medina-Perez, W. Y., Robey, R. W., van de Laar, A., Litman, T., Dean, M., and Bates, S. E. (2001) Acquired mutations in the MXR/BCRP/ABCP gene alter substrate specificity in MXR/BCRP/ABCP-overexpressing cells, *Cancer Res* 61, 6635-6639.
 7. **Ozvegy, C.**, Varadi, A., and Sarkadi, B. (2002) Characterization of drug transport, ATP hydrolysis, and nucleotide trapping by the human ABCG2 multidrug transporter. Modulation of substrate specificity by a point mutation, *J Biol Chem* 277, 47980-47990.
 8. **Ozvegy-Laczka, C.**, Koblos, G., Sarkadi, B., and Varadi, A. (2005) Single amino acid (482) variants of the ABCG2 multidrug transporter: major differences in transport capacity and substrate recognition, *Biochim Biophys Acta* 1668, 53-63.
 9. Cervenak, J., Andrikovics, H., **Ozvegy-Laczka, C.**, Tordai, A., Nemet, K., Varadi, A., and Sarkadi, B. (2006) The role of the human ABCG2 multidrug transporter and its variants in cancer therapy and toxicology, *Cancer Lett* 234, 62-72.
 10. Morisaki, K., Robey, R. W., **Ozvegy-Laczka, C.**, Honjo, Y., Polgar, O., Steadman, K., Sarkadi, B., and Bates, S. E. (2005) Single nucleotide polymorphisms modify the transporter activity of ABCG2, *Cancer Chemother Pharmacol* 56, 161-172.
 11. **Ozvegy-Laczka, C.**, Hegedus, T., Varady, G., Ujhelly, O., Schuetz, J. D., Varadi, A., Keri, G., Orfi, L., Nemet, K., and Sarkadi, B. (2004) High-affinity interaction of tyrosine kinase inhibitors with the ABCG2 multidrug transporter, *Mol Pharmacol* 65, 1485-1495.
 12. Elkind, N. B., Szentpetery, Z., Apati, A., **Ozvegy-Laczka, C.**, Varady, G., Ujhelly, O., Szabo, K., Homolya, L., Varadi, A., Buday, L., Keri, G., Nemet, K., and Sarkadi, B. (2005) Multidrug transporter ABCG2 prevents tumor cell death induced by the epidermal growth factor receptor inhibitor Iressa (ZD1839, Gefitinib), *Cancer Res* 65, 1770-1777.
 13. Hegedus, C., **Ozvegy-Laczka, C.**, Apati, A., Magocsi, M., Nemet, K., Orfi, L., Keri, G., Katona, M., Takats, Z., Varadi, A., Szakacs, G., Sarkadi, B. (2009) Interaction of nilotinib, dasatinib and bosutinib with ABCB1 and ABCG2: implications for altered anti-cancer effects and pharmacological properties *Brit J Pharmacol* (nyomtatás alatt).
 14. Zhou, S., Schuetz, J. D., Bunting, K. D., Colapietro, A. M., Sampath, J., Morris, J. J., Lagutina, I., Grosveld, G. C., Osawa, M., Nakauchi, H., and Sorrentino, B. P. (2001) The ABC transporter Bcrp1/ABCG2 is expressed in a wide variety of stem cells and is a molecular determinant of the side-population phenotype, *Nat Med* 7, 1028-1034.

15. **Ozvegy-Laczka, C.**, Varady, G., Koblos, G., Ujhelly, O., Cervenak, J., Schuetz, J. D., Sorrentino, B. P., Koomen, G. J., Varadi, A., Nemet, K., and Sarkadi, B. (2005) Function-dependent conformational changes of the ABCG2 multidrug transporter modify its interaction with a monoclonal antibody on the cell surface, *J Biol Chem* 280, 4219-4227.
16. Henriksen, U., Fog, J. U., Litman, T., and Gether, U. (2005) Identification of intra- and intermolecular disulfide bridges in the multidrug resistance transporter ABCG2, *J Biol Chem* 280, 36926-36934.
17. **Ozvegy-Laczka, C.**, Laczko, R., Hegedus, C., Litman, T., Varady, G., Goda, K., Hegedus, T., Dokholyan, N. V., Sorrentino, B. P., Varadi, A., and Sarkadi, B. (2008) Interaction with the 5D3 monoclonal antibody is regulated by intramolecular rearrangements but not by covalent dimer formation of the human ABCG2 multidrug transporter, *J Biol Chem* 283, 26059-26070.
18. Krishnamurthy, P., Ross, D. D., Nakanishi, T., Bailey-Dell, K., Zhou, S., Mercer, K. E., Sarkadi, B., Sorrentino, B. P., and Schuetz, J. D. (2004) The stem cell marker Bcrp/ABCG2 enhances hypoxic cell survival through interactions with heme, *J Biol Chem* 279, 24218-24225.
19. Ee, P. L., Kamalakaran, S., Tonetti, D., He, X., Ross, D. D., and Beck, W. T. (2004) Identification of a novel estrogen response element in the breast cancer resistance protein (ABCG2) gene, *Cancer Res* 64, 1247-1251.
20. Szatmari, I., Vamosi, G., Brazda, P., Balint, B. L., Benko, S., Szeles, L., Jeney, V., **Ozvegy-Laczka, C.**, Szanto, A., Barta, E., Balla, J., Sarkadi, B., and Nagy, L. (2006) Peroxisome proliferator-activated receptor gamma-regulated ABCG2 expression confers cytoprotection to human dendritic cells, *J Biol Chem* 281, 23812-23823.
21. Telbisz, A., Muller, M., **Ozvegy-Laczka, C.**, Homolya, L., Szente, L., Varadi, A., and Sarkadi, B. (2007) Membrane cholesterol selectively modulates the activity of the human ABCG2 multidrug transporter, *Biochim Biophys Acta* 1768, 2698-2713.
22. Orban, T. I., Seres, L., **Ozvegy-Laczka, C.**, Elkind, N. B., Sarkadi, B., and Homolya, L. (2008) Combined localization and real-time functional studies using a GFP-tagged ABCG2 multidrug transporter, *Biochem Biophys Res Commun* 367, 667-673.
23. Hegedus, C., **Ozvegy-Laczka, C.**, Szakacs, G., and Sarkadi, B. (2009) Interaction of ABC multidrug transporters with anticancer protein kinase inhibitors: substrates and/or inhibitors?, *Curr Cancer Drug Targets* 9, 252-272.
24. **Ozvegy-Laczka, C.**, Cserepes, J., Elkind, N. B., and Sarkadi, B. (2005) Tyrosine kinase inhibitor resistance in cancer: role of ABC multidrug transporters, *Drug Resist Updat* 8, 15-26.
25. Sarkadi, B., **Ozvegy-Laczka, C.**, Nemet, K., and Varadi, A. (2004) ABCG2 -- a transporter for all seasons, *FEBS Lett* 567, 116-120.
26. Szakacs, G., Varadi, A., **Ozvegy-Laczka, C.**, and Sarkadi, B. (2008) The role of ABC transporters in drug absorption, distribution, metabolism, excretion and toxicity (ADME-Tox), *Drug Discov Today* 13, 379-393.