

MRTX849逆转ABCB1介导的肿瘤多药耐药

陆永正^{1#} 刘保杰^{1#} 张新宇^{2#} 董星铎³ 唐雅琪¹ 林瑞慧¹ 尚子临¹ 潘智芳^{1*} 冯卫国^{1*}

(¹潍坊医学院生命科学与技术学院, 潍坊 261053; ²山东第一医科大学第二附属医院胃肠外科, 泰安 271000;

³圣约翰大学药理与健康学院, 纽约 11439)

摘要 P-糖蛋白(ABCB1/P-gp)过表达是导致肿瘤多药耐药(multidrug resistance, MDR)的主要因素之一。因此, 寻找有效的药物来克服ABCB1介导的多药耐药非常重要。MRTX849是一种突变选择性的KRAS G12C共价抑制剂, 用于非小细胞肺癌及肠癌的治疗。该实验研究了MRTX849是否能逆转ABCB1介导的多药耐药及其作用机制。逆转实验结果显示, MRTX849能显著逆转ABCB1介导的多药耐药, 而不会影响ABCG2介导的多药耐药。Western blot及免疫荧光实验结果显示, MRTX849不会影响ABCB1在细胞内的表达及定位。进一步的研究发现, MRTX849抑制了ABCB1外排功能, 导致细胞内药物蓄积水平的增加, 从而逆转多药耐药。此外, 分子对接实验显示, MRTX849和ABCB1呈现了良好的亲和能力。总之, 该研究表明MRTX849逆转了ABCB1介导的多药耐药, 为化疗抵抗的肿瘤患者提供了一种新的临床治疗策略。

关键词 MRTX849; ABCB1; 多药耐药

MRTX849 Reverses ABCB1-Mediated Multidrug Resistance in Cancer Cells

LU Yongzheng^{1#}, LIU Baojie^{1#}, ZHANG Xinyu^{2#}, DONG Xingduo³, TANG Yaqi¹, LIN Ruihui¹,

SHANG Zilin¹, PAN Zhifang^{1*}, FENG Weigu^{1*}

(¹School of Life Science and Technology, Weifang Medical University, Weifang 261053, China;

²Gastrointestinal Surgery Department, the Second Affiliated Hospital of Shandong First Medical University,

Taian 271000, China; ³College of Pharmacy and Health Sciences, St. John's University, New York 11439, United States)

Abstract P-glycoprotein (ABCB1/P-gp) overexpression is one of the major factors leading to MDR (multidrug resistance) in cancers. Therefore, it is important to find effective drugs to overcome ABCB1-mediated MDR. MRTX849 is a mutation-selective KRAS G12C covalent inhibitor for the treatment of non-small cell lung cancer and colorectal cancer. This study aimed to investigate whether MRTX849 could reverse ABCB1-mediated MDR and the underlying mechanism. The results of reversal assay showed that MRTX849 significantly reversed ABCB1-mediated MDR without affecting ABCG2-mediated MDR. The results of Western blot and immunofluorescence assays suggested that MRTX849 did not affect the intracellular expression and localization of ABCB1. Further studies revealed that MRTX849 inhibited ABCB1 efflux function, leading to an increase in intracellular drug accumulation levels, thereby reversing MDR. In addition, molecular docking analysis showed that MRTX849 and ABCB1 presented good affinity. In conclusion, this study demonstrated that MRTX849 reversed ABCB1-mediated MDR, providing a new clinical treatment strategy for chemotherapy-resistant tumor patients.

收稿日期: 2022-10-21 接受日期: 2022-11-21

山东省自然科学基金(批准号: ZR2020MH263)资助的课题

[#]共同第一作者

*通讯作者。Tel: 13869680020, E-mail: sdwfpzf@126.com; Tel: 13468494588, E-mail: fengwg@wfmc.edu.cn

Received: October 21, 2022 Accepted: November 21, 2022

[#]These authors contributed equally to this work

This work was supported by the Natural Science Foundation of Shandong Province (Grant No.ZR2020MH263)

*Corresponding authors. Tel: +86-13869680020, E-mail: sdwfpzf@126.com; Tel: +86-13468494588, E-mail: fengwg@wfmc.edu.cn

Keywords MRTX849; ABCB1; multidrug resistance

多药耐药(multidrug resistance, MDR)是导致肿瘤化疗失败的主要因素之一^[1]。肿瘤多药耐药的机制很多,包括细胞内药物外排增加,细胞凋亡抑制与DNA修复增强等^[2]。其中,ATP结合盒(ATP-binding cassette, ABC)转运蛋白的过表达是最重要的因素之一^[3]。

ABC转运蛋白是位于细胞膜上的一个超家族,执行重要的药理学与生理学功能^[4]。目前的研究表明,ABC蛋白由七个亚家族组成,其中,P-糖蛋白(ABCB1/P-gp)和乳腺癌抗性蛋白(ABCG2/BCRP)已被证明是导致各种肿瘤多药耐药的主要因素^[5]。研究显示,ABCB1和ABCG2的过表达导致细胞内药物蓄积水平下降^[6]。目前,尚没有药物能够通过FDA批准用以克服ABC蛋白介导的多药耐药。因此,寻找有效的药物克服ABC蛋白介导的多药耐药极为重要。

近年来,人们研究发现一些酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKIs)具有逆转肿瘤多药耐药的作用^[7]。MRTX849是一种突变选择性的KRAS G12C共价抑制剂,用于非小细胞肺癌及肠癌的治疗^[8-9]。本研究评估MRTX849是否可以逆转ABCB1介导的肿瘤多药耐药。

1 材料与方法

1.1 主要试剂

MRTX849、紫杉醇(paclitaxel)、阿霉素(doxorubicin)、顺铂(cisplatin)、秋水仙碱(colchicine)、维拉帕米(verapamil)、米托蒽醌(mitoxantrone)、Ko143等试剂购自MCE公司。DMEM培养基、胎牛血清(FBS, fetal bovine serum)等购自Gibco公司。MTT试剂、Western blot试剂盒、ABCB1及GAPDH的一抗、二抗等购自上海碧云天生物技术有限公司。

1.2 细胞培养

过表达ABCB1的多药耐药细胞KB-C2由colchicine诱导KB-3-1细胞得到。过表达ABCB1的多药耐药细胞SW620/Ad300由doxorubicin诱导SW620细胞得到。过表达ABCG2的多药耐药细胞NCI-H460/MX20由mitoxantrone诱导NCI-H460细胞得到。HEK293/pcDNA3.1和HEK293/ABCB1是分别用空的pcDNA3.1或ABCB1全长基因质粒转染HEK293细胞获得的。以上细胞系均在含10% FBS的DMEM中培养。

1.3 细胞毒性和逆转实验

细胞毒性及逆转实验如前人报道^[10]。简而言之,对于细胞毒性研究,将细胞接种于96孔板(每孔4 000个细胞),12 h后添加不同浓度的MRTX849,72 h后应用酶标仪在570 nm波长处检测D值。对于逆转实验,将细胞接种于96孔板(每孔4 000个细胞),12 h后加入不同浓度的MRTX849孵育2 h,然后将不同浓度的paclitaxel、doxorubicin或cisplatin添加到孔中,孵育72 h后应用酶标仪在570 nm波长处检测D值。

1.4 Western blot 检测ABCB1的表达情况

Western blot实验如前人报道^[11]。简而言之,细胞经MRTX849处理后,提取总蛋白并应用BCA法测定其浓度,取10 μg蛋白经SDS-PAGE分离后,将其转膜到PVDF膜,5% BSA室温封闭1 h后,一抗(1:1 000)4 °C孵育过夜,二抗(1:1 000)室温孵育1 h, ECL发光液显色,条带经ImageJ软件量化分析。

1.5 免疫荧光检测ABCB1的细胞亚定位

免疫荧光实验如前人报道^[12]。简而言之,细胞经MRTX849处理后,用4%甲醛将细胞室温固定15 min,5% BSA室温封闭1 h后,一抗(1:500)4 °C孵育过夜,二抗(1:1000)室温孵育1 h, DAPI室温孵育15 min,共聚焦显微镜观察。

1.6 同位素标记法检测MRTX849对化疗药物在细胞中蓄积与外排的影响

药物的蓄积与外排实验如前人报道^[10]。对于药物蓄积实验,细胞接种于24孔板,12 h后在孔中加入MRTX849或verapamil预处理2 h,然后加入^{[3}H]-paclitaxel于37 °C条件下孵育2 h,胰酶消化后收集细胞到含闪光液的测量瓶中,上机检测。对于药物外排实验,细胞接种于24孔板,12 h后加入MRTX849或verapamil预处理2 h,然后加入^{[3}H]-paclitaxel于37 °C条件下孵育2 h,分别于0、30、60、90、120 min等不同时间点收集细胞到含闪光液的测量瓶中,上机检测。

1.7 分子对接分析

MRTX849与人ABCB1模型的分子对接分析如前人报道^[13]。简而言之,人ABCB1蛋白模型(6QEX)从RCSB蛋白数据库中获得,应用Autodock Vina软件以标准参数进行对接计算,将对接结果中评分最高的模型用于结果分析。

1.8 统计学分析

使用 GraphPad Prism 8.0 软件进行统计分析。数据表示为 $\bar{x} \pm s$, 两组间数据比较应用 *t* 检验, 多组间数据比较应用单方差分析, $P < 0.05$ 代表差异有统计学意义, 所有实验均重复3次。

2 结果

2.1 MRTX849对细胞毒性的评价

为了选择MRTX849的安全浓度, 我们通过MTT实验研究MRTX849对各种细胞的毒性作用。实验结果显示, 3 $\mu\text{mol/L}$ 的MRTX849处理细胞72 h, 细胞存活率在80%以上(图1)。因此, 我们选择0.3 $\mu\text{mol/L}$ 、1 $\mu\text{mol/L}$ 和3 $\mu\text{mol/L}$ 的MRTX849进行后续的肿瘤耐药逆转研究。

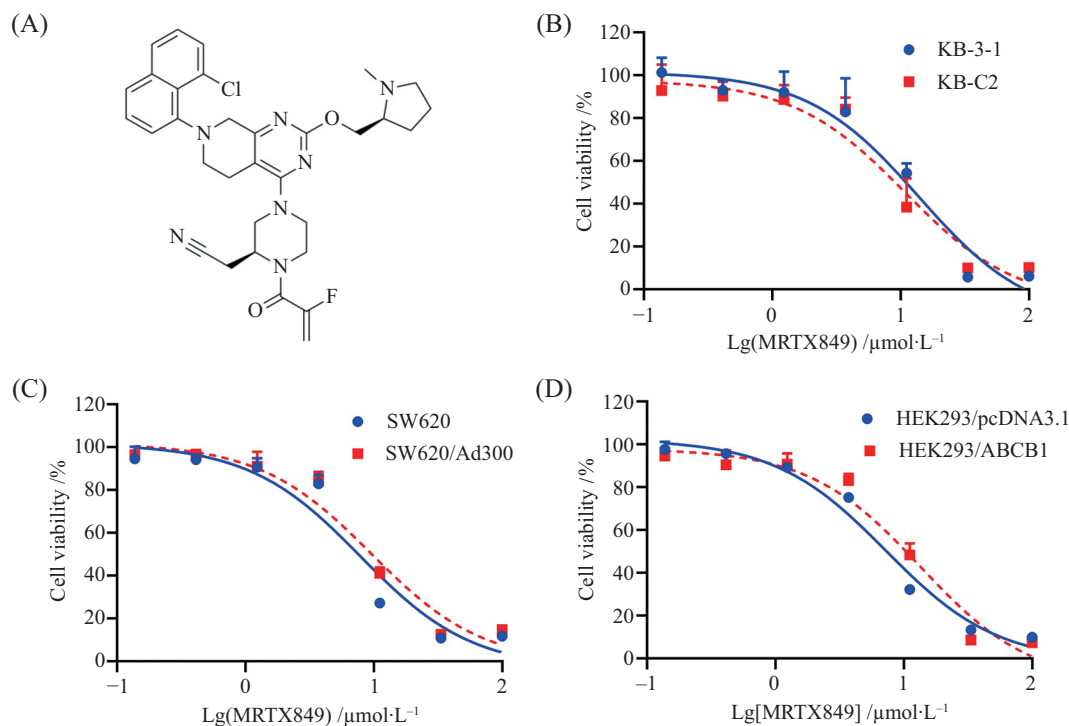
2.2 MRTX849增强ABCB1过表达细胞对化疗药物的敏感性

Paclitaxel和doxorubicin是ABCB1的底物, 在本实验中我们研究MRTX849是否能增强ABCB1过表达细胞对这两种临床常见化疗药物的敏感性。

Cisplatin是公认的非ABCB1底物, 因此被用作阴性对照。Verapamil已被证明是ABCB1的有效逆转剂, 因此被用作阳性逆转剂对照。实验结果显示, 与亲本细胞KB-3-1和SW620相比, ABCB1过表达的KB-C2和SW620/Ad300细胞对paclitaxel和doxorubicin表现出更强的耐药性。MRTX849以浓度依赖性方式显著降低KB-C2和SW620/Ad300细胞的 IC_{50} , 3 $\mu\text{mol/L}$ MRTX849的逆转作用优于阳性逆转剂verapamil(图2)。

我们进一步在ABCB1转染的细胞中评估了MRTX849的逆转作用。如图3所示, MRTX849显著降低了HEK293/ABCB1细胞的 IC_{50} , 3 $\mu\text{mol/L}$ 的MRTX849可以完全逆转HEK293/ABCB1细胞对paclitaxel和doxorubicin的耐药性。以上结果表明, MRTX849能有效逆转ABCB1介导的多药耐药。

此外, 我们还评估了MRTX849是否可以逆转ABCG2介导的多药耐药。Mitoxantrone是ABCG2的底物, Ko143是ABCG2的有效逆转剂, 因此Ko143被用作阳性逆转剂对照。如图4所示, MRTX849能

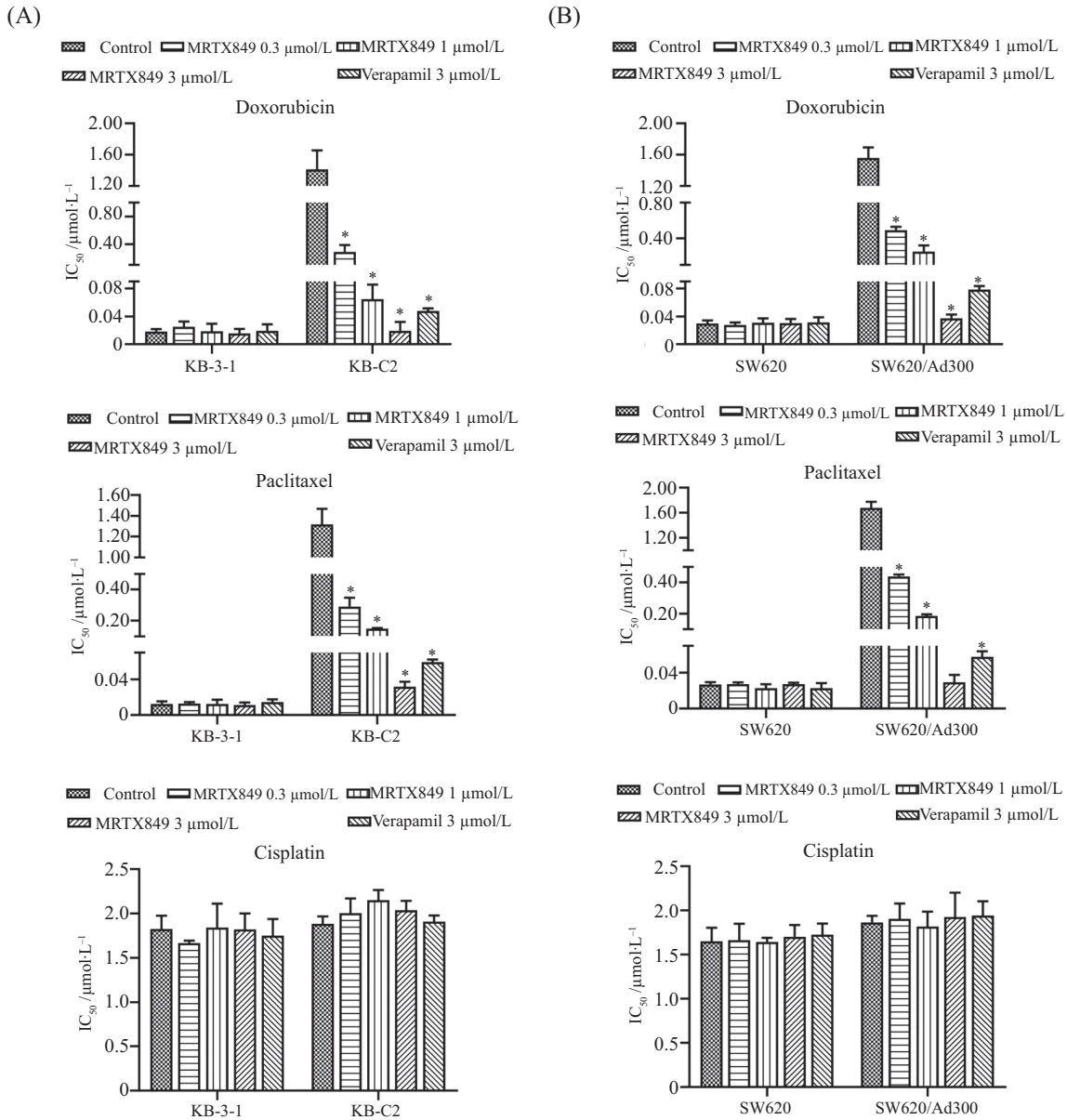


A: MRTX849的化学结构; B: MRTX849对KB-3-1和KB-C2细胞的毒性作用; C: MRTX849对SW620和SW620/Ad300细胞的毒性作用; D: MRTX849对HEK293/pcDNA3.1和HEK293/ABCB1细胞的毒性作用。

A: the chemical structure of MRTX849; B: the cytotoxicity of MRTX849 in KB-3-1 and KB-C2 cells; C: the cytotoxicity of MRTX849 in SW620 and SW620/Ad300 cells; D: the cytotoxicity of MRTX849 in HEK293/ABCB1 and HEK293/pcDNA3.1 cells.

图1 MRTX849对不同细胞的毒性作用

Fig.1 The cytotoxicity of MRTX849 in different cells



A: MRTX849逆转KB-C2细胞的多药耐药; B: MRTX849逆转SW620/Ad300细胞的多药耐药。

A: MRTX849 reversed ABCB1-mediated MDR in KB-C2 cells; B: MRTX849 reversed ABCB1-mediated MDR in SW620/Ad300 cells.

图2 MRTX849逆转KB-C2和SW620/Ad300细胞的多药耐药

Fig.2 MRTX849 reversed ABCB1-mediated MDR in KB-C2 and SW620/Ad300 cells

降低 ABCG2过表达的 NCI-H460/MX20细胞的 IC_{50} , 但逆转效果弱于阳性逆转剂 Ko143, 该结果表明, MRTX849不能有效逆转 ABCG2介导的多药耐药。因此, 后续我们聚焦研究MRTX849逆转ABCB1介导的多药耐药机制。

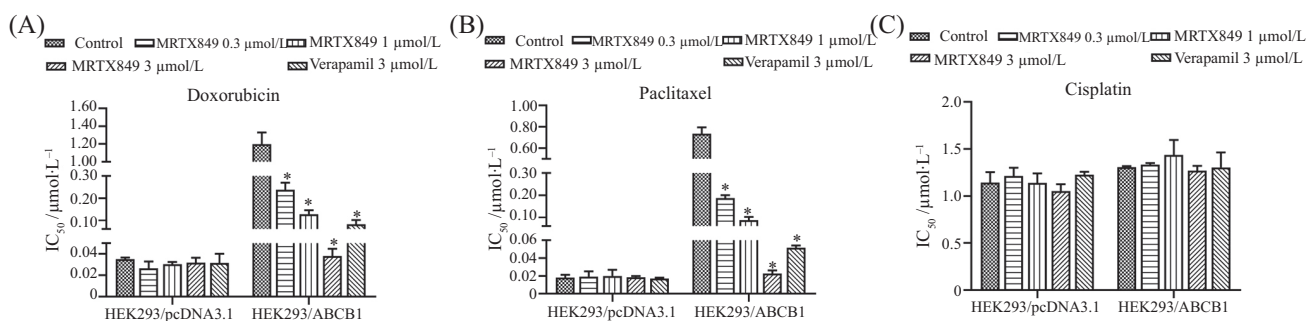
2.3 MRTX849没有改变ABCB1的蛋白表达与亚细胞定位情况

以前的研究报道, 多药耐药的逆转机制包括 ABCB1的蛋白表达水平下降及亚细胞定位改变。

因此, 我们通过 Western blot和免疫荧光实验研究 MRTX849对 ABCB1的蛋白表达与亚细胞定位的影响。实验结果显示, 不同浓度的 MRTX849在作用 72 h后没有改变 ABCB1的蛋白表达或亚细胞定位情况(图5)。

2.4 MRTX849增加了ABCB1过表达的耐药细胞中化疗药物的蓄积, 并抑制了化疗药物外排

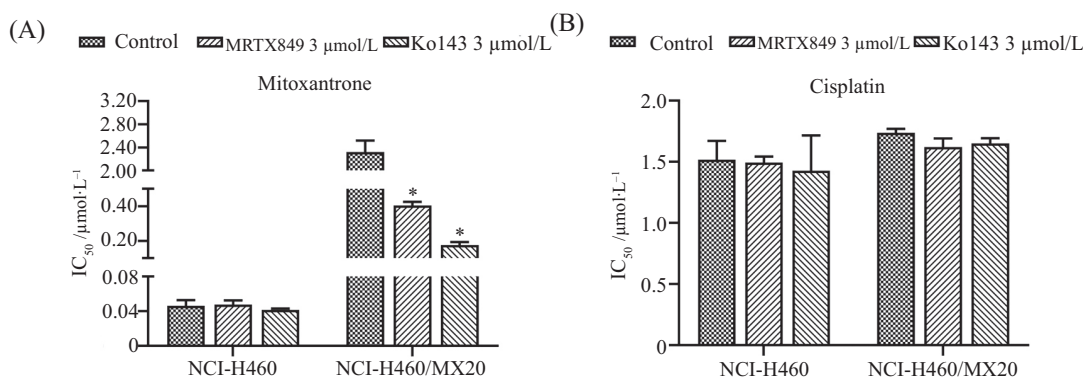
为了进一步探索 MRTX849逆转多药耐药的机制, 我们研究 MRTX849对化疗药物在细胞中蓄积



A: MRTX849联合doxorubicin对细胞增殖的影响; B: MRTX849联合paclitaxel对细胞增殖的影响; C: MRTX849联合cisplatin对细胞增殖的影响。
A: the effect of MRTX849 combined with doxorubicin on cell proliferation; B: the effect of MRTX849 combined with paclitaxel on cell proliferation; C: the effect of MRTX849 combined with cisplatin on cell proliferation.

图3 MRTX849逆转HEK293/ABC1细胞的多药耐药

Fig.3 MRTX849 reversed ABCB1-mediated MDR in HEK293/ABC1 cells



A: MRTX849联合mitoxantrone对细胞增殖的影响; B: MRTX849联合cisplatin对细胞增殖的影响。
A: the effect of MRTX849 combined with mitoxantrone on cell proliferation; B: the effect of MRTX849 combined with cisplatin on cell proliferation.

图4 MRTX849不能有效逆转NCI-H460/MX20细胞的多药耐药

Fig.4 MRTX849 did not effectively reverse ABCG2-mediated MDR in NCI-H460/MX20 cells

的影响。实验结果显示, MRTX849以浓度依赖性方式增加了耐药细胞KB-C2中 paclitaxel的蓄积,而对亲本细胞KB-3-1没有影响(图6A)。此外,我们还研究了MRTX849对细胞中化疗药物泵出功能的影响。实验结果显示, MRTX849显著性抑制耐药细胞KB-C2中 paclitaxel的外排,而对亲本细胞KB-3-1没有作用(图6B和图6C)。以上结果说明, MRTX849可以抑制 ABCB1的外排活性导致化疗药物在细胞中蓄积增加,进而逆转肿瘤多药耐药。

2.5 MRTX849与ABCB1结合位点的分子对接分析

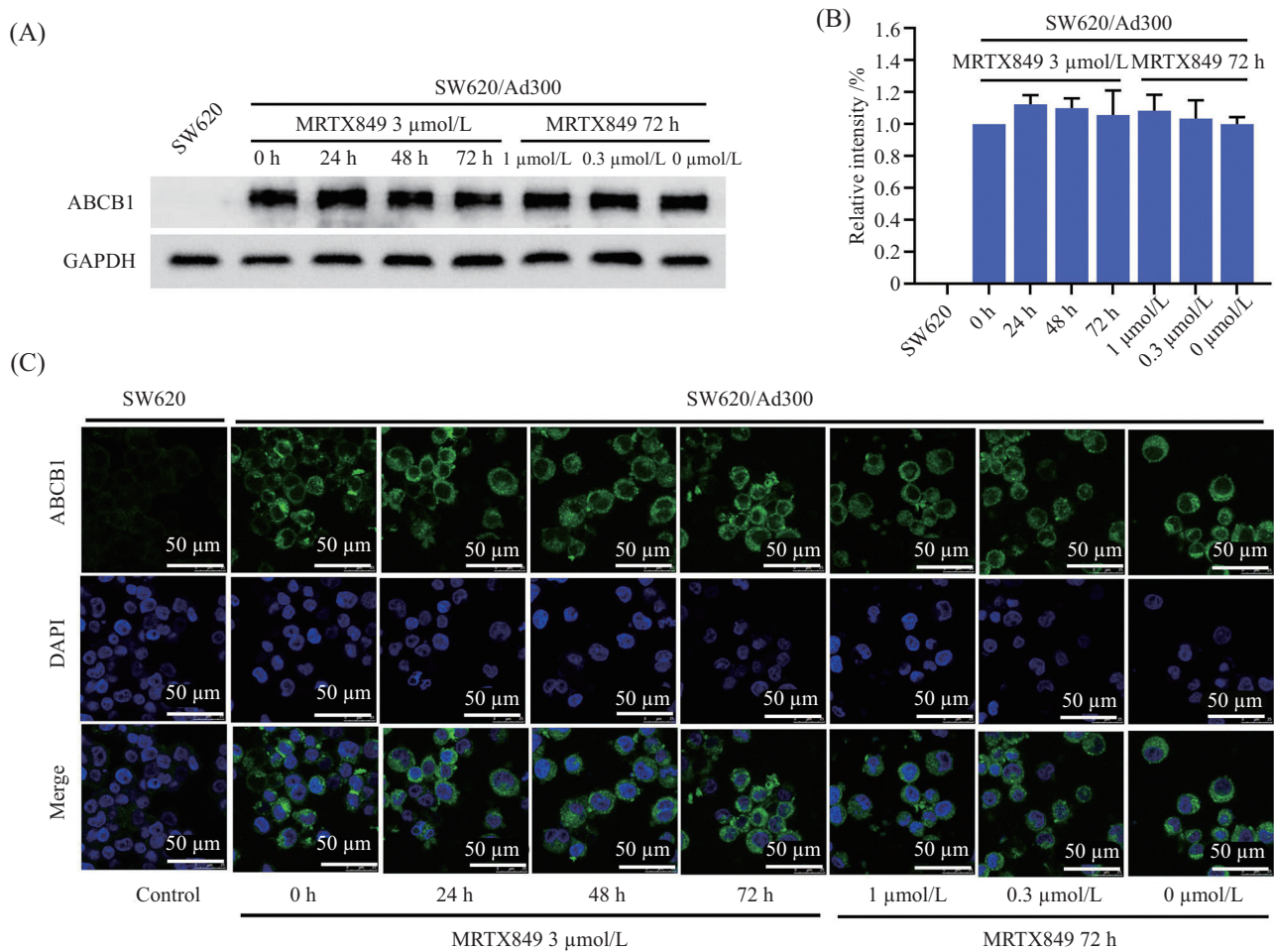
为了进一步研究MRTX849和ABCB1的相互作用,我们通过分子对接实验分析了MRTX849与ABCB1的结合。实验结果显示, MRTX849和ABCB1呈现了良好的亲和能力,对接评分(结合能)为 $-8.1 \text{ kcal}/\text{mol}$ 。MRTX849与ABCB1蛋白主要通过疏水作用相互结合。此外, MRTX849还与ABCB1蛋白的底物结合

域中LEU 65、ILE 340、PHE 343、SER 344、GLN 347、PHE 983、MET 986、MET 986、ALA 987、GLN 990、GLN 990和VAL 991等氨基酸残基形成稳定交联。以上结果提示, MRTX849通过竞争性与ABCB1蛋白结合,从而增加化疗药物在耐药细胞中的蓄积水平从而逆转肿瘤多药耐药。

3 讨论

众所周知, ABCB1过表达可以引起肿瘤多药耐药,进而导致化疗失败^[10]。因此,寻找可以克服ABCB1介导的多药耐药的药物很有必要。近期的研究表明,化疗药物和TKI的组合可以逆转ABCB1介导的多药耐药^[14]。MRTX849是一种突变选择性的KRAS G12C共价抑制剂。在本研究中,我们评估了MRTX849是否可以逆转ABCB1介导的多药耐药。

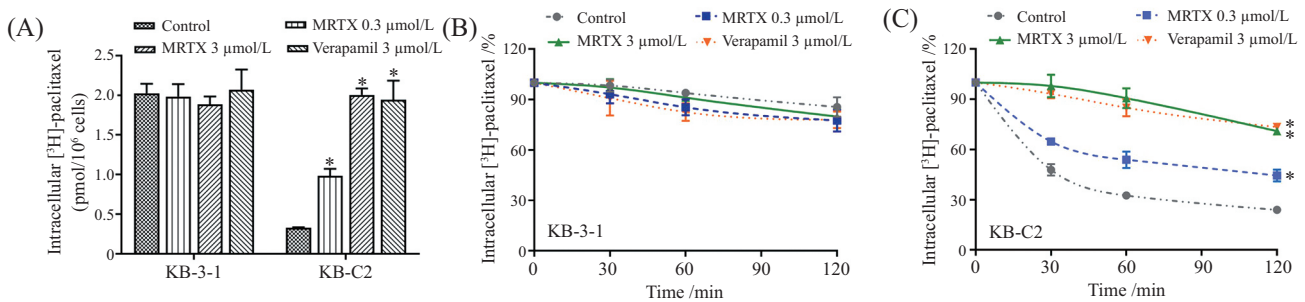
在本研究中,我们应用3对不同的ABCB1过表



A: MRTX849没有改变ABCB1的蛋白表达; B: 蛋白表达的量化分析; C: MRTX849没有改变ABCB1的亚细胞定位。
 A: MRTX849 did not alter the protein expression of ABCB1; B: quantitative analysis of protein expression; C: MRTX849 did not alter the subcellular localization of ABCB1.

图5 MRTX849没有改变ABCB1的蛋白表达与亚细胞定位

Fig.5 MRTX849 did not alter the protein expression and subcellular localization of ABCB1

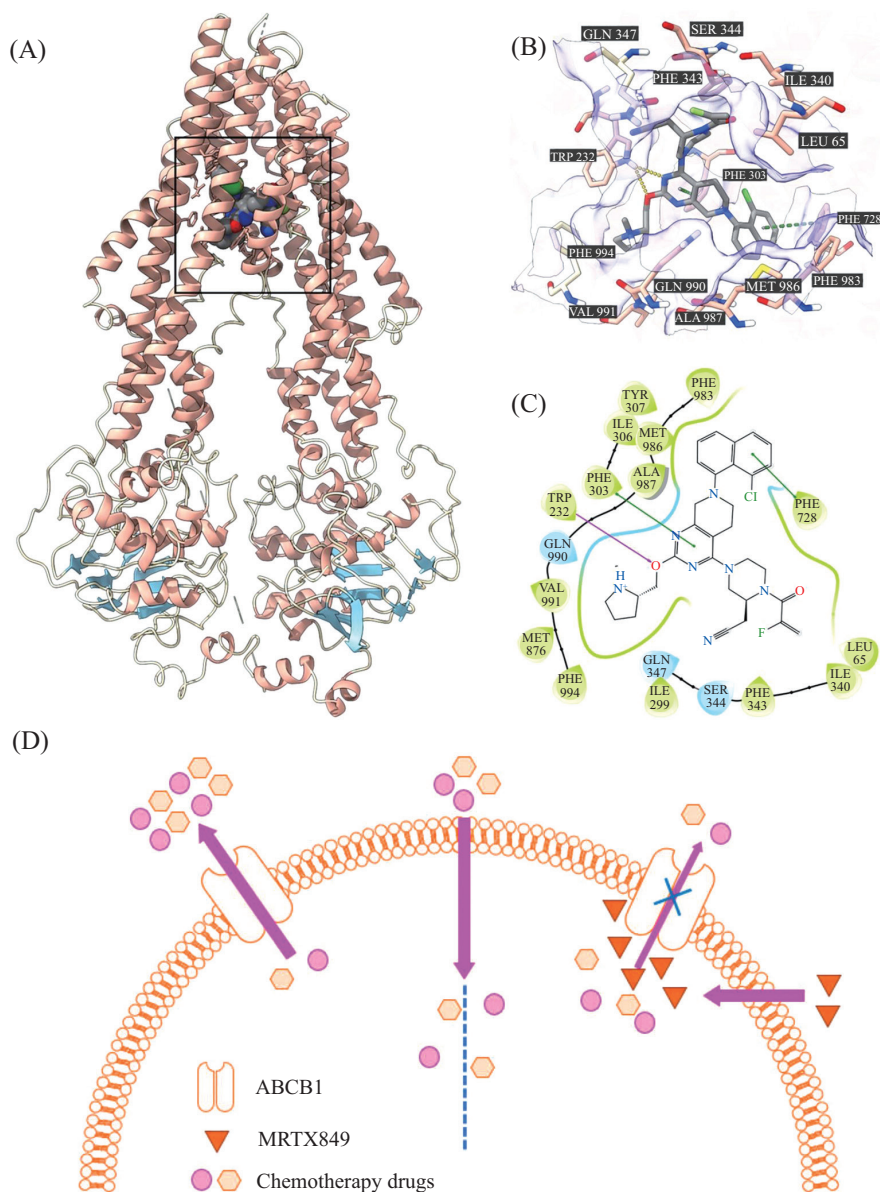


A: MRTX849对KB-3-1和KB-C2细胞中化疗药物蓄积的影响; B: MRTX849对KB-3-1细胞中化疗药物外排的影响; C: MRTX849对KB-C2细胞中化疗药物外排的影响。

A: the effect of MRTX849 on the accumulation of chemotherapeutic drug in KB-3-1 and KB-C2 cells; B: the effect of MRTX849 on the efflux of chemotherapeutic drug in KB-3-1 cells; C: the effect of MRTX849 on the efflux of chemotherapeutic drug in KB-C2 cells.

图6 MRTX849增加了ABCB1过表达的耐药细胞中化疗药物的蓄积, 并抑制了化疗药物外排

Fig.6 MRTX849 increased chemotherapeutic drug accumulation and inhibited drug efflux in ABCB1 overexpressing drug-resistant cells



A: MRTX849与ABC1蛋白结合的模式; B: MRTX849和ABC1蛋白的相互作用; C: MRTX849-ABC1相互作用的2D图; D: MRTX849竞争性与ABC1蛋白结合, 增加细胞内化疗药物蓄积水平, 从而逆转肿瘤多药耐药。

A: model of MRTX849 binding to ABCB1 protein; B: interaction of MRTX849 and ABCB1 protein; C: 2D MRTX849-ABCB1 interaction; D: MRTX849 competitively bound to ABCB1 protein to increase intracellular chemotherapeutic drug accumulation levels, thereby reversing tumor MDR.

图7 MRTX849和ABC1蛋白之间的相互作用

Fig.7 Interaction between MRTX849 and ABCB1 protein

达细胞系进行MTT实验, 实验结果显示MRTX849可以显著逆转由ABC1介导的多药耐药, 而且MRTX849的逆转作用比同浓度的verapamil更强。Verapamil是公认的ABC1抑制剂^[15]。因此, 本研究说明MRTX849可以高效、特异地逆转由ABC1介导的多药耐药。

以前的研究报道, 一些TKI可以通过降低ABC1表达或改变其亚细胞定位来发挥逆转作用^[13]。本研究发现, MRTX849既没有改变ABC1的蛋白表达

也没有改变ABC1的亚细胞定位。有研究表明, 肿瘤多药耐药机制还与ABC1活性有关^[14]。因此, 我们检测了化疗药物paclitaxel在耐药细胞中的蓄积与排外情况。实验结果显示, MRTX849显著增加了耐药细胞内paclitaxel的蓄积水平。进一步的检测显示, MRTX849显著降低耐药细胞中paclitaxel的外流。由于ABC1蛋白是导致KB-C2细胞化疗耐药的主要因素^[16], 因此, MRTX849可能通过抑制ABC1的外排来增加化疗药物在细胞内积累, 进而逆转肿

瘤多药耐药。此外,分子对接实验显示,MRTX849和ABCB1呈现了良好的亲和能力,抑制了其他底物药物与ABCB1的结合。我们的研究与别人的研究一致。例如,TMP195与Ulixertinib等TKI可以与ABCB1蛋白的药物结合位点竞争性结合,进而逆转多药耐药^[17-18]。

总之,我们的研究表明,作为正在进行临床试验的抗肿瘤新药,MRTX849可以逆转ABCB1介导的肿瘤多药耐药。本研究提供了一种潜在的临床治疗策略,即将MRTX849和常用化疗药物联合使用可使肿瘤患者,特别是有潜在化疗抵抗倾向的患者获益。

参考文献 (References)

- [1] KARTAL-YANDIM M, ADAN-GOKBULUT A, BARAN Y. Molecular mechanisms of drug resistance and its reversal in cancer [J]. *Crit Rev Biotechnol*, 2016, 36(4): 716-26.
- [2] ROBEY R W, PLUCHINO K M, HALL M D, et al. Revisiting the role of ABC transporters in multidrug-resistant cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2018, 18(7): 452-64.
- [3] ECKFORD P D, SHAROM F J. ABC efflux pump-based resistance to chemotherapy drugs [J]. *Chem Rev*, 2009, 109(7): 2989-3011.
- [4] BERETTA G L, CASSINELLI G, PENNATI M, et al. Overcoming ABC transporter-mediated multidrug resistance: the dual role of tyrosine kinase inhibitors as multitargeting agents [J]. *Eur J Med Chem*, 2017, 142: 271-89.
- [5] LI W, ZHANG H, ASSARAF Y G, et al. Overcoming ABC transporter-mediated multidrug resistance: molecular mechanisms and novel therapeutic drug strategies [J]. *Drug Resist Update*, 2016, 27: 14-29.
- [6] CAI C Y, ZHANG W, WANG J Q, et al. Biological evaluation of non-basic chalcone CYB-2 as a dual ABCG2/ABCB1 inhibitor [J]. *Biochem Pharmacol*, 2020, 175: 113848.
- [7] CUI Q, CAI C Y, GAO H L, et al. Glesatinib, a c-MET/SMO dual inhibitor, antagonizes P-glycoprotein mediated multidrug resistance in cancer cells [J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 313.
- [8] WANG C, FAKIH M. Targeting KRAS in colorectal cancer [J]. *Curr Oncol Rep*, 2021, 23(3): 1-10.
- [9] SABARI J K, VELCHETI V, SHIMIZU K, et al. Activity of Adagrasib (MRTX849) in brain metastases: preclinical models and clinical data from patients with KRASG12C-mutant non-small cell lung cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(15): 3318-28.
- [10] FENG W, ZHANG M, WU Z X, et al. Erdafitinib antagonizes ABCB1-mediated multidrug resistance in cancer cells [J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 955.
- [11] FENG S L, LUO H B, CAI L, et al. Ginsenoside Rg5 overcomes chemotherapeutic multidrug resistance mediated by ABCB1 transporter: *in vitro* and *in vivo* study [J]. *J Ginseng Res*, 2020, 44(2): 247-57.
- [12] ZHANG X Y, ZHANG Y K, WANG Y J, et al. Osimertinib (AZD9291), a mutant-selective EGFR inhibitor, reverses ABCB1-mediated drug resistance in cancer cells [J]. *Molecules*, 2016, 21(9): 1236.
- [13] WU Z X, TENG Q X, CAI C Y, et al. Tepotinib reverses ABCB1-mediated multidrug resistance in cancer cells [J]. *Biochem Pharmacol*, 2019, 166: 120-7.
- [14] JI N, YANG Y, CAI C Y, et al. Selonsertib (GS-4997), an ASK1 inhibitor, antagonizes multidrug resistance in ABCB1- and ABCG2-overexpressing cancer cells [J]. *Cancer Lett*, 2019, 440: 82-93.
- [15] YANG Y, JI N, CAI C Y, et al. Modulating the function of ABCB1: *in vitro* and *in vivo* characterization of sitravatinib, a tyrosine kinase inhibitor [J]. *Cancer Commun*, 2020, 40(7): 285-300.
- [16] YANG Y, TENG Q X, WU Z X, et al. PBK/TOPK inhibitor OTS964 resistance is mediated by ABCB1-dependent transport function in cancer: *in vitro* and *in vivo* study [J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1): 1-6.
- [17] JI N, YANG Y, LEI Z N, et al. Ulixertinib (BVD-523) antagonizes ABCB1- and ABCG2-mediated chemotherapeutic drug resistance [J]. *Biochem Pharmacol*, 2018, 158: 274-85.
- [18] WU C P, LUSVARGHI S, WANG J C, et al. The selective class IIa histone deacetylase inhibitor TMP195 resensitizes ABCB1- and ABCG2-overexpressing multidrug-resistant cancer cells to cytotoxic anticancer drugs [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 21(1): 238.