

Zjawisko oporności wielolekowej w nowotworach – rola glikoproteiny P

Anna Maria Badowska-Kozakiewicz

z Zakładu Biofizyki i Fizjologii Człowieka Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Choroby nowotworowe, mimo postępu metod diagnostycznych i wprowadzenia nowych sposobów leczenia, wciąż stanowią drugą co do częstości przyczynę zgonów u ludzi. Główną przyczyną niepowodzeń systemowej terapii przeciwnowotworowej jest zjawisko oporności na cytostatyki. Zjawisko braku lub utraty wrażliwości komórek na czynniki terapeutyczne od wielu lat obserwuje się w terapii różnorodnych chorób. Ze zjawiskiem oporności na chemioterapeutyki spotykamy się w przypadku leczenia chorób związanych z zakażeniami bakteryjnymi, wirusowymi oraz pasożytniczymi. Szczególnie

istotnym problemem jest zjawisko oporności wielolekowej w przypadku leczenia chorób nowotworowych. Niewrażliwość komórek nowotworowych na działanie czynników terapeutycznych uważane jest za główną przyczynę niepowodzeń terapii i umieralności pacjentów z chorobami nowotworowymi.

Celem współczesnej medycyny jest opracowanie takich strategii, które pozwoliłyby przełamać oporność komórek nowotworowych na stosowane terapie, a także poznanie mechanizmów, które prowadzą do powstania zjawiska takiej oporności. Głównym problemem jest fakt,

iż komórki nowotworowe nie rozwijają oporności w oparciu o jeden mechanizm, lecz włączają kombinację kilku sposobów ucieczki przed strategiami terapeutycznymi. Efektem tego jest zjawisko tzw. oporności wielolekowej nowotworów, które uwarunkowane jest przez kilka, a nawet kilkanaście różnych mechanizmów oporności, współdziałających ze sobą (1, 2).

Co to jest oporność wielolekowa?

Oporność wielolekowa (multidrug resistance – MDR,) definiowana jest jako nabycie przez komórki nowotworowe równoczesnej niewrażliwości na kilka grup różnych czynników terapeutycznych, która rozwija się w odpowiedzi na stosowanie pojedynczego leku cytostatycznego. Istnieje wiele mechanizmów oporności, a często występuje nakładanie się różnych zjawisk. Rozróżnia się mechanizmy komórkowe i biochemiczne, np. upośledzone gromadzenie leków w komórkach, ograniczenie ich aktywacji wewnątrzkomórkowej lub

Multidrug resistance in tumors – the role of P-glycoprotein

Badowska-Kozakiewicz A.M., Department of Biophysics and Human Physiology, Medical University of Warsaw

The objective of this paper was to present important problems in tumor chemotherapy resulting from the development of tumor cells drug resistance. Resistance to a broad array of cytotoxic drugs – multidrug resistance (MDR) is one of the most serious barriers in the achievement of success in neoplastic diseases therapy. MDR is major reason for the failure of many forms of chemotherapy. The best known mechanism is attributed to the function of drug transporter proteins in the cytoplasmic membrane which actively remove drug molecules from cancer cell. Abnormal overexpression of these proteins in neoplasms is the frequently described factor of MDR. P-glycoprotein (Pgp) is the most important among cellular transporter proteins. Increased level of this protein is considered as a poor prognostic factor in many tumors. Clinical significance of other MDR-associated proteins in cancer cells still remains subject of intensive studies.

Keywords: cytostatics, chemotherapy, ATP-binding-cassette.

zwiększenie dezaktywacji, nasilenie procesów naprawy uszkodzeń wywołanych przez leki. Istnieje również grupa mechanizmów anatomicznych, np. istnienie naturalnych barier w ustroju, np. krew-mózg, krew-jądra. Oporność komórkowa może być:

- zewnętrzna, która polega na niezdolności leku do wnikięcia do wnętrza komórki nowotworowej,
- wewnętrzna zależna od właściwości komórki nowotworowej,
- selektywna dotycząca jednego leku lub jednego mechanizmu dla określonego leku,
- wielolekowa, która polega na jednoczesnej oporności na kilka grup leków, ta odporność rozwija się w wyniku działania białek należących do nadrodziny ABC, które usuwają leki z komórki, np. glikoproteina P,
- wrodzona obejmująca nieindukowane lekami mechanizmy funkcjonujące w różnych komórkach, również zdrowych,
- nabyta rozwijająca się w komórkach pod wpływem działania chemioterapii lub radioterapii (3, 4).

Zjawisko oporności wielolekowej sprawia wiele trudności w systemowej terapii nowotworowej. Niektóre z nowotworów wykazują pierwotną oporność na stosowane leki, inne natomiast, początkowo wrażliwe, nabywają cechę lekooporności podczas chemioterapii. Istnieje wiele klasyfikacji oporności komórkowej na stosowane

leki. Rozróżnia się oporność pierwotną tzw. oporność klasyczną, która wiąże się z wytworzeniem przez komórki nowotworowe oporności krzyżowej w stosunku do wielu, często niezwiązanych ze sobą, ani pod względem strukturalnym, ani pod względem funkcjonalnym ksenobiotyków. Jeżeli taka oporność rozwinię się po wcześniejszej ekspozycji komórek nowotworowych na dany lek, jest określana jako nabyta. Oporność wielolekowa nie jest cechą wszystkich nowotworów. Wyjątkowo łatwo i często fenotypu lekoopornego nabierają nowotwory jajnika, nerek, białaczki limfoblastycznej, drobnokomórkowego raka płuc, nerwiaka zarodkowego oraz pęcherza moczowego (3).

Szeroko rozumiana lekooporność może być następstwem różnorodnych uwarunkowań farmakologicznych i komórkowych. Spośród czynników farmakologicznych wpływ na rozwój lekooporności mogą mieć między innymi nieprawidłowe dawkowanie, zmiany metabolizmu oraz dostępność biologiczna leku. Komórkowe mechanizmy biorące udział w powstawaniu krzyżowej oporności wielolekowej dotyczą między innymi zmian w szybkości wnikania leków do komórki oraz ich transporcie pomiędzy jądrem komórkowym a cytoplazmą, zmian aktywności i powinowactwa enzymów docelowych dla cytostatyków, aktywacji lub inaktywacji związków farmakologicznych w komórkach nowotworowych, zdolność komórek nowotworowych do zaburzenia regulacji procesu apoptozy, zmian w procesach naprawczych DNA, a także możliwość usuwania cytostatyków z komórki przez błonowe białka transportowe (4).

Mechanizmy oporności wielolekowej nowotworów

Mówiąc o zjawisku oporności wielolekowej, podkreśla się zawsze złożoność i wieloczynnikowość tego zjawiska. Większość prac naukowych porusza aspekt dwóch rodzajów oporności wielolekowej, jakie spotyka się w chorobach nowotworowych. Pierwszy z nich porusza problem niemożności osiągnięcia odpowiedniego stężenia leku w komórkach docelowych, druga zaś dotyczy zmian genetycznych, a także wpływu czynników epigenetycznych, które pojawiają się w efekcie transformacji nowotworowej. Wykształcenie przez komórki nowotworowe zdolności do ucieczki przed czynnikami terapeutycznymi opiera się o następujące mechanizmy:

1. Wytworzenie oporności za pośrednictwem mechanizmów transportu, co pozwala zaobserwować zmiany w pobieraniu leków ze środowiska pozakomórkowego i wiąże się ze zmianą struktury błony komórkowej oraz jej przepuszczalnością dla leków (5, 6).

2. Oporność wywołaną odpowiednimi procesami metabolicznymi (5, 7).
3. Oporność spowodowaną zmianami w obrębie miejsca działania dla leku.
4. Oporność związaną ze zmianami – aktywnością przebiegu procesów naprawy DNA (6).
5. Oporność zależną od zmian w przebiegu procesu apoptozy – zmiany w zdolności komórek do przeprowadzania i kontrolowania programowanej śmierci komórkowej (5), najczęściej uzyskana poprzez zaburzenia równowagi ekspresji białek pro- i antyapoptotycznych (7).
6. Oporność związaną ze zmianami cyto-genetycznymi komórki oraz z zaburzeniami regulacji cyklu komórkowego.

Oporność na cytostatyki jest najczęściej zjawiskiem plejotropowym. Wyższe wymienione mechanizmy mogą mieć miejsce na różnych poziomach działania leku, a do rozwoju oporności może dojść w stosunku do każdego leku i na każdym etapie jego działania.

Białka transportowe związane z opornością wielolekową – glikoproteina P

Badając markery prognostyczne w nowotworach zwraca się w ostatnich latach uwagę na rolę glikoproteiny P (P-gp). Jest to białko błonowo-cytoplasmiczne wiążące się z transportem przez błony zależnym od ATP i jest białkiem odpowiedzialnym za wielolekową oporność (MDR). Glikoproteina P należy do rodziny białek transportowych określaną mianem transporterów ABC – ATP-Binding Cassette. Białka te są obecne w komórkach różnych organizmów – od bakterii do człowieka (8, 9, 10). Filogenetycznie jest to stara grupa białek, która musiała rozwijać się od początku ewolucji Eucaryota, gdyż białka te znaleziono w komórkach drożdży *Sacharomyces cerevisiae*, muszki owocowej *Drosophila melanogaster* i nicienia *Caenorhabditis elegans*. Transportery te pełnią istotne funkcje fizjologiczne, które są związane przede wszystkim z przenoszeniem różnych substancji przez błony zewnątrz- i wewnątrzkomórkowe. Zdolne są do transportowania hydrofobowych i amfipatycznych cząsteczek o różnorodnej budowie (11). Pełnią też ważne funkcje u drożdży, odpowiadając za sekrecję feromonów w procesie płciowej reprodukcji, odpowiadają także za odpowiedź stresową, a u pasożytniczych pierwotniaków mogą wspomagać procesy metaboliczne, wzrostu i różnicowania (12). W przypadku bakterii podkreśla się ich funkcję w zjawisku niewrażliwości na antybiotykoterapię. Zasadniczą rolą białek ABC jest ochrona komórki przed potencjalnie szkodliwymi substancjami (ksenobiotyki, toksyny naturalne).

Do dziś opisano 48 białek z tej rodziny, podzielonych na 7 podklas, A-G (11). Pierwszym i jak dotąd najlepiej poznanym białkiem z rodziny ABC jest glikoproteina P.

Glikoproteina P (P-gp) została odkryta w latach 60. ubiegłego wieku podczas badań nad nowotworem jajnika u chomików chińskich. Białko to złożone jest z dwóch transbłonowych domen, a każda zbudowana jest z sześciu alfa-helis. Po stronie cytozolowej występują dodatkowo dwie domeny wiążące ATP. Mechanizm działania glikoproteiny P nie został jednoznacznie rozstrzygnięty i do niedawna można było spotkać się z kilkoma hipotezami wyjaśniającymi to zjawisko. Uważa się, że glikoproteina P jest zależną od ATP pompą, której zadaniem jest aktywny transport substancji do wnętrza komórki. Jej fizjologiczną funkcją jest obrona komórek przed substancjami toksycznymi egzogennego pochodzenia, bierze również udział w sekrecji hormonów. Wymienianych jest kilka funkcji biologicznych glikoproteiny P, między innymi: aktywne wypompowywanie leków z cytoplazmy na zewnątrz komórki, aktywne przetrzucanie ksenobiotyków z cytozolowej części dwuwarstwy lipidowej do części zewnętrznej, co umożliwia ich dyfuzję do środowiska zewnątrzkomórkowego, aktywny transport ksenobiotyków z jonami chlorkowymi na zewnątrz komórki oraz aktywne wypompowywanie ksenobiotyków przechwyconych w błonie na zewnątrz komórki (11, 12, 13, 14).

Najnowsze badania postulują, że ostatnia z wymienionych funkcji jest najbardziej wiarygodna, gdyż zakłada ona, że lek w ogóle nie przenika do cytoplazmy, ponieważ już w błonie zostaje rozpoznany przez P-gp. Glikoproteina P jest produktem ekspresji genu *mdr-1*. W przypadku komórek nowotworowych glikoproteina P warunkuje ich oporność na stosowane chemioterapeutyki i jej stężenie jest skorelowane ujemnie ze zwiększoną ekspresją genu *mdr-1* w komórkach. Wysokie stężenie P-gp odnotowano na powierzchni komórek pełniących funkcje wydzielnicze, między innymi kory nadnerczy, kanalików żółciowych wątroby, nabłonka proksymalnego odcinka kanalików nerkowych i przewodów trzustkowych. Niższy poziom ekspresji P-gp stwierdzono w komórkach nabłonka jelit, komórkach śródbłonka naczyń włosowatych mózgu, płucach, komórkach łożyska, komórkach wydzielniczych jajników oraz komórkach układu limfatycznego (11). Na tej podstawie można przypuszczać, że P-gp bierze udział w transporcie z komórki czynników endogennych, o czym mógłby świadczyć wysoki poziom ekspresji P-gp w komórkach gruczołów wydzielania wewnętrznego. Obecność P-gp w gleju otaczającym naczynia krwionośne w mózgu oraz narządowo specyficznego śródbłonka

naczyń włosowatych zapewnia istnienie bariery krew-mózg, utrudniającej przechodzenie z krwi do tkanki mózgowej wielu substancji, w tym również leków, ale także bariery jelitowej lub nerkowej. Ważne znaczenie P-gp ma również w komórkach łożyska, gdyż może pełnić funkcję ochronną dla płodu przed działaniem różnorodnych substancji toksycznych. Stosunkowo dużo P-gp występuje na powierzchni macierzystych komórek krwiotwórczych, a jej stężenia zmniejsza się w miarę rozwoju tych komórek do dojrzałych docelowych komórek krwi. U ludzi stwierdzono zwiększone ilości P-gp w lekoopornych nowotworach, m.in. jajników, okrężnicy, gruczołu sutkowego oraz żołądka [15, 16, 17, 18]. P-gp nie jest białkiem charakterystycznym jedynie dla komórek nowotworowych. Jego powszechną obecność stwierdza się w wielu tkankach, gdzie odgrywa rolę w utrzymaniu homeostazy (12, 14). Naturalna jest jej obecność w komórkach nabłonka jelitowego, kory nadnerczy, nerek, kanalików żółciowych, płuc, żołądka i komórkach układu hemopoetycznego. Dodatkowo glikoproteina P jest jednym z elementów zapewniających poprawne funkcjonowanie bariery krew-mózg, gdzie uniemożliwia przenikanie szkodliwych substancji do tkanki mózgowej i obwodowego układu nerwowego.

Wysoką ekspresją P-gp charakteryzują się nowotwory narządów, w których w warunkach fizjologicznych również zaznacza się wysoki poziom tego transportera. Nowotwory tych narządów charakteryzują się bardzo wysokim stopniem oporności. Szczególnie bardzo trudnym przypadkiem jest rak nerki, który wykazuje dużą oporność na leczenie. Nowotwór ten wykazuje oporność na dany lek już przy pierwszej ekspozycji. Jest to tzw. oporność pierwotna – wewnętrzna. Podobnie zachowują się nowotwory okrężnicy, wątroby i nadnerczy (19). Nowotwory, które nie wykazują pierwotnie wysokiej ekspresji P-gp rozwijają oporność wtórną, indukowaną chemioterapią. Z tym typem oporności spotykamy się najczęściej w przypadku nowotworów piersi, jajników, pęcherzyka żółciowego (20) oraz w przebiegu białaczek i chłoniaków (21). Silniejszą ekspresję P-gp stwierdza się w nowotworach narządowych wykazujących wyższy stopień zróżnicowania w porównaniu z guzami słabiej zróżnicowanymi (22). Brak ekspresji P-gp w danym nowotworze nie świadczy niestety o jego wrażliwości na chemioterapię. Jest to spowodowane tym, że mechanizmów oporności jest dużo i wciąż jeszcze odkrywa się nowe. Przykładem jest rak gruczołu krokowego, gdzie nie stwierdza się ekspresji P-gp, podobnie w prawidłowych komórkach gruczołu nie wykazano ekspresji tego białka, a nowotwór mimo to wytwarza oporność na leczenie. Z pewnością

związane jest to z obecnością innych transporterów (MRP; 22).

Do nadrodziny ABC należą też inne białka, które związane są z opornością nowotworów na cytostatyki, należą do nich: białko oporności wielolekowej – MRP1 (multidrug resistance protein 1) oraz białko oporności raka sutka – BCRP (breast cancer resistance protein).

Białko MRP1 to białko transportowe o ciężarze 190 kDa, zależne od ATP. Łańcuch 1522 aminokwasów MRP1 jest kodowany przez gen zlokalizowany na ramieniu długim chromosomu 16 (16p13.1). Obecne jest w błonie komórkowej, a także w organellach komórkowych. Jego obecność wykazano w prawidłowych tkankach i komórkach, w tym w erytrocytach, hepatocytach, a także w komórkach *mastocyto-* (23). Podwyższoną ekspresję tego białka stwierdzono w raku płuc, raku okrężnicy, ostrej białaczce szpikowej, a także zwojaku współczulnym zarodkowym u dzieci (23).

Białko BCRP odkryto po raz pierwszy w liniach komórek raka piersi MCF-7. Białko to jest homodimerem, zbudowane z dwóch podjednostek. Obecne jest w wielu prawidłowych tkankach (łożysku, kanalikach żółciowych, jelicie i śródbłonku mózgu). Jest również obecne na powierzchni komórek macierzystych krwi (24). Jego fizjologiczną rolą jest ochrona przed substancjami toksycznymi. Nadekspresja BCRP w komórkach nowotworowych wiąże się z ich opornością na różne cytostatyki.

Warto zwrócić uwagę na istotną rolę dla zjawiska oporności wielolekowej białek cytoszkieletu, jak np. białek cytotkeratyn (CK). Cytokeratyny są białkowymi składnikami filamentów pośrednich, obecne są głównie w komórkach nabłonkowych, zdrowych oraz nowotworowych. Są składnikiem cytoszkieletu, odpowiadają za stabilizację przestrzenną jądra komórkowego i prawidłową morfologię komórki. Ekspresja cytotkeratyn zależy od typu komórki nabłonkowej oraz stopnia jej zróżnicowania. Istnieje coraz więcej doniesień, że cytotkeratyny mają duże znaczenie w nowotworzeniu u komórek wywodzących się z różnych narządów, w tym przewodu pokarmowego, pęcherza moczowego czy płuc (25).

W ostatnich latach podejmowane są próby walki ze zjawiskiem oporności wielolekowej. Próby te polegają na zastosowaniu różnorodnych „chemiouczulaczy” – są to związki, które wiążą się z transporterem MDR, blokując jego działanie, co sprawia, że komórka jest bardziej wrażliwa na zastosowany lek. Takie próby powiodły się w badaniach eksperymentalnych, jednak w badaniach klinicznych nie wszystkie próby przyniosły pożądany efekt. Jest to związane z brakiem wybiórczości działania. Najwięcej uwagi poświęca się blokowaniu

miejsz wiążących leki w obrębie glikoproteiny P poprzez zastosowanie jej modulatorów. Polega to na równoczesnym zastosowaniu w terapii nowotworowej leku cytostatycznego oraz związku – modulatora, który będzie rywalizował z cytostatykiem o dostęp do białka transportowego (26).

Z powodu niewielkiej liczby badań w tym kierunku rodzi się wiele pytań i niejasności, co do roli P-gp w procesie powstawania nowotworów i znaczenia tego czynnika z punktu widzenia klinicznego, jak również czy P-gp może być zakwalifikowana do istotnych markerów prognostycznych.

Zjawisko oporności wielolekowej w onkologii weterynaryjnej

W medycynie weterynaryjnej obecnie prowadzonych jest wiele badań mających na celu stwierdzenie obecności glikoproteiny P w komórkach prawidłowych i zmienionych nowotworowo. W przypadku zmienionych narządów ekspresję P-gp stwierdzono w: wątrobie, nabłonku bliższych kanalików nerkowych, korze nadnerczy, nabłonku okrężnicy oraz śródbłonku naczyń włosowatych mózgu. U psów prowadzono badania ekspresji P-gp w 166 nowotworach pochodzenia nabłonkowego i mezenchymalnego. Wykazano, że większa ekspresja tego białka występuje w nowotworach pochodzenia nabłonkowego. Wśród 19 badanych raków gruczołu sutkowego w 12 stwierdzono obecność ekspresji genu *mdr-1*. Według autora wykrywanie markerów oporności wielolekowej, takich jak glikoproteina P w tkankach psów może dostarczyć dodatkowych i ważnych informacji prognostycznych (27). Ekspresję P-gp badano także u psów w chłoniakach (28), w guzach z komórek tucznych poddawanych wcześniej terapii (29), liniach komórek tucznych (30) oraz nowotworach gruczołu sutkowego (31). Wnioski z dotychczasowych badań wskazują na konieczność ich kontynuowania. Dotychczasowe badania potwierdzają, że w nowotworach u zwierząt ma miejsce ekspresja glikoproteiny P, co może rzutować np. na podatność na terapię, lecz należałoby spodziewać się też powiązań z aktywnością proliferacyjną, stopniem histologicznej złośliwości oraz ekspresją innych markerów nowotworowych uznawanych w onkologii weterynaryjnej za istotne z punktu widzenia diagnostyki, co do których brak danych.

Obecnie w piśmiennictwie spotyka się dużo stwierdzeń wskazujących, iż oporność wielolekowa jest kolejnym mechanizmem odpowiedzialnym za oporność komórek nowotworowych na apoptozę. Jest ona związana z obecnością transporterów błonowych z rodziny białek ABC (32). Nie wiadomo, jaki jest mechanizm

obrony komórek posiadających transportery błonowe przed apoptozą wywołaną związkami, które nie są substratami pompy. Sugeruje się, iż może to być związane z wypompowywaniem jakiegoś ważnego pośrednika apoptozy lub wpływu P-gp na wewnątrzkomórkowe pH (33). Poznanie mechanizmów oporności komórek na apoptozę stanowi klucz do doboru odpowiedniej terapii. Wiedząc, że komórki nowotworowe mają zmutowany gen białka p53, należałoby wykluczyć leki wywołujące apoptozę poprzez uszkodzenie DNA.

Piśmiennictwo

- Hartmann J.T., Bokemeyer C.: Chemotherapy for renal cell carcinoma. *Anticancer Res.* 1999, **19**, 1541-1544.
- Amato R.J.: Chemotherapy for renal cell carcinoma. *Semin. Oncol.* 2000, **27**, 177-186.
- Cieślak A., Szenajch J.: Molekularne mechanizmy chemoporności w raku nerki. *Współczesna Onkologia* 2005, **9**, 123-128.
- Miedzianka-Maciejewska M., Bodnar L.: Modulacja oporności wielolekowej u chorych na raka jajnika. *Współczesna Onkologia* 2004, **8**, 457-465.
- Duś D., Podolak-Dawidziak M.: Multidrug resistance mechanisms in acute leukaemia. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2005, **14**, 407-414.
- Borst P., Evers R., Kool M., Wijnholds J.: A family of drug transporters: the multidrug resistance-associated proteins. *J. Natl. Cancer Inst.* 2000, **92**, 1295-1302.
- Dean M., Fojo T., Bates S.: Tumour stem cells and drug resistance. *Nat. Rev. Cancer* 2005, **5**, 275-286.
- Gottesman M.M., Fojo T., Bates S.E.: Multidrug resistance in cancer: role of ATP-dependent transporters. *Nature* 2002, **2**, 45-58.
- Locher K.P.: Structure and mechanism of ABC transporters. *Curr. Opin. Struct. Biol.* 2004, **14**, 426-431.
- Leonard G.D., Fojo T., Bates S.E.: The role of ABC transporters in clinical practice. *Oncologist* 2003, **8**, 411-424.
- Ling V.: Multidrug resistance: molecular mechanisms and clinical relevance. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 1997, **40**, 3-8.
- Borowski E., Bontemps-Grac M., Piwkowska A.: Strategies for overcoming ABC-transporters-mediated multidrug resistance (MDR) of tumor cells. *Acta Biochim. Pol.* 2005, **52**, 609-627.
- Michalak K., Hendrich A.B.: Rola lipidów błony komórkowej w zjawisku oporności wielolekowej i jego modulacji. *Post. Biochem.* 2002, **48**, 208-219.
- Nowak R., Tarasiuk J.: Hamowanie procesu apoptozy w komórkach nowotworowych opornych na działanie leków przeciwnowotworowych. *Post. Biochem.* 2004, **50**, 330-343.
- Veneroni S., Zaffaroni N., Daidone M.G., Benini E., Villa R., Silvestrini R.: Expression of P-glycoprotein and in vitro or in vivo resistance to doxorubicin and cisplatin in breast and ovarian cancers. *Eur. J. Cancer* 1994, **30A**, 1002-1007.
- Xia Z., Zhu Z., Zhang L., Royal C., Liu Z., Chen Q., Adam B.L.: Specific reversal of MDR1/P-gp-dependent multidrug resistance by RNA interference in colon cancer cells. *Oncol. Rep.* 2008, **20**, 1433-1439.
- Parissenti A.M., Gannan B.R., Villeneuve D.J., Kirwanrhude A.F., Chadderton A., Gluck S.: Lack of modulation of MDR1 gene expression by dominant inhibition of cAMP-dependent protein kinase in doxorubicin-resistant MCF-7 breast cancer cells. *Int. J. Cancer* 1999, **82**, 893-900.
- Zhang Y., Shi Y., Li X., Du R., Luo G., Xia L., Du W., Chen B., Zhai H., Wu K., Fan D.: Proteasome inhibitor MG 132 reverses multidrug resistance of gastric cancer through enhancing apoptosis and inhibiting P-gp. *Cancer. Biol. Ther.* 2008, **7**, 540-546.
- Starovskaya A.A.: Cellular mechanisms of multidrug resistance of tumor cells. *Biochemistry* 2000, **56**, 95-106.
- Vilaboa N.E., Galan A., Troyano A., de Blas E., Aller P.: Regulation of multidrug resistance 1 (MDR 1)/P-glycoprotein gene expression and activity by heat shock transcription factor 1 (HSF 1). *J. Biol. Chem* 2000, **275**, 24970-24976.
- Lehne G.: P-glycoprotein as a drug target in the treatment of multidrug resistant cancer. *Curr. Drug Targets* 2000, **1**, 85-99.

- Zaremba M.: Lekooporność w nowotworach wielu dziecięcego. Część I – Białka związane z lekoopornością. *Onkol. Pol.* 2005, **8**, 57-61.
- Sorokin D., Duś D.: Rola P-gp i innych białek transportowych w oporności wielolekowej. *Nowotwory* 1999, **49**, 576-584.
- Ross D.D.: Modulation of drug resistance transporters as a strategy for treating myelodysplastic syndrome. *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* 2004, **17**, 641-651.
- Clifford SD, Neal De, Lunet J.: Alterations in expression of multidrug resistance-associated protein (MRP) gene in high – grade translational cell carcinoma of the bladder. *Br. J. Cancer.* 1996, **73**, 659-666.
- Lenart K., Szysła A., Kielbasiński M., Duś D., Podolak-Dawidziak M.: Kliniczne skutki oporności wielolekowej w nowotworach. *Onkol. Prakt. Klin.* 2005, **1**, 18-26.
- Ginn P.E.: Immunohistochemical detection of P-glycoprotein in formalin fixed and paraffin-embedded normal and neoplastic canine tissues. *Vet. Pathol.* 1996, **33**, 533-541.
- Lee A.H.S., Happerfield L.C., Millis R.R., Bobrow L.G.: Inflammatory infiltrate in invasive lobular and ductal carcinoma of the breast. *Br. J. Cancer* 1996, **74**, 796-801.
- Miyoshi N., Tojo E., Oishi A., Fujiki M., Misumi K., Sakamoto H., Kameyama K., Shimizu T., Yasuda N.: Immunohistochemical detection of P-glycoprotein (PGP) and multidrug-resistance-associated protein (MRP) in canine cutaneous mast cell tumors. *J. Med. Vet. Sci* 2002, **64**, 531-533.
- Nakaichi M., Takeshita Y., Okuda M., Nakamoto Y., Itamoto K., Une S., Sasaki N., Kadosawa T., Takahashi T., Taura Y.: Expression of the MDR1 gene and P-glycoprotein in canine mast cell tumor cell lines. *J. Vet. Med. Sci* 2007, **69**, 111-115.
- Petterino C., Rossetti E., Bertinello D., Martini M., Zappulli V., Baggelloni L., Catagnaro M.: Immunohistochemical Detection of P-glycoprotein (Clone C494) in canine mammary gland tumours. *J. Vet. Med.* 2006, **53**, 174-178.
- Li Q.Q., Cao X.X., Xu J.D., Chen Q., Wang W.J., Tang F., Chen Z.Q., Liu X.P., Xu Z.D.: The role of P-glycoprotein / cellular prion protein interaction in multidrug-resistant breast cancer cell treated with paclitaxel. *Cell Mol. Life Sci.* 2009, **66**, 504-515.
- Johnstone R.W., Smyth M.J.: The question begs-what is the role of P-glycoprotein in normal physiology. *Drug Resist. Updat.* 1998, **1**, 340-342.

Dr Anna M. Badowska-Kozakiewicz, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Zakład Biofizyki i Fizjologii Człowieka, ul. Chałubińskiego 5, 02-004 Warszawa, e-mail: abadowska@op.pl