

Rola glikoproteiny P w warunkach fizjologicznych i stanach patologicznych. Część II. Znaczenie glikoproteiny P w patogenezie niektórych chorób i rozwoju oporności wielolekowej

Justyna Sokołowska, Kaja Urbańska, Daria Kłosińska

z Zakładu Histologii i Embriologii Katedry Nauk Morfologicznych Wydziału Medycyny Weterynaryjnej w Warszawie

Glikoproteina P (P-gp), kodowana przez gen *MDR1* (multidrug resistance gene, gen oporności wielolekowej), jest białkiem funkcjonującym jako pompa błonowa. Jej rolą jest usuwanie z komórek wielu substancji o bardzo różnej budowie chemicznej, właściwościach fizykochemicznych i masie cząsteczkowej. Jej podstawową rolą jest ochrona komórek przed działaniem związków toksycznych, w tym ksenobiotyków. Polega ona na zmniejszaniu wchłaniania toksyn w przewodzie pokarmowym oraz udziale w eliminacji szkodliwych związków z żółcią i moczem. Jest także obecna na komórkach śródbłonna naczyń włosowatych tworzących barierę krew–mózg czy krew–jądro, a przez to ogranicza dostęp do tych tkanek wielu substancji. Tym samym białko to istotnie wpływa na właściwości farmakologiczne wielu leków i ich metabolitów, modyfikując ich biodostępność po podaniu doustnym, przenikanie do określonych tkanek i eliminację z organizmu. Wiadomo, że w genie *MDR1* występują spontaniczne mutacje wpływające na poziom ekspresji oraz funkcje P-gp. U psów jest opisana związana z rasą nadwrażliwość na ivermektynę. Występuje ona u owczarków collie, a także u kilku innych ras psów pasterskich i gończych. U ludzi, w genie *MDR1* opisano cichą mutację, która także zmienia funkcjonowanie P-gp. Homozygoty pod względem tej cechy, określane jako TT, mają znacznie niższy poziom ekspresji tego białka niż osobnicy o dzikim fenotypie, CC.

Rola glikoproteiny P w patogenezie niektórych chorób

Polimorfizm P-gp i różnice w poziomie ekspresji tego białka mogą przyczynić się do powstawania niektórych chorób. Trwają badania starające się wyjaśnić, czy niski poziom ekspresji P-gp u osób z genotypem TT jest związany z większą podatnością na rozwój stanów zapalnych i owrzodzeń okrężnicy (1, 2). Wyniki badań doświadczalnych wskazują, że u myszy pozbawionych genu *MDR1* utrzymywanych w środowisku

wolnym od patogenów dochodzi do rozwoju spontanicznych zapaleń okrężnicy, co sugeruje, że utrata ekspresji P-gp może prowadzić do rozwoju stanów zapalnych jelit (3, 4). W innym opracowaniu stwierdzono zmniejszenie poziomu ekspresji mRNA kodującego P-gp w obrębie tkanek objętych procesem zapalnym, a pochodzących od pacjentów z chorobą Leśniowskiego–Crohna, wrzodziejącym zapaleniem okrężnicy, kolagenowym zapaleniem okrężnicy i zapaleniem uchyłków jelita (5). Jednak wyniki innych badań doświadczalnych wskazują, że zmiany w ekspresji P-gp mogą stanowić jedynie konsekwencję toczącej się reakcji zapalnej (6, 7).

Zaobserwowano także, że ekspresja genu *MDR1* w limfocytach u osób z wrzodziejącym zapaleniem okrężnicy jest niższa w porównaniu z grupą pacjentów z chorobą Leśniowskiego–Crohna oraz osobami zdrowymi (8). Ponadto ekspresja P-gp w limfocytach krwi obwodowej u pacjentów z aktywnymi postaciami choroby Leśniowskiego–Crohna i wrzodziejącego zapalenia okrężnicy jest wyższa, niż u pacjentów z nieaktywną postacią tych chorób (9).

Ciekawą hipotezę tłumaczącą podwyższenie poziomu ekspresji P-gp u pacjentów z chorobą Leśniowskiego–Crohna podali Fakhoury i wsp. (10), którzy wykazali zwiększenie poziomu mRNA dla *MDR1* w dwunastnicy u dzieci cierpiących na tę chorobę. Sugerują oni, że obserwowany wzrost ekspresji P-gp może stanowić mechanizm adaptacyjny, kompensujący zmniejszony poziom tego białka w okrężnicy.

Istnieją nieliczne prace z zakresu medycyny weterynaryjnej, w których badano ekspresję P-gp u psów z limfocyтарно-plazmocyтарnym zapaleniem jelit. W przebiegu tej choroby zaobserwowano zwiększenie liczby limfocytów wykazujących ekspresję P-gp w blaszce właściwej błony śluzowej (11) oraz podwyższenie ekspresji P-gp w enterocytach (12). Uzyskane wyniki wskazują na zwiększoną ekspresję tego białka w nabłonku jelita cienkiego psów z limfocyтарно-plazmocyтарnym zapaleniem jelit, ponadto u zwierząt

The role of P-glycoprotein under physiological and pathological conditions. Part II. Importance of P-glycoprotein in pathogenesis of certain diseases and development of multidrug resistance

Sokołowska J., Urbańska K., Kłosińska D.,
Department of Morphological Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Warsaw University of Life Sciences – SGGW

The purpose of this article was to present an important molecular factor involved in many pathological conditions and sometimes related to the failure of treatment protocols. Glycoprotein P (P-gp), encoding by *MDR1* gene, is a membrane-bound efflux pump that exports endogenous and exogenous substances out of the cell. It has been suggested that certain diseases, such as Crohn's disease, ulcerative colitis, Alzheimer's and Parkinson's diseases may be associated with a decrease in P-gp expression and/or activity. Moreover, change in P-gp expression level and/or its activity is a putative cause of neoplasms. Expression of *MDR1* gene has been detected in virtually all tumor types including carcinomas, sarcomas and hematological malignancies. Overexpression of P-gp in tumor cells is one of the major factors leading to the so-called multidrug resistance (MDR) phenotype. In this phenomenon, cancer cells become resistant to a variety of commonly used cytotoxic agents of different mechanisms of action and diverse chemical structures. It can be an intrinsic property of neoplastic cells or can be acquired by population of tumor cells that were initially sensitive to chemotherapy, but subsequently become resistant after prolonged exposure to cytotoxic agents. Multidrug resistance is a significant obstacle to provide effective chemotherapy. Thus inhibiting of P-gp, as a method to reverse MDR in cancer patients, has been studied extensively.

Keywords: P-glycoprotein, multidrug resistance, tumor cells, P-glycoprotein inhibitors.

kontrolnych nie stwierdzono obecności P-gp w dwunastnicy. Dodatkowo u części psów z zapaleniem jelit obserwowano zmniejszenie ekspresji P-gp w nabłonku okrężnicy. Jednak nie wyjaśniono czy zmiany te są przyczyną czy konsekwencją limfocyтарно-plazmocyтарnego zapalenia jelit (12).

Ponadto uważa się, że działanie P-gp może być jedną z przyczyn braku skuteczności terapii glikokortykosteroidami u osób z zapalną chorobą jelit. Zaobserwowano, że pacjenci, którzy zdecydowanie słabiej odpowiadają na podawanie sterydów mają wyraźnie niższy niż oczekiwany poziom tych związków w komórkach docelowych, co wynika z nadekspresji *MDR1* (13). Co ciekawe, u psów z chorobą zapalną jelit, które były odporne na leczenie glikokortykosteroidami

w dawkach immunosupresyjnych, skuteczną alternatywą okazało się podanie cyklosporyny, która jest inhibitorem P-gp, chociaż wyniki tych nie wiąże się bezpośrednio ze zmianami aktywności P-gp (14).

Obniżenie aktywności P-gp łączy się też z patogenezą chorób Alzheimera i Parkinsona. Z chorobą Parkinsona wiązana jest obecność polimorfizmu genu *MDR1* (15). Wydaje się, że podatność na tę chorobę jest kodeterminowana przez gen *MDR1* (16), a zmiana aktywności P-gp prowadzi do zwiększonego stężenia potencjalnie toksycznych ksenobiotyków w obrębie mózgu, co przyczynia się do rozwoju tej choroby (15).

Różne formy polimorfizmu genu *MDR1* są także związane z padaczką lekooporną. Polimorfizm ten prowadzi do wzrostu ekspresji P-gp w tkance mózgu i uważa się, że wpływa na skuteczność działania leków przeciwdrgawkowych, ponieważ prowadzi do zmniejszenia ich stężenia w ognisku padaczki (17). Istnieje wiele danych potwierdzających, że nadmierna aktywacja P-gp prowadzi do rozwoju oporności na leki przeciwdrgawkowe na skutek nadmiernego usuwania tych związków przez barierę krew–mózg ponownie do krwi, czego wynikiem jest zbyt mała penetracja tych leków do mózgu (18, 19). Ponadto wyniki badań doświadczalnych wskazują, że podanie wysoce specyficznych związków hamujących aktywność P-gp, takich jak tariquidar, zwiększa przeciwdrgawkowe działanie fenytoiny (20), a nawet pomaga przełamać oporność na fenobarbital (21). W medycynie ludzi opisano także jeden przypadek nadmiernej ekspresji P-gp w mózgu pacjenta, który zmarł w trakcie stanu padaczkowego (22). Podobne badanie przeprowadzono u psów, gdzie również wykazano znaczący wzrost ekspresji P-gp w śródbłonku naczyń włosowatych mózgu po przebiegu spontanicznego stanu padaczkowego. Uzyskane wyniki wskazują, że przedłużające się drgawki indukują pojawienie się nadekspresji P-gp w mózgu u psów, co może tłumaczyć, dlaczego opóźnienie rozpoczęcia leczenia w stanie padaczkowym prowadzi do obniżenia skuteczności działania leków przeciwdrgawkowych, a także może stanowić mechanizm przyczyniający się do rozwoju oporności na leczenie u psów z padaczką, która dotyczy około 20–40% z nich (23).

Obecność glikoproteiny P w komórkach nowotworowych

Ekspresja genu *MDR1* może także mieć związek z transformacją nowotworową. Wyniki badań wskazują, że obecność genotypu TT wiąże się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju ostrej białaczki limfoblastycznej, podczas gdy genotyp CC daje odwrotny związek (24). Podobnie u osób z rakiem nerek częstość występowania genotypu TT jest

znacznie wyższa niż u osób zdrowych (25). Także w przypadku raka jelita grubego częściej można odnotować obecność zmutowanego allelu T. Ponadto u pacjentów z rakiem jelita grubego o niskim stopniu zróżnicowania, a więc o wysokim stopniu złośliwości, ekspresja P-gp jest niższa niż u osób z rakami o wyższym stopniu zróżnicowania i niższym stopniu złośliwości (2, 26).

Obecność P-gp stwierdzono prawie we wszystkich typach nowotworów. Ekspresja P-gp może się wahać od całkowitego braku tego białka do wysokiego poziomu jego ekspresji i może być ona charakterystyczną cechą danego nowotworu lub cechą nabytą, pojawiającą się w trakcie trwania choroby nowotworowej (27). Ogółem, w zależności od poziomu ekspresji P-gp, nowotwory dzieli się na trzy grupy. Do I grupy zalicza się guzy rozwijające się z tkanek, które w warunkach fizjologicznych wykazują wysoki poziom ekspresji P-gp, np. raka okrężnicy, wątroby, tarczycy czy nadnercza. Nowotwory z tej grupy cechują się wysokim poziomem P-gp i bardzo słabo reagują na leczenie. Należy jednak podkreślić, że nawet w obrębie tej grupy sporadycznie występują przypadki nowotworów, w których nie udaje się wykryć obecności tego białka (28).

Do grupy II zalicza się nowotwory, w których ekspresja P-gp występuje na umiarkowanym poziomie, choć czasami może być wysoka, a część przypadków może w ogóle nie wykazywać obecności tego białka. Zalicza się tu neuroblastomę, mięsaki tkanek miękkich, raki gruczołu sutkowego i nowotwory układu hematopoetycznego. Guzy te lepiej reagują na leczenie, mogą osiągać nawet całkowitą remisję, choć u wysokiego odsetka pacjentów z tymi nowotworami dochodzi do nawrotu choroby i rozwoju lekooporności (28).

Grupa III obejmuje nowotwory, w których nie stwierdza się obecności P-gp lub poziom ekspresji tego białka jest niski. Zalicza się tu raka jajnika, raki głowy i szyi, raka przełyku, pęcherza moczowego i płuc. W przypadku tych nowotworów chemioterapia może być skuteczna, ale także występuje ryzyko rozwoju lekooporności (28).

Niektóre typy nowotworów, takie jak ostre białaczki, chłoniaki, szpiczaki czy raki gruczołu sutkowego początkowo cechują się niskim poziomem ekspresji P-gp, jednak poziom tego białka często wzrasta po leczeniu (28, 29).

Poszukuje się znaczenia prognostycznego P-gp w poszczególnych typach nowotworów. Wyniki badań wskazują, że P-gp jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym w przypadku neuroblastom, mięsaków tkanek miękkich, raka jelita grubego czy nowotworów układu hematopoetycznego (2, 27). Sugerowano również, że ekspresja *MDR1* jest wskaźnikiem złośliwości

lub stanu zaawansowania choroby. Zaobserwowano, że obecność P-gp w komórkach peryferyjnych obszarów guza, np. w przypadku raka jelita grubego, sprzyja zajęciu naczyń krwionośnych i rozwojowi przerzutów do okolicznych węzłów chłonnych. Niektóre badania wskazują na występowanie różnic w poziomie ekspresji genu *MDR1* między komórkami nowotworowymi (rak nerek i jelita grubego) a otaczającymi go tkankami (2, 30). Podobnej obserwacji dokonano w przypadku raków sutka u psów, gdzie zauważono że P-gp występuje nie tylko w komórkach nowotworowych, ale także otaczających je komórkach mioepitelialnych. Zaobserwowano ponadto różnice w lokalizacji tego białka i intensywności reakcji immunohistochemicznej pomiędzy komórkami nowotworowymi i mioepitelialnymi (31).

Najważniejszą rolą P-gp w nowotworach jest jednak jej związek z rozwojem zjawiska oporności wiekowej.

Glikoproteina P i zjawisko oporności wielolekowej

Zjawisko oporności wielolekowej jest jednym z najważniejszych czynników przyczyniających się do niepowodzeń w leczeniu nowotworów i uniemożliwiających opracowanie skutecznej farmakologicznej terapii przeciwnowotworowej. Odnosi się ono do występowania jednoczesnej oporności na różne leki przeciwnowotworowe, które cechują się odmiennymi mechanizmami działania i budową chemiczną. Oporność ta może być pierwotną cechą komórek nowotworowych lub może wykształcić się już po rozpoczęciu terapii w komórkach, które początkowo były wrażliwe na działanie leków cytostatyków. W zjawisku oporności wielolekowej komórki poddane działaniu jednego leku, stają się niewrażliwe zarówno na ten lek, jak i na inne leki, o odmiennej budowie strukturalnej i mechanizmie działania (27, 28, 32). Cechami wspólnymi cytostatyków, których dotyczy zjawisko oporności wielolekowej są ich naturalne pochodzenie, niewielka masa cząsteczkowa oraz rozpuszczalność w tłuszczach w fizjologicznym pH. Właściwości te umożliwiają im wnikiwanie do komórek na drodze biernej dyfuzji (27, 28, 33). Zalicza się do nich antracykliny (doksorubicyna, daunorubicyna), alkaloidy barwinka (winkrystyna, winblastyna), epipodofilotoksyny (etopozyd, tenipozyd), taksany (takson, paklitaksel), aktinomycinę B czy amsakrynę (27, 28, 29, 33). Leki te są także często stosowane u pacjentów weterynaryjnych.

Komórki nowotworowe cechujące się klasyczną opornością wielolekową wykazują zmniejszoną zdolność do akumulacji leków w porównaniu do komórek linii rodzicielskich, z których się wywodzą (28).

Zjawisko to wiąże się z aktywnością P-gp, której rolą jest w tym przypadku usuwanie z tych komórek chemioterapeutyków, prowadząc do zmniejszenia ich stężenia w komórkach docelowych, a przez to ograniczając ich działanie cytotoksyczne (35).

Należy także podkreślić, że wzrost poziomu ekspresji P-gp i rozwój zjawiska oporności wielolekowej mogą powodować niektóre glikokortykosteroidy. Z tego powodu nie powinno się stosować leków steroidowych przed rozpoczęciem chemioterapii (12, 34).

Wyniki badań starających się wyjaśnić mechanizmy odpowiedzialne za zwiększenie ekspresji P-gp po ekspozycji komórek nowotworowych na chemioterapeutyki wskazują, że nie jest to wynikiem amplifikacji genu *MDR1*. Uważa się, że w przypadku nabytej oporności na chemioterapeutyki istotne są takie procesy, jak regulacja posttranskrypcyjna, prowadząca do stabilizacji mRNA, czy modyfikacje posttranslacyjne (glikolizacja i fosforyzacja), które powodują zmiany poziomu ekspresji P-gp i jej funkcji (27). Ponadto promotor genu *MDR1* może ulegać bezpośredniej aktywacji przez podanie do hodowli cytotatyku, takiego jak winkrystyna czy doksorubicyna, a więc leki przeciwnowotworowe same mogą bezpośrednio aktywować gen *MDR1* na poziomie transkrypcji (36).

Wyniki badań wskazują także, że czasami po leczeniu mogą pozostać w organizmie niewielkie ogniska komórek nowotworowych, które z uwagi na ekspresję P-gp nie uległy eliminacji w trakcie leczenia (29). Na przykład Chan i wsp. (37) obserwowali przypadki mięsaków tkanek miękkich zawierające drobne skupiska komórek wykazujących ekspresję P-gp. We wszystkich tych przypadkach doszło do nawrotu choroby po zastosowanej chemioterapii, podczas gdy w pozostałych badanych guzach ujemnych dla P-gp nawrotów praktycznie nie stwierdzono. Tak więc obecność już nawet niewielkiego odsetka komórek wykazujących ekspresję P-gp (np. 1–5% w przypadku ostrej białaczki mieloblastycznej; 38) jest związana ze zwiększonym ryzykiem rozwoju oporności wielolekowej (28, 33).

W medycynie weterynaryjnej badania ekspresji P-gp w nowotworach przeprowadzono u psów i u kotów. Obecność tego białka stwierdzono m.in. w guzach z komórek tucznych (39), guzach gruczołu sutkowego (31), rakach tarczycy (35) czy pęcherza moczowego (40). Jednak tylko w przypadku chłoniaków psów wykazano zwiększenie ekspresji P-gp w komórkach chłoniaka w przypadku nawrotu choroby w porównaniu do stanu przed rozpoczęciem leczenia, co wskazuje na rozwój oporności wielolekowej w tym typie nowotworów. Stwierdzono także, że psy, u których wykazano ekspresję P-gp w ponad połowie komórek chłoniaka mają znacząco wyższe ryzyko

niepowodzenia chemioterapii na wczesnym etapie leczenia. Wyniki tych prac wskazują, że ekspresja P-gp jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym w stosunku do całkowitego czasu przeżycia i czasu trwania remisji (41, 42).

Inhibitory glikoproteiny P

Ponieważ P-gp odpowiada za zjawisko oporności wielolekowej i związane z nim niepowodzenia w leczeniu pacjentów onkologicznych, korzystne z punktu widzenia klinicznego jest postępowanie mające na celu zablokowanie działania tego białka. Doprowadziłoby to do ponownego uwrażliwienia komórek nowotworowych na działanie chemioterapeutyków. Badania z tego zakresu trwają już ponad dwie dekady (27, 29, 32). Pierwsze związki hamujące działanie P-gp, takie jak werapamil czy cyklosporyna A, odkryto w latach osiemdziesiątych XX wieku (32). Wyniki tych badań wykazały, że koncepcja zablokowania działania P-gp jest słuszna, jednak uzyskane efekty w przywracaniu wrażliwości komórek nowotworowych u pacjentów z guzami litymi opornymi na terapię są ograniczone (33). Rozczarowujące efekty działania tych związków wynikały z ich niskiej zdolności do wiązania z P-gp, dlatego też koniecznością było stosowanie wysokich dawek tych inhibitorów, a to z kolei prowadziło do rozwoju licznych, niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych (29, 32). Ponadto okazało się, że podawane inhibitory wiążą się także z P-gp obecną w tkankach prawidłowych, a także innymi białkami z rodziny APC pełniącymi podobne funkcje, co prowadzi do zmian w farmakokinetyce leków cytotoksycznych podawanych łącznie z tymi inhibitorami. Zmiany te wynikały przede wszystkim z wydłużonego czasu półtrwania cytotatyków, będącego efektem ich znacznie zmniejszonego wydalania z żółcią i moczem (29, 33). Prowadziło to do konieczności zmniejszania dawek leków cytotoksycznych (43).

W efekcie stworzono modulatory P-gp drugiej generacji, o silniejszym działaniu, lepszym profilu farmakologicznym i mniejszej toksyczności. Obecnie trwają badania nad inhibitorami trzeciej generacji o znacznie większej swoistości działania w stosunku do P-gp, a ich wyniki wydają się być obiecujące. Przykładem takiego związku jest tariquidar (32).

Sugeruje się również, że podawanie inhibitorów P-gp u pacjentów z nowotworami niewykazującymi obecności P-gp i wrażliwymi na działanie cytotatyków (np. nowo diagnozowane przypadki chłoniaków, białaczek czy szpiczaków) może hamować rozwój subklonów komórek nowotworowych wykazujących ekspresję P-gp i opornych na

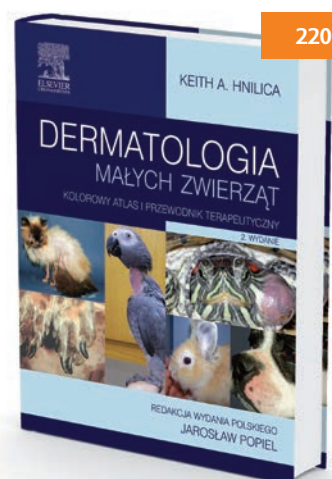


162 zł

Położnictwo i neonatologia psa i kota

G. England, A. von Heimendahl

- wyd. I polskie ■ red. W. Nizański ■ 242 strony
- rok wydania: 2014 ■ format: 210 × 300 mm
- opr. broszurowa ■ ISBN: 978-83-7609-938-5



220 zł

Dermatologia małych zwierząt Kolorowy atlas i przewodnik terapeutyczny

K.A. Hnilica

- wyd. II polskie
- red. J. Popiel ■ 618 stron
- rok wydania: 2014
- format: 220 × 280 mm
- opr. twarda
- ISBN: 978-83-7609-961-3



Elsevier Urban & Partner sp. z o.o.
ul. Kościuszki 29 ■ 50-011 Wrocław
Zamówienia książek:
■ www.elsevier.pl
■ tel.: 042 680 44 09
■ fax: 042 680 44 86

chemioterapię. Takie postępowanie może przedłużyć czas wolny od progresji, a nawet pomóc wyleczyć pewien odsetek pacjentów (27).

Należy jednak pamiętać, że klasyczne zjawisko oporności wielolekowej nie jest jedynym mechanizmem, dzięki któremu komórki nowotworowe stają się niewrażliwe na działanie leków przeciwnowotworowych (27, 32), stąd opracowanie skutecznych metod blokowania P-gp nie rozwiąże problemu oporności nowotworów na leczenie, ale na pewno zwiększy skuteczność postępowania terapeutycznego.

Podsumowanie

Glikoproteina P jest transporterem błonowym, którego fizjologiczną rolą jest aktywne usuwanie z komórek substancji szkodliwych. Wydaje się, że zaburzenia ekspresji lub aktywności tego białka leżą u podłoża niektórych chorób, a także mogą wiązać się z transformacją nowotworową. Ekspresję P-gp stwierdzono prawie we wszystkich typach nowotworów, a jej obecność wiąże się przede wszystkim ze zjawiskiem oporności wielolekowej, która jest jednym z najważniejszych czynników przyczyniających się do niepowodzeń w leczeniu nowotworów. Dlatego trwają badania nad opracowaniem inhibitorów P-gp.

Piśmiennictwo

- Schwab M., Schaeffeler E., Marx C., Fromm M.F., Kaskas B., Metzler J., Stange E., Herfarth H., Schoelmerich J., Gregor M., Walker S., Cascorbi L., Roots I., Brinkmann U., Zanger U.M., Eichelbaum M.: Association between the C3435T MDR1 gene polymorphism and susceptibility for ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003, **124**, 26–33.
- Panczyk M., Sałagacka A., Mirowski M.: Gen MDR1 (ABCB1) kodujący glikoproteinę P (P-gp) z rodziny transporterów błonowych ABC: znaczenie dla terapii i rozwoju nowotworów. *Postępy Biochemii* 2007, **53**, 1–13.
- Panwala C.M., Jones J.C., Viney J.L.: A novel model of inflammatory bowel disease: mice deficient for the multiple drug resistance gene, *mdr1a*, spontaneously develop colitis. *J. Immunol.* 1998, **161**, 5733–5744.
- Banner K.H., Cattaneo C., Le Net J.L., Popovic A., Collins D., Gale J.D.: Macroscopic, microscopic and biochemical characterisation of spontaneous colitis in a transgenic mouse, deficient in the multiple drug resistance 1a gene. *Br. J. Pharmacol.* 2004, **143**, 590–598.
- Blokzijl H., Vander Borgh S., Bok L.L., Libbrecht L., Geuken M., van den Heuvel F.A., Dijkstra G., Roskams T.A., Moshage H., Jansen P.L., Faber K.N.: Decreased P-glycoprotein (P-gp/MDR1) expression in inflamed human intestinal epithelium is independent of PXR protein levels. *Inflamm. Bowel. Dis.* 2007, **13**, 710–720.
- Lizasa H., Genda N., Kitano T., Tomita M., Nishihara K., Hayashi M., Nakamura K., Kobayashi S., Nakashima E.: Altered expression and function of P-glycoprotein in dextran sodium sulfate-induced colitis in mice. *J. Pharm. Sci.* 2003, **92**, 569–576.
- Busse M., Radeva G., Bado A., Farinotti R.: Intestinal inflammation induces adaptation of P-glycoprotein expression and activity. *Biochem. Pharmacol.* 2005, **69**, 1745–1754.
- Yacyszyn B., Maksymowych W., Bowen-Yacyszyn M.B.: Differences in P-glycoprotein-170 expression and activity between Crohn's disease and ulcerative colitis. *Hum. Immunol.* 1999, **60**, 677–687.
- Farrell R.J., Murphy A., Long A., Donnelly S., Chirikuri A., O'Toole D., Mahmud N., Keeling P.W., Weir D.G., Kelleher D.: High multidrug resistance (P-glycoprotein 170) expression in inflammatory bowel disease patients

- who fail medical therapy. *Gastroenterology* 2000, **118**, 279–288.
- Fakhoury M., Lecordier J., Medard Y., Peuchmaur M., Jacqz-Agrain E.: Impact of inflammation on the duodenal mRNA expression of CYP3A and P-glycoprotein in children with Crohn's disease. *Inflamm. Bowel. Dis.* 2006, **12**, 745–749.
- Allenspach K., Bergman P.J., Sauter S., Gröne A., Doherr M.G., Gaschen E.: P-glycoprotein expression in lamina propria lymphocytes of duodenal biopsy samples in dogs with chronic idiopathic enteropathies. *J. Comp. Pathol.* 2006, **134**, 1–7.
- Van der Heyden S., Vercauteren G., Daminet S., Paeppe D., Chiers K., Polis I., Waelbers T., Hesta M., Schauvliege S., Wegge B., Ducatelle R.: Expression of P-glycoprotein in the intestinal epithelium of dogs with lymphoplasmacytic enteritis. *J. Comp. Pathol.* 2011, **145**, 199–206.
- Farrell R.J., Kelleher D.: Glucocorticoid resistance in inflammatory bowel disease. *J. Endocrinol.* 2003, **178**, 339–346.
- Allenspach K., Rüfenacht S., Sauter S., Gröne A., Steffan J., Strehlau G., Gaschen F.: Pharmacokinetics and clinical efficacy of cyclosporine treatment of dogs with steroid-refractory inflammatory bowel disease. *J. Vet. Intern. Med.* 2006, **20**, 239–244.
- Martinez M., Modric S., Sharkey M., Troutman L., Walker L., Mealey K.: The pharmacogenomics of P-glycoprotein and its role in veterinary medicine. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 2008, **31**, 285–300.
- Kortekaas R., Leenders K.L., van Oostrom J.C., Vaalburg W., Bart J., Willemsen A.T., Hendrikse N.H.: Blood-brain barrier dysfunction in parkinsonian midbrain in vivo. *Ann. Neurol.* 2005, **57**, 176–179.
- Schmidt D., Löscher W.: Drug resistance in epilepsy: putative neurobiologic and clinical mechanisms. *Epilepsia* 2005, **46**, 858–877.
- Rizzi M., Caccia S., Guiso G., Richichi C., Gorter J.A., Aronica E., Aliprandi M., Bagnati R., Fanelli R., D'Incalci M., Samanin R., Vezzani A.: Limbic seizures induce P-glycoprotein in rodent brain: functional implications for pharmacoresistance. *J. Neurosci.* 2002, **22**, 5833–5839.
- van Vliet E.A., van Schaik R., Edelbroek P.M., Voskuyl R.A., Redeker S., Aronica E., Wadman W.J., Gorter J.A.: Region-specific overexpression of P-glycoprotein at the blood-brain barrier affects brain uptake of phenytoin in epileptic rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2007, **322**, 141–147.
- van Vliet E.A., van Schaik R., Edelbroek P.M., Redeker S., Aronica E., Wadman W.J., Marchi N., Vezzani A., Gorter J.A.: Inhibition of the multidrug transporter P-glycoprotein improves seizure control in phenytoin-treated chronic epileptic rats. *Epilepsia* 2006, **47**, 672–680.
- Brandt C., Bethmann K., Gastens A.M., Löscher W.: The multidrug transporter hypothesis of drug resistance in epilepsy: Proof-of-principle in a rat model of temporal lobe epilepsy. *Neurobiol. Dis.* 2006, **24**, 202–211.
- Sisodiya S.M., Thom M.: Widespread upregulation of drug-resistance proteins in fatal human status epilepticus. *Epilepsia* 2003, **44**, 261–264.
- Pekcec A., Unkrüer B., Stein V., Bankstahl J.P., Soerensen J., Tipold A., Baumgärtner W., Potschka H.: Overexpression of P-glycoprotein in the canine brain following spontaneous status epilepticus. *Epilepsy Res.* 2009, **83**, 144–151.
- Jamrozik K., Młynarski W., Balcerczak E., Mistygacz M., Trelinska J., Mirowski M., Bodalski J., Robak T.: Functional C3435T polymorphism of MDR1 gene: an impact on genetic susceptibility and clinical outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Eur. J. Haematol.* 2004, **72**, 314–321.
- Siegmund M., Brinkmann U., Schäffeler E., Weirich G., Schwab M., Eichelbaum M., Fritz P., Burk O., Decker J., Alken P., Rothenpieler U., Kerb R., Hoffmeyer S., Brauch H.: Association of the P-glycoprotein transporter MDR1(C3435T) polymorphism with the susceptibility to renal epithelial tumors. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002, **13**, 1847–1854.
- Potocnik U., Ravnik-Glavac M., Golouh R., Glavac D.: Naturally occurring mutations and functional polymorphisms in multidrug resistance 1 gene: correlation with microsatellite instability and lymphoid infiltration in colorectal cancers. *J. Med. Genet.* 2002, **39**, 340–346.
- van Zuylen L., Nooter K., Sparreboom A., Verweij J.: Development of multidrug-resistance converters: sense or nonsense? *Invest. New Drugs* 2000, **18**, 205–220.
- Nooter K., Herweijer H.: Multidrug resistance (mdr) genes in human cancer. *Br. J. Cancer* 1991, **63**, 663–669.
- Arcenci R.J.: Clinical significance of P-glycoprotein in multidrug resistance malignancies. *Blood* 1993, **81**, 2215–2222.
- Weinstein R.S., Jakate S.M., Dominguez J.M., Lebovitz M.D., Koukoulis G.K., Kuszak J.R., Klusens L.F., Rogan T.M., Saclarides T.J., Roninson I.B., Coon J.S.: Relationship of the expression of the multidrug resistance gene product (P-glycoprotein) in human colon carcinoma to local tumor aggressiveness and lymph node metastasis. *Cancer Res.* 1991, **51**, 2720–2726.
- Kim N.H., Hwang Y.H., Im K.S., Kim J.H., Chon S.K., Kim H.Y., Sur J.H.: P-glycoprotein expression in canine mammary gland tumours related with myoepithelial cells. *Res. Vet. Sci.* 2012, **93**, 1346–1352.
- Thomas H., Coley H.M.: Overcoming multidrug resistance in cancer: an update on the clinical strategy of inhibiting p-glycoprotein. *Cancer Control.* 2003, **10**, 159–165.
- Sonneveld P.: Multidrug resistance in haematological malignancies. *J. Intern. Med.* 2000, **247**, 521–534.
- Altuvia S., Stein W.D., Goldenberg S., Kane S.E., Pastan I., Gottesman M.M.: Targeted disruption of the mouse *mdr1b* gene reveals that steroid hormones enhance *mdr* gene expression. *J. Biol. Chem.* 1993, **268**, 27127–27132.
- Campos M., Ducatelle R., Koostira H.S., Rutteman G., Duchateau L., Polis I., Daminet S.: Immunohistochemical expression of potential therapeutic targets in canine thyroid carcinoma. *J. Vet. Intern. Med.* 2014, **28**, 564–570.
- Kohno K., Sato S., Takano H., Matsuo K., Kuwano M.: The direct activation of human multidrug resistance gene (MDR1) by anticancer agents. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1989, **165**, 1415–1421.
- Chan H.S., Thorne P.S., Haddad G., Ling V.: Immunohistochemical detection of P-glycoprotein: prognostic correlation in soft tissue sarcoma of childhood. *J. Clin. Oncol.* 1990, **8**, 689–704.
- te Boekhorst P.A., Löwenberg B., van Kapel J., Nooter K., Sonneveld P.: Multidrug resistant cells with high proliferative capacity determine response to therapy in acute myeloid leukemia. *Leukemia* 1995, **9**, 1025–1031.
- Teng S.P., Hsu W.L., Chiu C.Y., Wong M.L., Chang S.C.: Overexpression of P-glycoprotein, STAT3, phospho-STAT3 and KIT in spontaneous canine cutaneous mast cell tumours before and after prednisolone treatment. *Vet. J.* 2012, **193**, 551–556.
- Lee J.Y., Tanabe S., Shimohira H., Kobayashi Y., Oomachi T., Azuma S., Ogihara K., Inokuma H.: Expression of cyclooxygenase-2, P-glycoprotein and multi-drug resistance-associated protein in canine transitional cell carcinoma. *Res. Vet. Sci.* 2007, **83**, 210–216.
- Bergman P.J., Ogilvie G.K., Powers B.E.: Monoclonal antibody C219 immunohistochemistry against P-glycoprotein: sequential analysis and predictive ability in dogs with lymphoma. *J. Vet. Intern. Med.* 1996, **10**, 354–359.
- Lee J.J., Hughes C.S., Fine R.L., Page R.L.: P-glycoprotein expression in canine lymphoma: a relevant, intermediate model of multidrug resistance. *Cancer* 1996, **77**, 1892–1898.
- Bartlett N.L., Lum B.L., Fisher G.A., Brophy N.A., Ehsan M.N., Halsey J., Sikic B.I.: Phase I trial of doxorubicin with cyclosporine as a modulator of multidrug resistance. *J. Clin. Oncol.* 1994, **12**, 835–842.

Dr Justyna Sokotowska,
e-mail: justyna_sokolowska@sggw.pl