

Znaczenie polimorfizmu T129C i G2677T genu *MDR1* u pacjentek z rakiem jajnika

The significance of T129C and G2677T polymorphism of the MDR1 gene in ovarian cancer patients

Maja Kufelnicka-Babout¹, Beata Smolarz², Andrzej Kulig², Marian Szpakowski¹, Jacek R. Wilczyński^{1,3}

¹Klinika Chirurgii Ginekologicznej, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi; kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Marian Szpakowski

²Pracownia Biologii Molekularnej, Zakład Patomorfologii Klinicznej, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi;

kierownik Pracowni: prof. dr hab. med. Andrzej Kulig

³Klinika Ginekologii, III Katedra Ginekologii i Położnictwa Uniwersytetu Medycznego w Łodzi;

kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Jacek R. Wilczyński

Przeгляд Menopauzalny 2008; 6: 295–300

Streszczenie

Cel pracy: Pomimo coraz doskonalszych technik diagnostycznych i sposobów leczenia, na raka jajnika wciąż choruje i umiera wiele kobiet. Polimorfizm zamiany pojedynczego nukleotydu (ang. *single nucleotide polymorphism* – SNPs) jest odpowiedzialny za zmiany funkcjonalne w glikoproteinie P (P-gp), białkowym produkcie genu oporności wielolekowej *MDR1*. Białko P-gp chroni organizm przed działaniem licznych ksenobiotyków, w tym kancerogenów, wpływając w ten sposób na zwiększoną lub zmniejszoną zachorowalność na nowotwory. W prezentowanej pracy badano polimorfizm T129C i G2677T genu *MDR1* u chorych na raka jajnika.

Materiał i metody: Za pomocą techniki analizy polimorfizmu długości fragmentów restrykcyjnych (PCR-RFLP) oceniono rozkład genotypów dla polimorfizmu T129C i G2677T u 56 pacjentek z rakiem jajnika i 58 zdrowych kobiet.

Wyniki: Rozkład genotypów dla polimorfizmu G2677T u pacjentek z rakiem jajnika względem zdrowych kobiet wyniósł odpowiednio 10,7 vs 53,45% dla GG, 41,07 vs 27,59% dla GT i 48,21 vs 18,97% dla TT. Dla polimorfizmu T129C częstość genotypów TT, TC i CC u chorych na raka jajnika wyniósł 46,1, 30,8 i 23,1%, a w grupie kontrolnej odpowiednio 37,9, 50 i 12,1%. Wykazano różnice istotne statystycznie w częstości występowania alleli między chorymi na raka jajnika i zdrowymi kobietami ($p < 0,001$), nie stwierdzono zaś różnic istotnych statystycznie między grupą badaną i kontrolną dla polimorfizmu T129C.

Wnioski: Wyniki tego badania sugerują możliwy związek między występowaniem raka jajnika a polimorfizmem G2677T genu *MDR1*, jednakże do potwierdzenia tego przypuszczenia konieczne są badania z udziałem większej populacji chorych.

Słowa kluczowe: *MDR1*, polimorfizm genowy, rak jajnika

Summary

Aim of the study: Despite advanced diagnostic and therapeutic procedures ovarian cancer is still responsible for high morbidity and mortality of women. As the effective screening has not been found yet, genetic approach seems to be justified to identify high-risk subjects. Single nucleotide polymorphisms (SNPs) are responsible for functional changes of multidrug resistance-1 (*MDR1*) gene product glycoprotein P (P-gp), which could negatively influence its protective role against xenobiotics, thus increasing the risk of diseases, including cancer. In this study the T129C and G2677T polymorphisms were investigated.

Material and methods: The genotypes of T129C and G2677T polymorphism were determined by PCR-RFLP methods in 56 ovarian cancer subjects and 58 healthy women.

Results: The distribution of genotypes for G2677T SNP in ovarian cancer patients vs. controls was: 10.7% vs. 53.45% for GG, 41.07% vs. 27.59% for GT and 48.21% vs. 18.97% for TT. For T129C polymorphism TT, TC and CC genotype frequencies in ovarian cancer patients were 46.1%, 30.8% and 23.1%, while in the control group 37.9%, 50% and 12.1% respectively. There were significant differences in the frequencies of alleles between the ovarian cancer subjects and controls for G2677T SNP ($p < 0.001$), but no difference in the frequencies of alleles between the ovarian cancer subjects and the controls for T129C SNP has been found.

Conclusions: The results of the current study provide evidence that the G2677T polymorphism of *MDR1* may be linked to the appearance and development of ovarian cancer, but further research, conducted on a larger population, is needed to clarify this point.

Key words: *MDR1*, polymorphism, ovarian cancer

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. **Jacek R. Wilczyński**, Klinika Chirurgii Ginekologicznej, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi, ul. Rzgowska 281/289, 93-338 Łódź, tel. +48 42 271 15 01, faks +48 42 271 12 21

Wstęp

Rak jajnika jest wykrywany w Polsce u ponad 3 tys. kobiet rocznie. Ponad 2/3 z nich umiera w ciągu 5 kolejnych lat [1]. Brak jest wiarygodnych metod diagnostycznych umożliwiających wczesne rozpoznawanie tego nowotworu, a pierwsze niecharakterystyczne objawy są często ignorowane przez pacjentki. W związku z tym rak jajnika rozpoznawany jest późno, w zaawansowanych stadiach choroby. Czynniki ryzyka zachorowania na raka jajnika są: wiek, płodność, dieta, przebyte choroby ginekologiczne (endometriozą, torbiele jajnika, zapalenie miednicy mniejszej) oraz czynniki genetyczne [2, 3]. Mimo rosnącej wiedzy na temat raka jajnika nie udało się dotąd opracować skutecznego te-

Tab. I. Charakterystyka badanej grupy

Cecha	Liczba pacjentek (%)
wiek (lata)	
średnia	54
przedział	37–79
histologia nowotworu	
surowiczny	22 (39,3)
śluzowy	2 (3,6)
endometrioidalny	16 (28,6)
jasnokomórkowy	3 (5,4)
niezróżnicowany	11 (19,6)
inne	2 (3,6)
FIGO	
I	4 (7,1)
II	0 (0)
III	44 (78,6)
IV	6 (10,7)
brak danych	2 (3,6)
grading	
G1	1 (1,8)
G2	17 (30,4)
G3	31 (55,4)
brak danych	7 (12,5)
wodobrzusze	
obecne	25 (44,6)
nieobecne	31 (55,4)
naciek, uszkodzenie torebki guza	
obecne	35 (62,5)
nieobecne	21 (37,5)
rozmiar guza	
<5 cm	16 (28,6)
>5 cm	40 (71,4)
menarche	
<12. roku życia	13 (23)
>12. roku życia	43 (77)
liczba ciąż	
0	5 (9)
1	11 (19)
2 i więcej	41 (72)
liczba porodów	
0	8 (14)
1	17 (30)
2 i więcej	32 (56)

stu przesiewowego dla tego nowotworu. Konieczna wydaje się identyfikacja nowych czynników ryzyka w populacji kobiet, a analiza niektórych genów polimorficznych wydaje się szczególnie interesująca.

Glikoproteina P (P-gp) o masie cząsteczkowej 170 kD stanowi integralne białko błon komórkowych należące do rodziny zależnych od ATP-aktywnych transporterów transbłonowych [ang. *ATP binding cassette (ABC) transporter family*]. Glikoproteina P jest produktem genu *MDR1* (zwanego także ABCB1) zlokalizowanego w pozycji 21 na długim ramieniu chromosomu 7 (7q21) [4]. Mechanizm działania P-gp opiera się na działaniu ATP-zależnej pompy transportującej na zewnątrz komórek liczne ksenobiotyki, w tym leki, a także substraty endogenne do żółci, kału i moczu. Wypompowywanie substratów wiąże się w tym przypadku ze zmniejszeniem wchłaniania jelitowego, wzmożeniem wydzielania żółci i zwiększonej sekrecji w kanalikach nerkowych. W łożysku przyczynia się do zablokowania transferu ksenobiotyków o budowie hydrofobowej, co ogranicza przenikanie leków do płodu [5–9]. Znaczenie P-gp we wchłanianiu leków z przewodu pokarmowego oraz ich eliminacji wraz z moczem jest bezdyskusyjne [10, 11].

Osoby z obniżoną ekspresją P-gp w komórkach mogą być potencjalnie narażone na większe stężenie związków toksycznych, a co za tym idzie – bardziej podatne na zachorowanie na choroby rozrostowe. W zdrowych nerkach Siegsmond i wsp. wykazali związek między zmniejszoną ekspresją P-gp a występowaniem allelu 3435T genu *MDR1*. Jeszcze silniejszą zależność wykazano dla chorych na raka nerki, u których częstość występowania genotypu TT była znacznie wyższa niż u ludzi zdrowych [10]. W wielu pracach poruszono temat wrażliwości na zachorowanie na dany typ nowotworu w zależności od posiadanego genotypu.

W badaniu 62 chorych na raka jelita grubego Potocnik i wsp. wykazali większą częstość występowania allelu T u pacjentów z rakiem okrężnicy w porównaniu z grupą kontrolną (0,54 vs 0,46; $p < 0,05$) [12]. Nakajima i wsp. [13] wykazali wyższą częstość występowania allelu T u chorych w porównaniu z grupą kontrolną dla raka jajnika.

Celem tego badania była ocena częstości występowania genotypów i alleli innych znanych polimorfizmów genu *MDR1* – T129C i G2677T w grupie pacjentek populacji kaukaskiej leczonych z powodu raka jajnika.

Materiał i metody

W badaniach zastosowano próbki tkanek uzyskanych od 56 pacjentek rasy kaukaskiej w wieku 37–79 lat (średnia 54 lata), u których rozpoznano raka jajnika. Chore zostały poddane operacji w Klinice Chirurgii Ginekologicznej w latach 1997–2005. Wszystkie guzy zostały ocenione zgodnie z kryteriami FIGO (*International Federation of Gynecology and Obstetrics*). Pełną charakterystykę badanej grupy przedstawiono w tab. I. Grupę kontrolną sta-

nowiły próbki tkanek zdrowych jajników uzyskanych u dobranych wiekowo pacjentek w wieku 47–71 lat (średnia 52 lata) po zabiegu panhisterektomii z powodu rozpoznania macicy mięśniakowatej, u których po usunięciu macicy z przydatkami w badaniu histopatologicznym potwierdzono prawidłową strukturę jajników (n=58).

Po analizie preparatów histopatologicznych wybrano najbardziej reprezentatywne miejsca do celowanego pobrania materiału z bloczków parafinowych, w których znajdowały się utrwalone tkanki. Materiał utrwalony w parafinie cięto na skrawki o grubości 5 μ m, a następnie wytrząsano 5-krotnie ksylenem. Uzyskany osad przemywano 3-krotnie 96-procentowym etanolem. Po usunięciu etanolu materiał poddawano działaniu buforów lizujących wg instrukcji zestawu QIAmp Kit (Qiagen GmbH, Hilden, Germany).

Polimorfizm T129C genu *MDR1* był określany poprzez reakcję PCR ze starterami allospecyficznymi – starter T129 5' TGA TTG GCT GGG CAG GAA CAG 3' i starter C129 5' AAT CTT GGA AGA AGA TAC TCC 3'. Polimorfizm G2677T był określany za pomocą następujących starterów: G2677 5' TAC CCA TCA TTG CAA TAG CAG3' i T2677 5' TTT AGT TTG ACT CAC CTT TCT AG 3'.

Reakcję PCR przeprowadzono wg schematu – wstępna denaturacja w temp. 94°C przez 10 min, następnie właściwe 35 cykli – denaturacja w temp. 94°C przez 30 s, hybrydyzacja ze starterami w temp. 55°C (T129C) lub 54°C (G2677T) przez 30 s i wydłużanie łańcuchów DNA w temp. 72°C przez 30 s. Końcowe wydłużanie łańcuchów DNA przeprowadzono w temp. 72°C przez 10 min. Temperatura pokrywy wynosiła 105°C. Procedura PCR przeprowadzona była w termocyklerze Biometria UNO-Thermoblock.

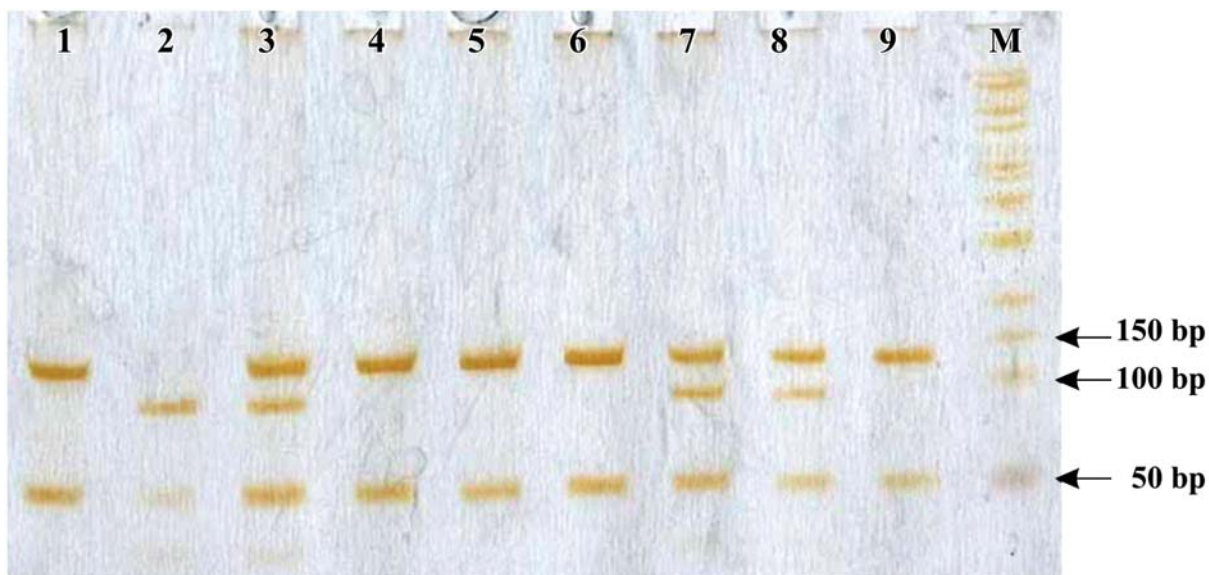
Mieszanina reakcyjna o objętości 25 μ l zawierała próbkę genomowego DNA (2 μ mol), startery (0,1 μ mol), polimerazę Taq (1 U), 2,5 mM deoksynukleotydtrifosforanów (dNTP), bufor Taq, 2,5 mM MgCl₂, 17,5 mM H₂O.

Amplifikowane fragmenty DNA rozdzielane były w 5-procentowym żelu poliakrylamidowym. Po barwieniu srebrem próbki wykazujące odpowiednią długość amplifikowanego fragmentu DNA były kwalifikowane do trawienia enzymem restrykcyjnym MspAII (T129C) lub XbaI (G2677T).

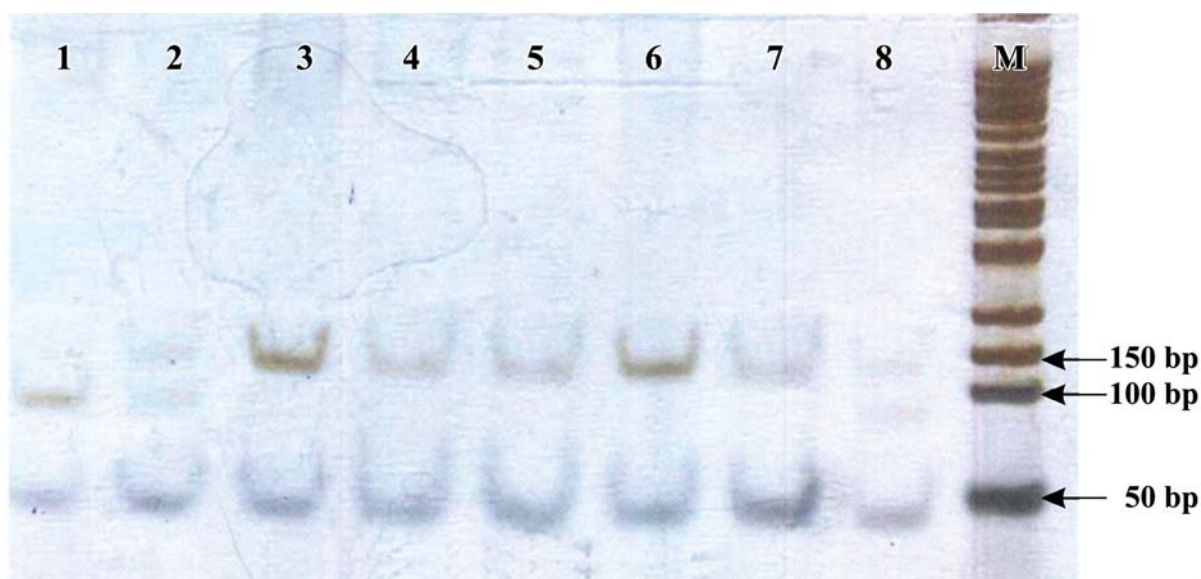
Trawienie w temp. 37°C prowadzono w cieplarnie przez 24 godz. Produkty trawienia poddawano elektroforezie po wybarwieniu srebrem i odczytywano wynik – genotyp badanej pacjentki. Każda próbka przypisywana była do jednego z trzech genotypów – TT, TC lub CC. Dla polimorfizmu T129C na ścieżce elektroforetycznej dwa paski na wysokości 54 i 124 bp (par zasad) dotyczyły homozygot dla dzikiego allelu T, dwa paski na wysokości 92 i 124 bp dla homozygot zmutowanego allelu C, a trzy paski 54,92 i 124 bp dla heterozygot TC.

Dla polimorfizmu G2677T każda próbka przypisywana była do jednego z trzech genotypów – GG, GT lub TT. Na ścieżce elektroforetycznej jeden pasek na wysokości 83 bp dotyczył homozygot dla dzikiego allelu G, jeden pasek na wysokości 107 bp dla homozygot zmutowanego allelu T, a dwa paski (83 i 107 bp) dla heterozygot GT.

Typowy obraz wyniku reakcji analizy polimorfizmu długości fragmentów restrykcyjnych (PCR-RFLP) przeprowadzonej z fragmentami genu *MDR-1* (polimorfizm T129C i G2677T), analizowanej przez elektroforezę w 5-procentowym żelu poliakrylamidowym przedstawiono na ryc. 1. i 2.



Ryc. 1. Typowy obraz wyniku reakcji PCR-RFLP przeprowadzonej z fragmentami genu *MDR-1* (polimorfizm T-129C) i analizowanej przez elektroforezę w 5-procentowym żelu poliakrylamidowym. Ścieżki 1., 4., 5., 6., 9. – obraz charakterystyczny dla genotypu T/T, ścieżka 2. – genotypu C/C, ścieżki 3. i 8. – genotypu T/C, M – marker mas cząsteczkowych (Sigma, St. Louis, USA)



Ryc. 2. Typowy obraz wyniku reakcji PCR-RFLP przeprowadzonej z fragmentami genu *MDR-1* (polimorfizm G2677T) i analizowanej przez elektroforezę w 5-procentowym żelu poliakryloamidowym. Ścieżka 1. – obraz charakterystyczny dla genotypu TT, ścieżki 2., 8. – genotypu GT, ścieżki 3.–7. – genotypu GG, M – marker mas cząsteczkowych

Wynik uzyskany dla każdego z genotypów był porównywany z liczbą oczekiwaną na podstawie prawa Hardy'ego-Weinberga z zastosowaniem testu χ^2 przy użyciu programu Statistics for Windows software (Statesoft Co, USA, version 6,0). Istotność różnic pomiędzy częstościami alleli i genotypów dla poszczególnych grup oceniono za pomocą testu χ^2 . Za poziom istotności przyjęto wartość $p < 0,05$.

Wyniki

Rozkład genotypów dla polimorfizmu G2677T u pacjentek z rakiem jajnika względem zdrowych kobiet wynosił odpowiednio 10,7 vs 53,45% dla GG, 41,07 vs 27,59% dla GT

i 48,21 vs 18,97% dla TT. Dla polimorfizmu T129C częstość genotypów TT, TC i CC u chorych na raka jajnika wynosiła 46,1, 30,8 i 23,1%, natomiast w grupie kontrolnej odpowiednio 37,9, 50 i 12,1%. Wykazano różnice istotne statystycznie w częstości alleli między chorymi na raka jajnika i zdrowymi kobietami dla polimorfizmu G2677T ($p < 0,001$), nie stwierdzono zaś różnic istotnych statystycznie między grupą badaną a kontrolną dla polimorfizmu T129C. Rozkład alleli i genotypów przedstawiono szczegółowo w tab. II.

Dyskusja

W genie *MDR1* zidentyfikowano liczne polimorfizmy pojedynczego nukleotydu (SNPs) i potwierdzono, że

Tab. II. Rozkład genotypów oraz częstości alleli dla polimorfizmu T129C i G2677T genu *MDR1* u pacjentek z rakiem jajnika (n=56) i w grupie kontrolnej (n=58)

SNP		Rak jajnika		Grupa kontrolna		
		n	%	n	%	χ^2
T129C	TT	25	44,6	22	37,9	0,467*
	TC	18	32,1	29	50	0,053*
	CC	13	23,2	7	12,1	0,118*
						$\chi^2=0,104^*$
	T	68	60,7	73	62,9	
	C	44	39,3	43	37,1	$p > 0,05$
G2677T	GG	6	10,7	31	53,4	0,000001*
	GT	23	41,1	16	27,6	0,12920*
	TT	27	48,2	11	19	0,00093*
						$\chi^2=0,000004^*$
	G	35	31,3	78	67,2	
	T	77	68,8	38	32,8	$p < 0,01$

* w porównaniu z grupą kontrolną

przynajmniej kilka z nich może wpływać na funkcję P-gp. Polimorfizm G2677T/A w egzonie 21 wydaje się szczególnie interesujący. Poprzez zamianę G→T i G→A obserwuje się zamianę aminokwasów w pozycji 893 (zamiana G→T skutkuje w przejściu Ala→Ser, a zamiana G→A prowadzi do zamiany Ala→Thr). Alanina jest strukturalnie neutralnym aminokwasem, który nie prowadzi do zmiany kształtu szkieletu polipeptydowego. Jest jednakże możliwe, że zamiana Thr lub Ser w Ala wpływa na zmianę konfiguracji miejsca wiązania i struktury drugorzędowej białka [9]. G2677T/A wydaje się szczególnie interesujący, biorąc pod uwagę poziom i częstość ekspresji P-gp w łożysku [9]. Badania przeprowadzone w małej grupie pacjentek japońskich wskazują na wpływ polimorfizmu G2677T/A na farmakokinetykę paklitakselu, znanego substratu P-gp [14]. Autorzy niniejszej pracy postanowili kontynuować badania na ten temat w grupie 56 pacjentek populacji łódzkiej. Biorąc pod uwagę sporadycznie obserwowaną mutację G→A w populacji kaukaskiej [15], w tym badaniu oceniono jedynie polimorfizm G→T.

Innym polimorfizmem wpływającym na zmianę ekspresji P-gp jest T129C. Tanebe i wsp. stwierdzili znamienne istotny związek między obecnością polimorfizmu T129C a ekspresją P-gp w łożysku ($p=0,002$). Nosiciele allelu C wykazywali znamienne statystycznie niższy poziom P-gp w porównaniu z nosicielami allelu T [9]. Biorąc pod uwagę znaczenie P-gp w przezbłonowym transporcie leków, w kilku pracach zbadano związek między występowaniem polimorfizmu T129C a skutecznością cytostatyków. Yamaguchi i wsp. wykazali, że chore na raka jajnika ze zmutowanym allelem C charakteryzowały się niższą biodostępnością pola pod krzywą (ang. *area under curve* – AUC) dla paklitakselu niż nosicielki allelu dzikiego T. Na tej podstawie wysnuto wniosek, że zmutowane allele genu *MDR1* mogą mieć związek z wyższą aktywnością transportową przezbłonową białka P-gp, skutkującą w zwiększonym klirensie paklitakselu, poprzez zwiększone wydzielanie żółci bądź zmniejszone wchłanianie zwrotne w jelitach [14]. Dotychczas w żad-

nej pracy nie oceniano związku między występowaniem tego polimorfizmu a zapadalnością na nowotwory.

W niniejszej pracy rozkład genotypów polimorfizmu G2677T u pacjentek z rakiem jajnika w porównaniu z grupą kontrolną różnił się w sposób istotny statystycznie ($p<0,01$; $\chi^2=0,00004$).

Wyniki prezentowanej pracy sugerują, że polimorfizm G2677T genu *MDR1* może być częściowo związany ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na raka jajnika.

W badaniu oceniono częstość genotypów w próbie pacjentek z rakiem jajnika i grupie kontrolnej zdrowych kobiet populacji kaukaskiej. W grupie kontrolnej częstość rozkładu genotypów wykazała przewagę allelu G (67%). Częstość występowania allelu G2677T była nieco wyższa niż w innych badaniach, ale autorzy sądzą, że różnice te mogą wynikać z niedostatecznie dużej grupy pacjentek, które wzięły udział w badaniu [16, 17]. Być może różnice te wynikają ze specyfiki populacji łódzkiej, w której uzyskuje się często odmienne wyniki względem populacji polskiej. Ma to związek z wielokulturową przeszłością Łodzi, miasta zamieszkałego przed II wojną światową przez Polaków, Żydów, Niemców i Rosjan. Dlatego rozkład alleli w populacji łódzkiej może różnić się od populacji polskiej, a także populacji kaukaskiej.

W tab. III ukazano rozkład alleli dla polimorfizmu T129C i G2677T genu *MDR1* u pacjentów z różnymi typami nowotworów. Uwzględniono w niej w szczególności guzy łagodne, choć dane literaturowe wskazują na większą wiedzę na temat wpływu polimorfizmu *MDR1* w chorobach limfoproliferacyjnych. W niektórych chorobach hematologicznych, takich jak ostra białaczka limfoblastyczna dorosłych (ang. *adult acute lymphoblastic leukemia* – ALL) czy ostra białaczka szpikowa (ang. *acute myeloid leukemia* – AML), fenotyp oporności wielolekowej był związany ze zwiększoną ekspresją P-gp [18, 19]. Badania nad polimorfizmami w egzonie 21 genu *MDR1* wykazały, że allel T2677T nie jest czynnikiem predysponującym do chorób limfoproliferacyjnych, ale wpływa na skuteczność chemioterapii. Pacjenci z tym haplotypem charakteryzują się większym ryzykiem lekooporności [20].

Tab. III. Częstość alleli polimorfizmu T129C i G2677T genu *MDR1* w różnych typach nowotworu

Narodowość	Grupa badana	T129C		G2677T/A		
		T	C	G	T	A
kaukaska (n=124) [12]	rak jelita grubego	–	–	0,45	0,55	–
bułgarska (n=146) [21]	rak jelita grubego	–	–	0,56	0,44	–
kaukaska (n=63) [20]	LPD	–	–	0,56	0,44	–
mieszana (n=900) [24]	rak jajnika			0,55	0,42	0,03
szwedzka (n=53) [23]	rak jajnika			0,53	0,45	0,02
japońska (n=23) [13]	rak jajnika	0,98	0,02	0,39	0,57	0,04

LPD – lymphoproliferative diseases, choroby limfoproliferacyjne

Kilka badań przeprowadzonych w ostatnich latach dotyczy polimorfizmu genu *MDR1* w populacji kaukaskiej chorych z nowotworami litymi.

Todorova i wsp. nie wykazali związku między rozkładem alleli dla grupy badanej (chorzy na raka jelita grubego) i kontrolnej w odniesieniu do polimorfizmu G2677T. Rozkład alleli wyniósł 2677T – 43,5% wśród badanych i 41% w grupie kontrolnej ($p > 0,05$). Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, że polimorfizm G2677T nie stanowi czynnika ryzyka dla raka jelita grubego w populacji bułgarskiej i że wrodzona mutacja w tym miejscu genomu nie bierze udziału w procesie kancerogenezy w raku okrężnicy [21]. W innym badaniu wykazało jednakże większą częstość występowania allelu T u osób z rakiem okrężnicy w porównaniu z grupą kontrolną (0,54 vs 0,46; $p < 0,05$) [22].

W niniejszej pracy również wykazano wyższą częstość występowania allelu T u chorych w porównaniu z grupą kontrolną (69 vs 33%). Podobną tendencję dla raka jajnika zaobserwowali Nakajima i wsp. [13], a Potocnik i wsp. otrzymali zbliżone wyniki dla tego polimorfizmu u pacjentów z rakiem okrężnicy [12].

W badaniach dotyczących polimorfizmu G2677T w kontekście skuteczności chemioterapii zastosowanej w raku jajnika wykazano odmienny rozkład genotypów z przewagą allelu G [23]. Podobny rozkład uzyskali Marsh i wsp. w badaniu z randomizacją – SRTOC, jednak wyniki w tej pracy budzą kontrowersje z uwagi na wieloetniczne pochodzenie pacjentek zakwalifikowanych do udziału w badaniu [24].

Wnioski

1. Nie stwierdzono znaczenia polimorfizmu T129C w rozwoju raka jajnika.

2. Wyniki prezentowanej pracy sugerują, że polimorfizm G2677T może być związany z występowaniem i rozwojem raka jajnika, jednakże do potwierdzenia tego stwierdzenia konieczne są badania z udziałem większych grup klinicznych.

Praca powstała dzięki grantowi G20 Prezydenta Miasta Łodzi.

Piśmiennictwo

1. Wojciechowska U, Didkowska J, Tarkowski W, et al. Malignant tumors in Poland in 2002. Report: Marie Curie Cancer Institute, Warszawa 2003.
2. Heaps JM, Nieberg RK, Berek JS. Malignant neoplasia arising in endometriosis. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 1023-28.
3. Risch HA, Howe GR. Pelvic inflammatory disease and the risk of epithelial ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995; 4: 447.
4. Chen CJ, Clark D, Ueda K, et al. Genomic organization of the human multidrug resistance (*MDR1*) gene and origin of P-glycoprotein. *J Biol Chem* 1990; 265: 506-14.
5. Fojo AT, Ueda K, Salmon DJ, et al. Expression of a multidrug-resistance gene in human tumors and tissues. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 265-69.
6. Thiebaut F, Tsuruo T, Hamada H, et al. Cellular localisation of the multi-drug resistance gene product P-glycoprotein in normal human tissues. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 7735-38.
7. Sugawara I, Akiyama S, Scheper RJ, Itoyama S. Lung resistance protein (LRP) expression in human normal tissues in comparison with that of *MDR1* and *MRP*. *Cancer Lett* 1997; 112: 23.
8. Cordon-Cardo C, O'Brien JP, Boccia J. Expression of the multidrug resistance gene product (P-glycoprotein) in human normal and tumor tissues. *J Histochem Cytochem* 1990; 38: 1277-87.
9. Tanabe M, Ieiri I, Nagata N, et al. Expression of P-glycoprotein in Human Placenta: Relation to genetic Polymorphism of the Multidrug Resistance (*MDR*)-1 gene. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 297: 1137-43.
10. Siegmund M, Brinkmann U, Schäffeler E, et al. Association of the P-glycoprotein transporter *MDR1* C3435T polymorphism with the susceptibility to renal epithelial tumors. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:
11. Hoffmeyer S, Burk O, von Richter O, et al. Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 3473-78.
12. Potocnik U, Ravnik-Glavac M, Glavac D. Functional *MDR1* polymorphisms (G2677T and C3435T) and TCF4 mutations in colorectal tumors with high microsatellite instability. *Cell Mol Biol Lett* 2002; 7: 92-95.
13. Nakajima M, Fujiki Y, Kyo S, et al. Pharmacokinetics of paclitaxel in ovarian cancer patients and genetic polymorphisms of CYP2C8, CYP3A4, and *MDR1*. *J Clin Pharmacol* 2005; 45: 674-82.
14. Yamaguchi H, Hishinuma T, Endo N, et al. Genetic variation in *ABCB1* influences paclitaxel pharmacokinetics in Japanese patients with ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16: 979-85.
15. Ieiri I, Takane H, Otsubo K. The *MDR1* (*ABCB1*) gene polymorphism and its clinical implications. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43: 553-73.
16. Furuno T, Landi MT, Ceroni M. Expression polymorphism of the blood-brain barrier component P-glycoprotein (*MDR1*) in relation to Parkinson's disease. *Pharmacogenetics* 2002; 12: 529-34.
17. Cascorbi I, Gerloff T, John A. Frequency of single nucleotide polymorphisms in the p-glycoprotein drug transporter *MDR1* gene in white subjects. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69: 169-74.
18. Illmer T, Schuler US, Thiede C, et al. *MDR1* gene polymorphisms affect therapy outcome in acute myeloid leukemia patients. *Cancer Res* 2002; 62: 4955-62.
19. Tafuri A, Gregorj C, Petrucci MT. *MDR1* protein expression is an independent predictor of complete remission in newly diagnosed adult acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2002; 100: 974-81.
20. Goreva OB, Grishanova AY, Mukhin OV, et al. Possible prediction of the efficiency of chemotherapy in patients with lymphoproliferative diseases based on *MDR1* gene G2677T and C3435T polymorphisms. *Bull Exp Bio Med* 2003; 136: 183-85.
21. Todorova PD, Nedeva P, Maslyankov S, et al. No association between *MDR1* (*ABCB1*) 2677G>T and 3435C>T polymorphism and sporadic colorectal cancer among Bulgarian patients. *J Cancer Res Clin Oncol* 2008; 134: 317-22.
22. Potocnik U, Ferkolj I, Glavac D, Dean M. Polymorphisms in multidrug resistance 1 (*MDR1*) gene are associated with refractory Crohn disease and ulcerative colitis. *Genes Immun* 2004; 5: 530-39.
23. Gréen H, Söderkvist P, Rosenberg P, et al. *MDR1* single nucleotide polymorphisms in ovarian cancer tissue: G2677T/A correlates with response to paclitaxel chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 854-59.
24. Marsh S, Jim P, King CR, et al. Pharmacogenetic assessment of toxicity and outcome after platinum plus taxane chemotherapy in ovarian cancer: the Scottish Randomised Trial in Ovarian Cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4528-35.