

Rak nerki jest nowotworem opornym na chemioterapię systemową – obiektywna odpowiedź na leczenie zarówno schematami jedno-, jak i wielolekowymi nie przekracza kilku/kilkunastu procent. Przyczyną tego stanu rzeczy jest aktywność w komórkach tego nowotworu wielu molekularnych mechanizmów oporności wielolekowej.

Cytostatyki są usuwane przy pomocy transporterów MDR i MRP. Są to białka błonowe, wykorzystujące energię z rozkładu ATP do transportu na zewnątrz komórki, m.in. alkaloidów Vinca, aktywnymycyny-D, taksanów i cisplatyny. Aktywne są również procesy detoksykacji z udziałem cytochromów P450 i glutationu, skorelowane z opornością (odpowiednio) na ifosfamid i paklitaksel oraz cisplatynę, karboplatinę i doksorubicynę.

Komórki raka nerki, wykazujące nabytą oporność na etopozyd, mają obniżony poziom topoizomerazy II $\alpha$  – enzymu odpowiedzialnego za utrzymanie prawidłowej struktury przestrzennej DNA. Znalaziono również związki między lekoopornością i aktywnością onkogenów *erbB-1*, *erbB-2*, *c-fos* i *Bcl-2*.

Mechanizmy oporności na leki przeciwnowotworowe, w których działają białka MDR i MPR oraz cytochromy P450 i glutation, są często wrodzoną właściwością nowotworu, bowiem wywodzą się z procesów zachodzących w normalnych komórkach. Tak zwłaszcza dzieje się w nowotworach narządów wydzielniczych. Rak nerki rozwija się z nabłonkowych komórek kanalików nerkowych, w których bardzo efektywnie działają szlaki usuwania ksenobiotyków. Po powstaniu nowotworu te szlaki stanowią naturalną bazę wykształcania oporności na leki. Wydaje się to być główną przyczyną wysokiej oporności raka nerki na wiele leków, obecnie wykorzystywanych w chemioterapii.

**Słowa kluczowe:** rak nerki, oporność wielolekowa, glikoproteina P, cytochrom P450, topoizomeraza II, onkogeny.

## Molekularne mechanizmy chemooporności w raku nerki

### *Molecular mechanisms of drug resistance in renal cancer*

Jolanta Szenajch, Agata Cieślak

Klinika Onkologii, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

#### Wprowadzenie

Rak nerki wykazuje niezwykłą oporność na chemioterapię systemową – obiektywna odpowiedź na leczenie pojedynczym cytostatykiem nie przekracza kilku/kilkunastu procent (stosunkowo najlepsze wyniki dają winblastyna i floksurydyna). Z powodu tak niskiej skuteczności podawanie żadnego leku nie może być uważane za standard w leczeniu choroby rozsianej. Zawodzą również oczekiwania związane ze schematami wielolekowymi – generalnie wiążą się one z większą cytotoksycznością przy braku oczekiwanego zwiększenia aktywności antyrakowej w stosunku do schematów jednolekowych [1, 2].

Powodem tego stanu rzeczy jest powszechnie występujący w komórkach raka nerki bardzo złożony zespół mechanizmów molekularnych, który powoduje w dużej mierze wrodzoną, a częściowo również nabytą oporność tych komórek na stosowane chemioterapeutyki. Zjawiska te określa się ogólnym mianem **oporności wielolekowej** (ang. *MDR – multidrug resistance*) i **wieloczynnikowej oporności wielolekowej** (ang. *M-MDR – multifactorial multidrug resistance*). **Oporność wielolekowa** jest to uwarunkowana jednym mechanizmem jednoczesna oporność na kilka/kilkanaście leków, niespokrewnionych ze sobą pod względem struktury i mechanizmów działania. **Wieloczynnikowa oporność wielolekowa** jest to oporność wielolekowa uwarunkowana przez kilka/kilkanaście różnych mechanizmów oporności, współdziałających ze sobą [3].

W komórkach może działać bardzo dużo różnych szlaków molekularnych, powodujących rozwój oporności na leki. Szlaki te można podzielić na kilka głównych grup [3, 4]:

- zmniejszenie lub zahamowanie przedostawania się leków do wnętrza komórki,
- zwiększenie efektywności usuwania leków z wnętrza komórki,
- aktywacja systemów neutralizacji substancji toksycznych,
- zmiany w białkach, z którymi docelowo wiąże się lek,
- zaburzenia procesów, związanych ze zmianami struktury DNA<sup>1</sup>,
- aktywacja procesów reperacji DNA,
- blokowanie apoptozy.

Pogrubioną czcionką zaznaczono te mechanizmy, których obecność stwierdzono w komórkach raka nerki. Mechanizmy te i wzajemne powiązania między nimi są przedmiotem niniejszego artykułu.

#### Usuwanie leków z komórki przy pomocy transporterów ABC

Rodzina białek transporterów ABC (ang. *ABC – ATP-binding cassette*) obejmuje białka błonowe, zbudowane z kilku lub kilkunastu domen przechodzących przez błonę komórkową oraz jednej lub kilku domen wiążących ATP (ryc. 1). Energia, pochodząca z rozkładu ATP, jest wykorzystywana przez te białka do transportu różnych substancji.

Rodzina transporterów ABC jest bardzo liczna – do tej pory zidentyfikowano 48 białek, które podzielono na 7 podrodzin. Filogenetycznie jest to

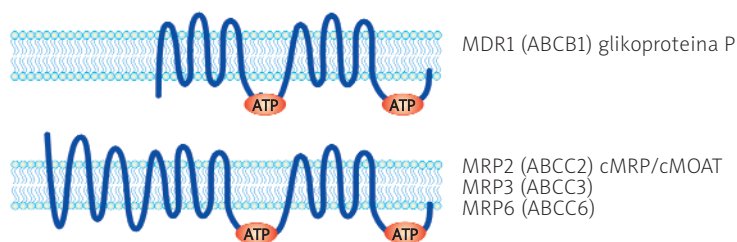
Renal cell carcinoma is highly resistant to systemic chemotherapy – the objective response rates do not exceed several percent for as well single agents as combine regimens. The existence of multifactorial multidrug resistance in this carcinoma is the reason of this state.

Many cytostatics are chased away from renal cancer cells by the efflux pumps – MDR and MRP transporters. They are plasma membrane proteins, using energy from ATP hydrolysis to remove outside the cells such drugs like Vinca alkaloids, actinomycin-D, taxanes and cisplatin. Detoxification processes, using cytochrome P450s and glutathione, are strongly involved in resistance to ifosfamide, paclitaxel and cisplatin, carboplatin, doxorubicin, respectively. The levels of topoisomerase II $\alpha$  – the enzyme involved in controlling the topologic states of DNA – are decreased in renal cell carcinoma lines with acquired resistance to etoposide.

The relationship between drug resistance and expression of some oncogenes, like *erbB-1*, *erbB-2*, *c-fos* and *Bcl-2* was also found.

Mechanisms of multidrug resistance, involving both MDR and MRP transporters and glutathione, are very often the intrinsic ability of neoplastic cells, due to their existence in normal cells. Especially, this situation takes place in carcinomas of organs with excretory function. Renal cancer is considered to develop from proximal tubular epithelial cells, in which xenobiotics exporting pathways work very effectively. After tumor originating these mechanisms became the natural base of multidrug resistance developing. These circumstances seem to be the main reason of high resistance of renal cancer to a broad drug spectrum, commonly used in contemporary therapy.

**Key words:** renal cancer, multidrug resistance, P-glycoprotein, cytochrome P450, topoisomerase II, oncogenes.



**Ryc. 1.** Struktura transporterów ABC biorących udział w lekooporności komórek raka nerki (wg [3], zmienione)

**Fig. 1.** Structures of ABC transporters known to confer drug resistance in renal cancer (from [3], altered)

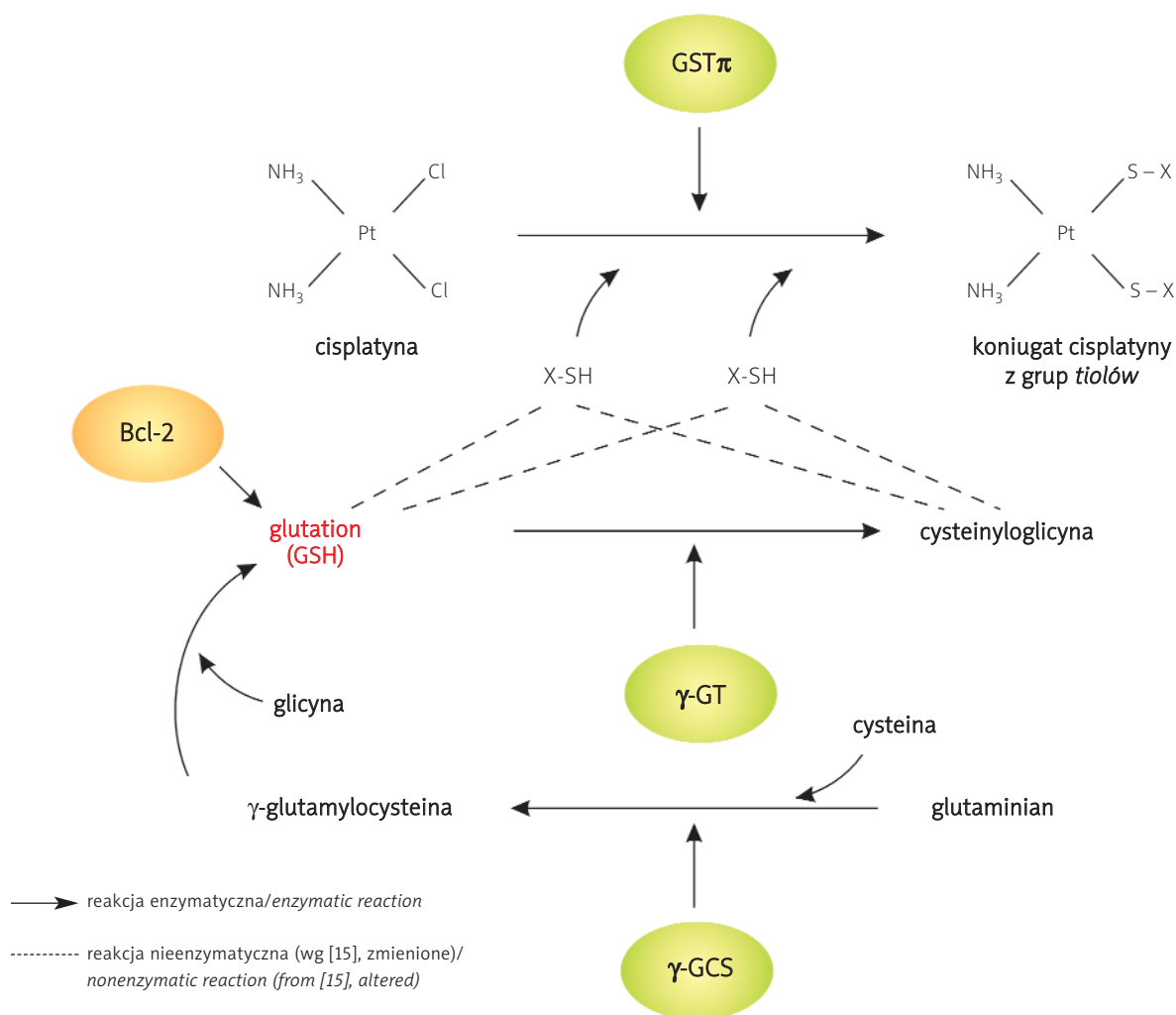
bardzo stara grupa białek – musiały rozwijać się od początku ewolucji *Eucaryota*, bowiem białka z tej rodziny znaleziono w komórkach drożdży *Saccharomyces cerevisiae*, muszki owocowej *Drosophila melanogaster* i nicienia *Caenorhabditis elegans*. W normalnych komórkach transportery te pełnią bardzo ważne fizjologiczne funkcje, związane z przenoszeniem różnych substancji przez błony zewnątrz- i wewnątrzkomórkowe. Zdziwiająco biologiczną właściwością transporterów ABC jest to, że chociaż schemat ich budowy jest bardzo jednolity, to są one zdolne do transportowania najróżnorodniejszych hydrofobowych i amfipatycznych cząsteczek, często o budowie wcale do siebie niepodobnej [5]. Ze zmiennością tych genów, kodujących transportery ABC, jest związane powstawanie tak rozmaitych schorzeń, jak mukowiscydoza, choroby neurologiczne, degeneracja siatkówki, defekty w transporcie cholesterolu i żółci, anemia i lekooporność [4].

Zarówno w zdrowych, jak i nowotworowych komórkach nerki stwierdzono wysoką ekspresję 4 genów, kodujących białka z 2 podrodzin transporterów ABC: **MDR1** [6] oraz **MRP2/cMOAT** [7], **MRP3** [8] i **MRP6** [3].

Gen *mdr1* (ang. *multidrug resistance*<sup>2</sup>) koduje glikoproteinę P o masie cząsteczkowej 170 kD, które posiada 12 domen transbłonowych i 2 miejsca wiążące ATP; natomiast 3 pozostałe geny kodują tzw. białka związane z opornością wielolekową (ang. *multidrug resistance-associated protein*); posiadające 17 domen transbłonowych i 2 miejsca wiążące ATP (ryc. 1). Obecność tych białek wiąże się z opornością na alkaloidy Vinca (winblastynę i winkrystynę), antracykliny (doksorubicynę i daunorubicynę); aktynomycynę-D, paclitaxel i cisplatinę [3].

Fizjologiczną rolę białek MDR i MPR w zdrowych nerkach jest oczyszczanie organizmu z substancji toksycznych podczas wytwarzania moczu. Podobnie wysoki poziom ekspresji genu *mdr1* znaleziono w normalnym jelicie grubym, wątrobie i nadnerczach. Oporność na leki w nowotworach tych narządów jest więc wrodzona – w czasie chemioterapii komórki nowotworowe, aby uniknąć śmierci, wykorzystują po prostu gotowy szlak fizjologiczny, który działał u ich protoplastów – komórek normalnych [9]. Komórki raka nerki są odporne jeszcze przed podaniem leku, nie musi się więc w całej ich populacji dopiero wykształcać subpopulacja oporna na leki. W nowotworach, którym brak tej wrodzonej oporności, oporna subpopulacja wykształca się dopiero pod działaniem presji selekcyjnej, którą jest kontakt z podawanym lekiem – pacjent zyskuje wtedy czas. Niestety, czasu tego nie ma w takich nowotworach, jak rak nerki.

Stwierdzono, że występujące w genie *mdr1* mutacje: C3435T (24 proc. homozygot u rasy kaukaskiej) i G2677 (A/T) obniżają poziom ekspresji glikoproteiny P m.in. w nerkach, co na skutek słabszej ochrony przed ksenobiotykami powoduje u ich nosicieli większe ryzyko zachorowania na raka nerki. Nikłą pociechą w tej sytuacji jest nadzieja, że chemioterapia u tych pacjentów może okazać się skuteczniejsza niż u pacjentów bez mutacji [10].



**Ryc. 2.** Inaktywacja cisplatyny przez glutation.  $\gamma$ -GCS – syntetaza  $\gamma$ -glutamylcysteiny,  $\gamma$ -GT –  $\gamma$ -glutamylotransferaza, GST- $\pi$  – S-transferaza glutationowa, X-SH glutation lub cysteinylglicyna

**Fig. 2.** Inactivation of cisplatin by glutathione.  $\gamma$ -GCS –  $\gamma$ -glutamylcysteine synthetase,  $\gamma$ -GT –  $\gamma$ -glutamyltransferase, GST- $\pi$  – glutathione-S-transferase  $\pi$ , X-SH – glutathione or cysteinylglycine

### Procesy przemian leków, które ułatwiają ich wydalanie z organizmu (detoksykacja)

Te mechanizmy lekooporności wywodzą się również (podobnie jak opisane wyżej procesy z udziałem białek MDR i MRP) z bardzo ważnych dla funkcjonowania komórek, a więc powszechnie występujących procesów, mianowicie z procesów neutralizacji ksenobiotyków. W ogólnym zarysie procesy te zachodzą w dwóch fazach:

faza I – polega głównie na hydroksylacji i jej katalizatorami są przede wszystkim cytochromy P-450 (enzymy o budowie hemoprotein);

faza II – przekształcenie hydroksylowanych w poprzedniej fazie związków do różnych metabolitów polarnych, m.in. przez sprzężenie z glutationem.

Głównym celem obu faz jest zwiększenie polarności zwykle lipofilnych ksenobiotyków, a więc zwiększenie ich rozpuszczalności w wodzie, co ułatwia wydalanie z organizmu [11].

Zarówno w komórkach raka nerki, jak i w normalnych komórkach nabłonkowych proksymalnych kanalików nerkowych, z których wywodzą się komórki rakowe, stwierdzono ekspresję kilku izoform cytochromów P450: CYP1B1 [12] oraz CYP3A4, CYP3A5 i CYP3A7 [13]. Wiadomo, że cytochromy z rodziny CYP3A biorą udział w metabolizmie m.in. ifosfamidu i paklitakselu [13].

**Glutation (GSH)** jest to tripeptyd  $\gamma$ -glutamylcysteinylglycyna. Jego aktywną grupą jest reszta sulfhydrylowa SH cysteiny. GSH jest związkiem nukleofilowym, toteż sprzężeniu z nim ulegają elektrofilowe ksenobiotyki, które uległy polaryzacji w fazie I. Reakcja ta jest katalizowana przez S-transferazy glutationowe, choć może zachodzić również bez udziału enzymów. Koniugaty glutationowe są usuwane z komórek, m.in. za pomocą transporterów MRP i potem wydalane, np. z moczem [11, 14]. Przykładem przebiegu tych reakcji jest przedstawiony na ryc. 2. schemat z udziałem GSH i współpracujących z nim enzymów, prowadzący do inaktywacji cisplatyny [15].

W komórkach raka nerki stwierdzono pozytywną korelację między poziomem GSH a opornością na cisplatynę, karboplatynę i doksorubicynę [16, 17]. Nie stwierdzono natomiast korelacji między aktywnością S-transferaz glutationowych a opornością na cisplatynę, doksorubicynę i winblastynę [17].

### Oporność spowodowana obniżeniem poziomu topoizomerazy II $\alpha$

Znaczne rozmiary i skomplikowana struktura DNA w komórkach eukariotycznych wymaga działania bardzo precyzyjnych mechanizmów komórkowych, odpowiedzialnych za przestrzenną organizację cząsteczek DNA w jądrze komórkowym. W procesach tych bierze udział szereg enzymów, aktywnych w jądrze komórkowym, które zmniejszają stopień skręcenia i nadmierną spiralizację DNA, czyniąc jego odpowiednie regiony, mimo ścisłego upakowania, dostępnymi dla zachodzenia tak ważnych procesów, jak transkrypcja, replikacja i reparaacja rekombinacyjna. Te funkcje pełni m.in. topoizomeraza typu I i II.

Topoizomeraza II posiada dwie (kodowane przez dwa różne geny) izoformy:  $\alpha$  i  $\beta$ , różniące się między sobą lokalizacją w jądrze komórkowym, sposobem wiązania do DNA i poziomem w zależności od stanu fizjologicznego komórki. Poziom topoizomeraza II $\beta$  jest w przybliżeniu stała podczas całego cyklu komórkowego, natomiast poziom topoizomerazy II $\alpha$  gwałtownie wzrasta w komórkach dzielących się. W dużym uproszczeniu mechanizm działania topoizomerazy II polega na przecięciu 2 komplementarnych nici DNA, „przeciągnięciu” drugiego dwuniciowego odcinka DNA przez utworzoną przerwę (jest to reakcja zależna od ATP i jonów magnezu) i w końcu na ponownym połączeniu (religacji) uprzednio uszkodzonego DNA w jedną, dwuniciową cząsteczkę. W ten sposób topoizomeraza II łagodzi tzw. stres torsyjny (stres wywołany dużym stopniem skręcenia nici w ściśle upakowanej cząsteczce DNA) w tych rejonach DNA, które są na niego szczególnie narażone na skutek procesów replikacji, transkrypcji i segregacji chromosomów podczas mitozy.

Podczas powstawania przerw i ponownego łączenia dwuniciowego DNA, topoizomeraza II i DNA tworzą kowalencyjnie związane kompleksy, nazywane **kompleksami rozszczepialnymi** (ang. *cleavable complexes*). Kompleksy te są celem działania leków z grup aminoakrydyn, antracyklin i epipodofilotoksyn (np. etopozyd i tenipozyd). Leki te stabilizują kompleksy rozszczepialne, uniemożliwiając topoizomerazie II ponowne połączenie dwóch nici DNA. Skutkiem tego jest pozostanie w DNA dwuniciowych przerw związanych z białkiem. Takie uszkodzenie DNA prowadzi do śmierci komórek nowotworowych na drodze apoptozy lub nekrozy na skutek uruchomienia nie do końca jeszcze poznanych mechanizmów (postulowany jest udział białka p53, cyklin i kinaz zależnych od cyklin) [18, 19].

Scheltema i wsp. [19], hodując wrażliwe na leki pierwotne linie raka nerki w obecności wzrastających stężeń etopozydu, wyselekcjonowali linie odporne na ten lek. W komórkach opornych stwierdzili obniżenie poziomu topoizomerazy II $\alpha$ , związane ze spadkiem ekspresji mRNA. Komórki te wykazywały znaczne zaburzenia wzrostu w hodowli, spowodowane prawdopodobnie ważną rolą tego enzymu

w utrzymaniu prawidłowej struktury DNA, jednakże były kilkadziesiąt razy bardziej odporne na działanie etopozydu w porównaniu z linią wyjściową. Scheltema i wsp. uważają, że na skutek obniżenia poziomu topoizomerazy II $\alpha$  w tych komórkach powstaje mniej kompleksów rozszczepialnych, które ulegają stabilizacji przez etopozyd. Komórka, w której znajduje się mniej docelowych cząsteczek działania dla leku, staje się mniej wrażliwa na jego działanie.

W związku z omówionymi powyżej badaniami nasuwa się następująca refleksja: wyobraźmy sobie sytuację, w której lekowrażliwym komórkom raka nerki w hodowli lub pacjentowi choremu na ten nowotwór podawany jest etopozyd. W części komórek nowotworowych, które mają normalny poziom topoizomerazy II $\alpha$ , etopozyd stabilizuje rozszczepialne kompleksy i komórki te giną. Jednakże w materiale genetycznym niektórych komórek zachodzą zmiany, które prowadzą do obniżenia w nich ekspresji mRNA, kodującego topoizomerazę II $\alpha$ . (Zmianom w DNA sprzyja tzw. fenotyp mutatorowy komórek nowotworowych, dzięki któremu mutacje w nich zachodzą o wiele częściej niż w normalnych komórkach [20]). Ponieważ na rozpatrywaną przez nas populację komórek raka nerki (*in vitro* lub *in vivo*) cały czas silną presję selekcyjną wywiera podawany etopozyd, komórki z obniżonym poziomem topoizomerazy II $\alpha$ , a więc mniejszą liczbą rozszczepialnych kompleksów, mają w tych warunkach większe szanse przeżycia. Jednakże „pierwszy odruch obronny” tych komórek, czyli zmiana ekspresji topoizomerazy II $\alpha$  okazuje się ostatecznie „strzałem samobójczym” – zaburzenie funkcji tak ważnego enzymu prowadzi w rezultacie do śmierci komórek. W świetle tych rozważań opisane przez Scheltema i wsp. [19] zjawisko mogłoby się wydawać bardzo korzystne z klinicznego punktu widzenia – podawanie etopozydu prowadziłoby nawet do śmierci tych komórek, którym udało się uodpornić na jego działanie. Jednakże rzeczywistość jest inna – przy zastosowaniu surowych kryteriów klinicznych ogólna odpowiedź na etopozyd wynosi 2 proc. [1], a na tenipozyd – 4 proc. [2]. Refleksja ta pokazuje, jak ciągle jeszcze mało wiadomo na temat mechanizmów lekooporności.

### Związki lekooporności z aktywnością niektórych onkogenów

Powszechnie występująca w raku nerki wysoka oporność na chemioterapię i radioterapię sugeruje, że komórki tego nowotworu mają zaburzone procesy apoptozy. Wiadomo, że za zaburzenia apoptozy jest odpowiedzialna aktywność licznych onkogenów. Z kolei częstotliwość podziałów komórkowych jest ważnym czynnikiem w odpowiedzi nowotworu na chemioterapię, a w regulację proliferacji komórek również zaangażowane są liczne onkobiłka. Stąd pojawiła się hipoteza o udziale onkogenów w wykształcaniu lekooporności.

Volm M. i wsp. [21] znaleźli znaczącą korelację między podniesieniem poziomu glikoproteiny P (MDR1) i S-transferazy glutationu (GST- $\pi$ ) oraz obniżonym poziomem topoizomerazy II a ekspresją białek c-fos, EGFR i c-neu. Białka EGFR (erbB-1) i c-neu (HER2, erbB-2) należą do rodziny receptorów nabłonkowego czynnika wzrostu (EGF) i ich wysoką ekspresję stwierdzono w raku nerki [22]. Receptory te mają aktywność

kinazy tyrozynowej i są jednym z głównych regulatorów sygnałów mitogennych biegnących szlakiem MAPK (ang. *maprotein kinases*) – kinaz białkowych aktywowanych mitogenem oraz sygnałów antyapoptotycznych biegnących szlakiem kinazy fosfatydyloinozytolu PI3K.

Onkobiątko c-fos wraz z drugim onkobiątkiem c-jun tworzy czynnik transkrypcyjny AP-1. AP-1 aktywuje m.in. transkrypcję genów kodujących glikoproteinę P oraz GST- $\pi$ . Należy zwrócić uwagę na to, że ta aktywność c-fos może być czynnikiem łączącym jednocześnie działanie w komórce dwóch mechanizmów oporności: opartej na MDR-1 i GST- $\pi$  [21].

Ekspresję onkogenu *Bcl-2* stwierdzono w ponad 60 proc. zbadanych raków nerki [23, 24]. Aktywność tego onkogenu jest jednym z najsilniejszych sygnałów przeżycia – m.in. chroni ona komórkę przed szokiem tlenowym. Z kolei ważnym antyutleniaczem jest GSH, który być może jest częścią mechanizmów ochronnych, sterowanych przez białko *Bcl-2* – stwierdzono bowiem, że komórki z podwyższoną ekspresją *Bcl-2* mają odpowiednio wyższy poziom GSH [25]. Znaleziono również dodatnią korelację między poziomem peroksydazy glutationowej a opornością na doksorubicynę [17]. Peroksydaza glutationu, podobnie jak inne peroksydazy, chroni komórkę przed szkodliwymi nadtlenkami – katalizuje w obecności zredukowanego glutationu rozkład  $H_2O_2$  i innych nadtlenków, nie dopuszczając do zniszczenia błon i innych struktur komórkowych [26]. Tak więc ochrona przed szokiem tlenowym, jako jedna z dróg zapobiegających wchodzeniu komórki w apoptozę, byłaby drugą, inną niż omówiona poprzednio, funkcją GSH w powstawaniu oporności na leki [15].

Jak widać z powyższych rozważań, dotychczasowa wiedza na temat powiązania aktywności onkogenów z powstawaniem lekooporności jest niewielka i fragmentaryczna – to fascynujące zagadnienie wymaga jeszcze wielu badań w celu dokładnego poznania jego molekularnych mechanizmów.

## Podsumowanie

Rak nerki jest jednym z nowotworów najbardziej opornych na chemioterapię. W jego komórkach działa szereg mechanizmów zarówno oporności wielolekowej (MDR), jak i wieloczynnikowej oporności wielolekowej (M-MDR). W dużym stopniu jest to oporność wrodzona – fizjologiczną funkcją nerek jest oczyszczanie organizmu z różnych substancji. Rolę tę pełnią czynne w normalnych komórkach liczne szlaki metaboliczne, prowadzące do usuwania ksenobiotyków. Ta wrodzona właściwość zdrowych komórek nerki *ułatwia* wywodzącym się z nich komórkom rakowym wykształcenie oporności na wiele leków. Próby farmakologicznego przetestowania tych różnych mechanizmów oporności nie przyniosły oczekiwanych rezultatów [1] (szeroki zakres tych zagadnień wykracza poza niniejszego artykułu).

Badania nad opornością wielolekową i próby jej przetestowania w różnych nowotworach są prowadzone już od ponad 30 lat. Pragniemy podzielić się z czytelnikami realistyczną, aczkolwiek niezbyt optymistyczną refleksją M.M. Gottesmana i A.T. Fojo, dwóch wybitnych znawców zagadnienia: „Jedna konkluzja jest pewna – duża zdolność do mutacji i heterogenność komórek rakowych zawsze zapewni im jakieś drogi powstania lekooporności, bez względu na to, jak doskonały będzie nowy lek antyrakowy” [3].

## Piśmiennictwo

- Hartmann JT, Bokemeyer C. Chemotherapy for renal cell carcinoma. *Anticancer Res* 1999; 19: 1541-4.
- Amato RJ. Chemotherapy for renal cell carcinoma. *Semin Oncol* 2000; 27: 177-86.
- Gottesman MM, Fojo T, Bates SE. Multidrug resistance in cancer: role of ATP-dependent transporters. *Nature* 2002; 2: 48-58.
- Dean M, Rzhetsky A, Allikmets R. The human ATP-binding cassette (ABC) transporter superfamily. *Genome Res* 2001; 11: 1156-66.
- Ambudkar SV, Dey S, Hrycyna CA, Ramachandra M, Pastan I, Gottesman MM. Biochemical, cellular, and pharmacological aspects of the multidrug transporter. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1999; 39: 361-98.
- Fojo AT, Shen D-W, Mickley LA, Pastan I, Gottesman MM. Intrinsic drug resistance in human kidney cancer is associated with expression of a human multidrug-resistance gene. *J Clin Oncol* 1987; 5: 1922-7.
- Schaub TP, Kartenbeck J, König J i wsp. Expression of the MRP2 gene-encoded conjugate export pump in human kidney proximal tubules and in renal cell carcinoma. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1159-69.
- Belinsky MG, Kruh GD. MOAT-E (ARA) is a full length MRR-cMOAT subfamily transporter expressed in kidney and liver. *Br J Cancer* 1999; 80: 1342-9.
- Fojo AT, Ueda K, Slamon DJ, Poplack DG, Gottesman MM, Pastan I. Expression of multidrug-resistance gene in human tumors and tissues. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 265-9.
- Fromm MA. Genetically determined differences in P-glycoprotein function: implication for disease risk. *Toxicology* 2002; 181-182: 299-303.
- Murray RK. *Metabolizm ksenobiotyków*. W: Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW. *Biochemia Harpera*. Kokot F, Koj A (red.). PZWL, Warszawa 2004; 938-42.
- Murray GI, Taylor MC, McFadyen MC, McKay JA, Greenlee WF, Burke MD, Melvin WT. Tumor specific expression of cytochrome P450 CYP1B1. *Cancer Res* 1997; 57: 3026-31.
- Murray GI, McFadyen MC, Mitchell RT, Cheung Y-L, Kerr AC, Melvin WT. Cytochrome P450 CYP3A in human renal cancer. *Br J Cancer* 1999; 79: 1836-42.
- van Brussel M, Mickisch GH. Circumvention of multidrug resistance in genitourinary tumors. *Int J Urol* 1998; 5: 1-15.
- Siddik ZH. Cisplatin: mode of cytotoxic action and molecular basis of resistance. *Oncogene* 2003; 22: 7265-79.
- Mickisch GH, Roehrich K, Koessing J, Forster S, Tschada RK, Alken PM. Mechanisms and modulation of multidrug resistance in primary human renal cell carcinoma. *J Urol* 1990; 144: 755-9.
- Ahn H, Lee E, Kim K, Lee C. Effects of glutathione and its related enzymes on chemosensitivity of renal cell carcinoma and bladder carcinoma cell lines. *J Urol* 1994; 151: 263-7.
- Stewart CF, Ratain MJ. Pharmacology of cancer chemotherapy. Topoisomerase interactive agents. In: *Cancer: Principles and Practice in Oncology*. DeVita VT, Hellmann S, Rosenberg SA (red.). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2001; 415-8.
- Scheltema JMW, Romijn JC, van Steenbrugge GJ, Beck WT, Schroder FH, Mickisch GH. Decreased levels of topoisomerase II? in human renal cell carcinoma lines resistant to etoposide. *J Cancer Res Clin Oncol* 1997; 123: 546-54.
- Loeb LA, Loeb KR, Anderson JP. Multiple mutations and cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003, 100: 776-81.
- Volm M, Kastel M, Mattern MD, Efferth T. Expression of resistance factors (P-glycoprotein, glutathione S-transferase- $\pi$ , and topoisomerase II) and their interrelationship to proto-oncogene products in renal cell carcinomas. *Cancer* 1993; 71: 3981-7.
- Stumm G, Eberwein S, Rostocks-Wolf S, Stein H, Pomer S, Schlegel J, Waldherr R. Concomitant overexpression of the EGFR and erb-B2 in renal cell carcinoma (RCC) is correlated with dedifferentiation and metastasis. *Int J Cancer* 1996; 69: 17-22.
- Tomita Y, Bilim V, Kawasaki T, Okan I, Magnusson KP, Wiman KG. Frequent expression of *Bcl-2* in renal cell carcinomas carrying wild-type p53. *Int J Cancer* 1996; 66: 322-5.

24. Seima T, Miyagawa I. Expression of Bcl-2, p53 Oncoprotein, and proliferating cell nuclear antigen in renal cell carcinoma. *Eur Urol* 1999; 35: 242-8.
25. Hockenebery DM, Oltvai ZN, Yin X-M, Milliman CL, Korsmeyer SJ. Bcl-2 function in an antioxidant pathway to prevent apoptosis. *Cell* 1993; 75: 241-51.
26. Mayes PA. Utlenianie biologiczne. W: Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW. *Biochemia Harpera*. Kokot F, Koj A (red.) PZWL, Warszawa 2004; 171.

### Przypisy

<sup>1</sup>Do procesów tych należą: replikacja, rekombinacja, reoperacja i transkrypcja DNA.

<sup>2</sup>Terminem MDR określa się obecnie zarówno geny i kodowane przez nie białka z podrodziny transporterów ABC, jak i bardzo szeroko rozumiane zjawisko oporności wielolekowej, w którym może brać udział (oprócz białek MDR) bardzo dużo innych białek (patrz: *Wprowadzenie*). Ta nieścisła, a więc czasem myląca terminologia jest uwarunkowana historycznie: w latach 70. XX w. kliniczni onkolodzy jako pierwsi zaobserwowali, że pacjenci, którym podawano różne leki przeciwnowotworowe po jakimś czasie rozwijali oporność nie tylko na te leki, ale także na wiele innych, z którymi wcześniej się nie stykali. Ze względu na ogromną kliniczną wagę tego problemu rozpoczęto badania i pierwszymi odkrytymi genami były właśnie geny z obecnej podrodziny MDR, którym nadano nazwę pochodzącą od obserwowanego zjawiska. Dopiero dalsze badania ujawniły, że był to „wierzchołek góry lodowej”: okazało się, że białka MDR należą do ogromnej rodziny transporterów ABC, a zjawisko oporności komórek nowotworowych na leki może być powodowane nie tylko przez białka MDR, ale także przez wiele innych czynników. Obecnie lekooporność uwarunkowaną działaniem białek MDR określa się czasem jako *klasyczną oporność wielolekową*.

### Adres do korespondencji

#### dr med. Jolanta Szenajch

Laboratorium Onkologii Molekularnej  
Klinika Onkologii  
Wojskowy Instytut Medyczny  
ul. Szaserów 128  
00-909 Warszawa  
tel. +48 22 681 70 92  
faks +48 22 630 90 48  
e-mail: jolaszen@wim.mil.pl

*Autorki dziękują dr. n. med. Gabrielowi Wcisło za konsultację medyczną.*