

Znaczenie polimorfizmów genu *ABCB1* w odpowiedzi komórek raka piersi na chemioterapię

Contribution of ABCB1 gene polymorphisms to breast cancer cells response to chemotherapy

Hanna Hołysz, Błażej Rubiś

Katedra i Zakład Chemii Klinicznej i Diagnostyki Molekularnej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu; kierownik Katedry: prof. dr hab. Maria Rybczyńska

Przeгляд Menopauzalny 2013; 4: 321–327

Streszczenie

Każdego roku odnotowuje się 11 000 nowych przypadków zachorowań na raka piersi, a prawie połowa chorych umiera. Tak wysoka umieralność może być spowodowana zbyt późnym rozpoznaniem choroby, brakiem specyficznych i skutecznych leków, a także wystąpieniem zjawiska oporności wielolekowej (*multiple drug resistance* – MDR) w komórkach nowotworowych. Podstawowym mechanizmem wywołującym to zjawisko jest nadekspresja i zwiększona aktywność transporterów błonowych, z których większość należy do nadrodziny transporterów ABC (*ATP binding cassette*). Spośród tych białek najlepiej poznanym jest glikoproteina P, produkt ekspresji genu *ABCB1*, odpowiedzialna m.in. za usuwanie ksenobiotyków i leków poza obszar komórki. Szerokie spektrum substratowe glikoproteiny P obejmuje: ksenobiotyki oraz leki cytotoksyczne, inhibitory białek, immunosupresanty, steroidy, statyny, blokery kanału wapniowego, beta-blokery, leki antyhistaminowe, przeciwdepresyjne oraz przeciwwymiotne. W sekwencji genu *ABCB1* opisano szereg polimorfizmów, spośród których największe znaczenie kliniczne mają trzy – zamiana cytozyny na tyminę w pozycji 1236 egzonu 12 (C1236T, rs1128503), zamiana w egzonie 21 G2677A/T (rs2032582) oraz w egzonie 26 C3435T (rs1045642). Występowanie tych polimorfizmów może wpływać na zmianę ekspresji genu *ABCB1* (C3435T), strukturę glikoproteiny P (G2677T/A) czy zdolność wiązania się białka z substratem (C1236T). Jak się podejrzewa, obecność tych polimorfizmów może w efekcie modyfikować odpowiedź komórek nowotworowych na chemioterapię. Niniejsza praca opisuje modulujący wpływ polimorfizmów genu *ABCB1* na odpowiedź komórek raka piersi na chemioterapię.

Słowa kluczowe: rak piersi, glikoproteina P, chemioterapia.

Summary

Each year about 11,000 new breast cancer cases are recognized and almost half of these people die. Such great mortality may result from too late diagnosis, lack of specific and efficient drugs and multidrug resistance (MDR) observed in cancer cells. The basic mechanism triggering multidrug resistance is an increased expression and activity of membrane transporters that mostly belong to the ABC superfamily (ATP binding cassette). Among those proteins, glycoprotein P (*ABCB1* gene expression product) is the best known one. The substrate spectrum of glycoprotein P is very broad and contains xenobiotics and cytotoxic drugs, protein inhibitors, immunosuppressive agents, steroids, statins, calcium channel blockers, beta-blockers, antihistamine drugs, antidepressants and antiemetic drugs. In these gene sequences, numerous polymorphisms were described and especially three of them reveal great clinical significance: cytosine into thymine transition in 1236 position of exon 12 – (C1236T, rs1128503), substitution in exon 21 – G2677A/T (rs2032582) and in exon 26 – C3435T (rs1045642). Those polymorphisms may affect *ABCB1* expression (C3435T), glycoprotein P structure (G2677T/A) or protein capability to bind substrates (C1236T). It is suggested that consequently these polymorphisms may modify the chemotherapy response in cancer cells. In this review we describe the modulating effect of *ABCB1* gene polymorphisms in breast cancer chemotherapy.

Key words: breast cancer, P-glycoprotein, chemotherapy.

Adres do korespondencji:

Hanna Hołysz, Katedra i Zakład Chemii Klinicznej i Diagnostyki Molekularnej, ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań, e-mail: grochans@sci.pum.edu.pl

Wstęp

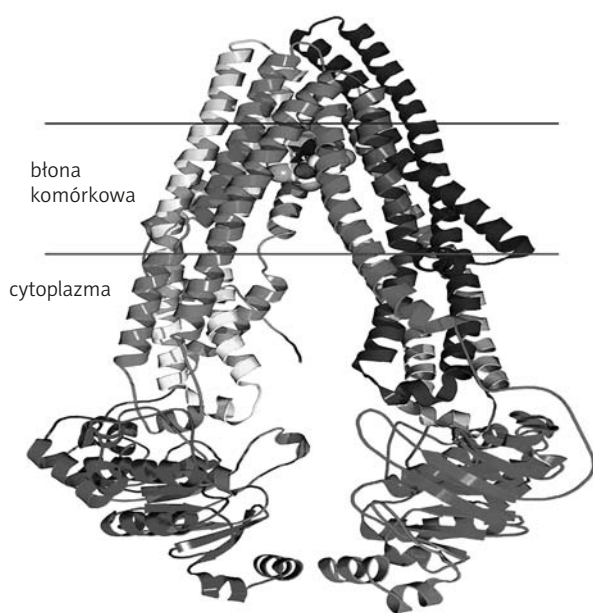
Choroby nowotworowe są obecnie jednym z największych problemów współczesnej medycyny. Według danych Ministerstwa Zdrowia (Narodowy Plan Zdrowotny na lata 2004–2013) stanowią one drugą przyczynę zgonów w Polsce, zaraz po chorobach układu krążenia [1]. Najczęściej występującym nowotworem wśród kobiet jest rak piersi (*carcinoma mammae*). Rocznie w Polsce na tę chorobę zapada 11 000 kobiet, a prawie 5000 z nich umiera [2]. Mimo szerokiego spektrum działania leków przeciwnowotworowych wysoka umieralność może wynikać m.in. z braku specyficznych leków. Obecnie kobiety z rakiem piersi leczą się według kilku schematów. W zależności od stopnia zaawansowania i charakterystyki nowotworu wykorzystuje się w różnych kombinacjach dawek oraz odstępach czasowych: doksorubicynę, cyklofosfamid, paklitaksel, docetaksel, 5-fluorouracyl, adriamycynę, epirubicynę, trastozumab i karboplatynę [3, 4]. Częsty brak efektu terapeutycznego może być skutkiem: aktywności białek biorących udział w przekazywaniu sygnału, obecności regulatorów cyklu komórkowego, białek kontrolujących angiogenezę oraz przerzutowanie, onkogenów, a także mechanizmów warunkujących oporność wielolekową. Większość białek oporności wielolekowej należy do dużej nadrodziny ABC (*ATP-binding cassette*). Nadrodzina ta reprezentuje jedną z najliczniejszych klas białek występujących zarówno u organizmów pro-, jak i eukariotycznych. Należą do niej m.in. P-gp (glikoproteina P, *P-glycoprotein*), MRP1 (białko oporności wielolekowej, *multidrug resistance-associated protein*) i BCRP (białko oporności raka piersi, *breast cancer resistance protein*), a nadekspresja genów kodujących te białka w komórkach nowotworowych może być

czynnikiem warunkującym brak skuteczności chemioterapii. Białkiem, którego funkcję i znaczenie w oporności wielolekowej opisuje się najczęściej, jest glikoproteina P. Stanowi ona produkt ekspresji genu *ABCB1* i odpowiada m.in. za usuwanie ksenobiotyków i leków poza obszar komórki. Spektrum substratowe glikoproteiny P jest szerokie i obejmuje: ksenobiotyki oraz leki cytotoksyczne, inhibitory białek, immunosupresanty, steroidy, statyny, blokery kanału wapniowego, beta-blokery, leki antyhistaminowe, przeciwdepresyjne i przeciwwymiotne. Ilość białka i jego aktywność może być uzależniona od poziomu ekspresji genu *ABCB1*, na co mają wpływ m.in. polimorfizmy tego genu [5].

Struktura i funkcja glikoproteiny P

Glikoproteina P to przezbłonowe białko zbudowane z 1280 aminokwasów, pełniące funkcję ATP-zależnej pompy. Na strukturę drugorzędową glikoproteiny P składają się dwie wysoce homologiczne, przezbłonowe domeny (TMD1, TMD2), z których każda zbudowana jest z sześciu segmentów, mających charakter hydrofobowy (ryc. 1.). Obydwie części połączone są domeną C, zbudowaną z 60 aminokwasów i niezbędną do prawidłowego funkcjonowania białka [6]. Część cząsteczki P-gp zawiera również dwa fragmenty hydrofilowe wiążące nukleotydy (NBD1, NBD2, *nucleotide-binding domains*), położone wewnątrz komórki, które odpowiadają za wiązanie i hydrolizę ATP [7] (ryc. 1.). Domeny te zawierają charakterystyczne motywy – Walker A i Walker B, oddalone od siebie o ok. 90–120 aminokwasów [6]. W części zewnątrzkomórkowej glikoproteina P ma w trzech miejscach reszty cukrowe, które wydają się niezbędne do przenoszenia transportera w obrębie komórki. Bezpośredni udział w wiązaniu substratu biorą poddomeny TM5, TM6, TM11 oraz TM12, a także N- oraz C-końcowe fragmenty cząsteczki. Substancje, które mają zdolność łączenia się z P-gp, nie należą do jednej grupy chemicznej, jednak posiadają kilka cech wspólnych. Są to duże, hydrofobowe, amfipatyczne związki o płaskiej budowie pierścieniowej, często mające dodatni ładunek w fizjologicznym pH.

Podczas przyłączania substratu dochodzi do zmian w konformacji glikoproteiny P, a energia niezbędna do przeprowadzenia tego procesu pochodzi z hydrolizy ATP. Białko traci wtedy powinowactwo do ATP oraz substratu, a przyłączony wcześniej substrat zostaje uwolniony do zewnętrznej części błony, skąd może oddyfundować do przestrzeni pozakomórkowej. Na kolejnym etapie białko wraca do swojej wyjściowej konformacji, wykorzystując energię z hydrolizy drugiej cząsteczki ATP [8]. Dzięki temu glikoproteina P ma zdolność do usuwania z wnętrza komórki związków o potencjalnie kancerogennym działaniu i tym samym chroni komórkę przed transformacją nowotworową [9]. Glikoproteina P fizjologicznie występuje w: nabłonku jelita cienkiego i grubego, nadnerczach, wą-



Ryc. 1. Struktura glikoproteiny P [6], zmodyfikowano

trobie, łożysku, naczyniach krwionośnych, jądrach oraz mózgu. W barierze krew–mózg i krew–jądra chroni te narządy poprzez usuwanie ksenobiotyków i leków. Ponadto glikoproteina P zmniejsza wchłanianie substratów z jelit i zwiększa usuwanie/wydalanie ich z moczem, dzięki czemu redukuje toksyczne działanie ksenobiotyków na organizm/komórki [10, 11]. W spektrum substratowym glikoproteiny P, poza ksenobiotykami, znajduje się jednak także szereg leków (tab. I), których eliminacja z organizmu doprowadza do zmniejszenia ich stężenia, a tym samym do osłabienia efektu terapeutycznego. Ponadto obecność i zwiększona aktywność glikoproteiny P przyczynia się do rozwoju oporności wielolekowej, w wyniku której komórki po ekspozycji na jeden lek/zwiazek nabywają oporności na związki o innej budowie oraz odmiennym mechanizmie działania (tzw. oporność krzyżowa) [12]. W związku z powyższym obecność glikoproteiny P może sprzyjać gorszej odpowiedzi na terapię przeciwno-

wotworową, a tym samym korelować z szybszym rozwojem choroby i stopniem jej zaawansowania i w efekcie wiązać się z gorszym rokowaniem [13, 14].

Gen *ABCB1* oraz jego polimorfizmy

U ludzi gen kodujący glikoproteinę P należy do klasy B rodziny białek ABC i nosi nazwę *ABCB1*. Wykazano, że znajduje się on na długim ramieniu chromosomu 7 (7q21.12) i składa z dwóch regionów promotorowych (proksymalnego i dystalnego) oraz 29 egzonów o łącznej długości 209 kpz. Opisano 11 transkryptów tego genu [15] i udowodniono, że w regulacji transkrypcji mogą brać udział obydwie promotory. W rejonie genu *ABCB1* zidentyfikowano 3523 polimorfizmy, z czego znaczącą większość stanowią polimorfizmy pojedynczego nukleotydu (*single nucleotide polymorphism* – SNP) występujące w egzonach, intronach oraz w obszarach nie-

Tabela I. Substraty oraz inhibitory glikoproteiny P (wg [20], [44], zmodyfikowano). Zestawienie przykładowych, powszechnie stosowanych leków będących modulatorami aktywności glikoproteiny P

Substraty			Inhibitory
Antybiotyki erytromycyna tetracyklina rifampicyna lewofloksacyna aktynomycyna D gramicydyna S	Steroidy deksametazon metyloprednizolon aldosteron progesteron hydrokortyzon kortyzol kortykosteron prednizolon triamcinolon	Immunosupresanty cyklosporyna A sirolimus takrolimus triamcinolon	werapamil dekswerapamil cyklosporyna ketokonazol valspodar chinidyna sunitynib
Przeciwmimetyczne ondansetron		Opioidy loperamid domperidon morfiny pentazocyna metadon asimadolina fenantyl	tamoksyfen nikradypina biochanina A genisteina oroksylina A gallopamil midazolam emopamil JAI-51 kwinakryna Tariquidar
Antagoniści receptora β-adrenergicznego bunitrolol karwedilol celiprolol reserwina	Nasercowe/przeciwarytmiczne digoksyne digitoksyne dilitiazem ouabaina	Przeciwpowrotne chloropromazyne klozapina olanzapina risperidon kwetiapina flufenazyne	
Blokery kanału wapniowego diltiazem mibefradil	Przeciwnowotworowe paklitaksel doksorubicyna daunorubicyna winblastyna winkrystyna windensyna docetaksel etopozyd imatinib tenipozyd topotekan bisantren epirubicyna irinotekan metotreksat mitomycyna C temozolomid mitoksantron mitramycyna diflomotekan gefitinib tipifarnib tamoksifen	Inne kolchicyna itronazol fenotiazyna iwermektyne	
Przeciwhistaminowe feksofenadyna terfenadyna loratadyna ceteryzyna			
Inhibitory HIV amprenawir indinawir nelfinawir ritonawir sakwinawir abakawir akwinawir darunawir lopinawir			

ulegających translacji UTR (*untranslated region*) (tab. II). Z dotychczasowych badań wynika, że spośród tych polimorfizmów największe znaczenie biologiczne mają trzy – zamiana cytozyny na tyminę w pozycji 1236 egzonu 12 (C1236T, rs1128503), zamiana w egzonie 21 G2677A/T (rs2032582) oraz w egzonie 26 C3435T (rs1045642).

Częstość występowania tych polimorfizmów zależy od badanej populacji, np. występowanie homozygot dzikich (CC1236) i polimorficznych (TT1236) w populacji węgierskiej szacuje się na odpowiednio CC = 33%, TT = 22%, natomiast wśród Romów rozkład ten jest odmienny i wynosi odpowiednio 21% i 31% [16]. W populacji chińskiej i japońskiej wykazano natomiast, że częstość występowania homozygot dzikich (CC1236) jest na poziomie 15%, a homozygot polimorficznych (TT1236) na poziomie 45% (Chińczycy) i 37% (Japończycy) [17, 18], podczas gdy w populacji francuskiej odpowiednio 33% i 17,5% [19]. W populacji polskiej częstość występowania polimorfizmu C1236T wynosi 30% (CC) oraz 20% (TT) [20].

Różnice w częstości występowania form polimorficznych zależnych od populacji wykazano także w przypadku polimorfizmu G2677T/A [6]. W populacji kaukaskiej rozkład poszczególnych alleli polimorfizmu G2677T/A wynosi: GG – 31%, GT lub GA – 50%, TT – 19%, AA – 0% [21], natomiast w populacji koreańskiej odpowiednio 21,3%, 27,8%, 16,7%, 14,8%, 3,3% [22]. W populacji chińskiej i japońskiej forma dzika (GG) stanowi natomiast 16,5% i 18%, a formy polimorficzne 17% (TT) i 5% (AA) oraz odpowiednio w populacji japońskiej 14% i 3% [17, 18]. W populacji polskiej i francuskiej rozkład tych polimorfizmów jest podobny i wynosi odpowiednio GG: 32% i 28%, TT: 20% i 17% [19, 20].

W przypadku polimorfizmu C3435T wykazano, że w populacji kaukaskiej rozkład poszczególnych alleli wynosi: CC – 22%, CT – 50%, TT – 28% [21]. Podobne wyniki uzyskano, analizując rozkład alleli w populacji polskiej i francuskiej (CC: 19% i 28%, TT: 29% i 20%) [19, 23]. Badania prowadzone przez Duderowicz i wsp. na populacji polskiej wykazały częstość występowania formy CC3435 genu *ABCB1* tylko na poziomie 5,8% u kobiet i 13,14% u mężczyzn [23]. W populacji azjatyckiej natomiast znacznie częściej występują formy dzikie CC3435. U Chińczyków i Japończyków stwierdzono porównywalną częstość występowania formy dzikiej (CC), odpowiednio 36% i 37%, oraz formy polimorficznej (odpowiednio TT: 15%, 17,4%) [17, 18, 24], a wśród Koreańczyków odpowiednio 51% i 29% [22].

Udział polimorfizmów genu *ABCB1* w regulacji aktywności glikoproteiny P

Obecność polimorfizmów genu *ABCB1* może w różny sposób wpływać na powstanie zjawiska oporności wielolekowej, m.in. poprzez regulację ekspresji genu *ABCB1*, zmienioną strukturę glikoproteiny P czy zdolność wiązania się białka z substratem.

Polimorfizm synonimowy C1236T koduje glicynę, obecną w części glikoproteiny P odpowiedzialnej za wiązanie ATP i hydrolizę ATP [9]. Uważa się, że obecność tego polimorfizmu nie wpływa na ekspresję genu *ABCB1*, jednakże obecność formy polimorficznej może hamować wiązanie się z kompleksem rybosomowym, a przez to wpływać na składanie domeny 6 (TM6) niezbędnej do łączenia się glikoproteiny P z substratem. W związku z tym u form heterozygotycznych 1236CT obserwuje się najwyższą aktywność glikoproteiny P [25].

Zamiana glicyny na adeninę bądź tyminę w pozycji 2677 (G2677T/A) powoduje zastąpienie seryny alaniną w pozycji 893 łańcucha aminokwasowego. Pozycja ta występuje pomiędzy 10. a 11. domeną transbłonową i – jak wykazano – obecność tej polimorficznej formy wzmacnia aktywność ATP-azową glikoproteiny P [26]. Zaobserwowano, że obecność form polimorficznych (2677AA, 2677TT) sprzyja powstawaniu niektórych schorzeń, m.in.: choroby Parkinsona, choroby Leśniowskiego-Crohna, raka nerki i raka jajnika [27]. Ponadto wykazano, że obecność form polimorficznych zmniejsza odpowiedź na leczenie w chorobie Leśniowskiego-Crohna oraz u chorych na nowotwór odbytnicy [28].

Polimorfizm C3435T występuje w drugiej domenie odpowiedzialnej za wiązanie ATP (NBD2) [9]. Zamiana cytozyny na tyminę w pozycji 3435 nie powoduje zmiany w sekwencji aminokwasowej białka, jednakże sugeruje się, że polimorfizm ten może wpływać na stabilność mRNA, a tym samym ilość glikoproteiny P [29, 30]. Wykazano, że homozygoty polimorficzne 3435TT mają znacznie niższy poziom glikoproteiny P niż homozygoty dzikie (3435CC) oraz heterozygoty (3435CT) [31-33], jednak najwyższą aktywność białka obserwuje się u osób z formą heterozygotyczną 3435CT [25].

Wpływ polimorfizmów genu *ABCB1* na odpowiedź na terapię przeciwnowotworową raka piersi

Glikoproteina P uczestniczy we wchłanianiu i biodystrybucji leków w wyniku absorpcji w jelicie związków

Tabela II. Polimorfizmy pojedynczego nukleotydu genu *ABCB1* o największym znaczeniu klinicznym [14]

Nr	Lokalizacja	Pozycja	Allele	Typ	Pozycja aminokwasu
rs1128503	ekson 12	1236	C/T	synonimowa	412
rs2032582	ekson 21	2677	G/A,T	zmiana sensu S/A,T	893
rs1045642	ekson 26	3435	C/T	synonimowa	1145

podanych doustnie. Ponadto białko to bierze udział w usuwaniu leków i ksenobiotyków z komórek, dlatego też zmiana aktywności bądź struktury tego białka, wynikająca m.in. z obecności polimorfizmów genu *ABCB1*, może wpływać na odpowiedź na leczenie m.in. raka piersi [34]. Nowotwór piersi stanowi obecnie istotny problem ekonomiczny, medyczny i społeczny, a niepowodzenia w terapii tego schorzenia są częste. Skłania to zatem do zwrócenia uwagi na problem oporności wynikający z aktywności glikoproteiny P i wpływu polimorfizmów genu *ABCB1* na odpowiedź na terapię przeciwnowotworową.

Paklitaksel jest jednym z leków stosowanych w terapii wielolekowej w leczeniu raka piersi. Podawany jako lek pierwszego rzutu wykazuje skuteczność na poziomie 20–62%. W przypadku pacjentów wcześniej stosujących terapię przeciwnowotworową skuteczność leku spada do 4–32% [22]. Może to być spowodowane zaindukowaniem oporności wielolekowej, wynikającej m.in. z obecności glikoproteiny P. Wykazano, że polimorfizmy *ABCB1* mogą wpływać na poziom ekspresji genu i strukturę glikoproteiny P, a tym samym na aktywność białka, co może modyfikować oporność na leki przeciwnowotworowe [34]. W przypadku pacjentek z rakiem piersi leczonych za pomocą paklitakselu wykazano, że kobiety, u których stwierdzono obecność dzikiego wariantu (2677GG), wykazują gorszą odpowiedź na terapię paklitakselem niż homozygoty polimorficzne (2677A,T) [22]. Podobne wyniki uzyskano w przypadku leczenia paklitakselem kobiet ze zdiagnozowanym rakiem jajnika [35]. W przypadku odpowiedzi na terapię paklitakselem pacjentek z polimorfizmem C3435T nie wykazano istotnych różnic pomiędzy grupami chorych z polimorficzną (3435TT) i dziką (3435CC) formą genu *ABCB1* [36]. Podobnie Rizzo i wsp. nie wykazali korelacji pomiędzy obecnością polimorfizmów C1236T, G227T/A oraz C34354T a odpowiedzią na terapię paklitakselem u kobiet z rakiem piersi [37].

Badania mające na celu ocenę udziału polimorfizmów w odpowiedzi na leki obejmowały również przypadki, kiedy w leczeniu uzupełniającym raka piersi stosowano antracykliny. Związki te są substratami dla glikoproteiny P i ich stężenie w organizmie, a tym samym efekt terapeutyczny, może być zależny od funkcjonowania tego białka. Udowodniono, że leczenie za pomocą terapii skojarzonej, tj. dokсорubicyna + cyklofosfamid, cechuje się mniejszą skutecznością u chorych z polimorficzną (2677A,T) formą genu *ABCB1*. Podobnej zależności nie wykazano jednak w przypadku polimorfizmów C1236T i C3435T [38]. Badania dowiodły, że stężenie dokсорubicyny u pacjentek z dziką formą polimorfizmu C1236T jest niższe niż homozygot polimorficznych oraz heterozygot [27]. Natomiast w przypadku polimorfizmu C3435T formą dającą gorsze rokowania oraz powodującą słabszą odpowiedź na terapię antracyklinami jest forma polimorficzna 3435TT [39]. Z drugiej jednak strony Fajac

i wsp. wykazali, że u osób z wariantem homozygotycznym dzikim 3435CC przy leczeniu docetakselem stężenie tego leku było niższe, co skutkowało gorszymi rokowaniami, niż u osób z pozostałymi wariantami [40]. Podobne wyniki uzyskali Ashariati i wsp., którzy wykazali, że osoby z wariantem homozygotycznym dzikim 3435CC oraz heterozygotycznym 3435CT nie odpowiadały na terapię antracyklinami [41]. W terapii skojarzonej trzema lekami: 5-fluorouracylem, epirubicyną i cyklofosfamidem lepsze efekty uzyskano u kobiet z polimorficzną (3435TT) formą genu *ABCB1* [42], u których stwierdzono statystycznie istotnie mniejszą tendencję do przerzutów do węzłów chłonnych. W odpowiedzi na terapię antracyklinami istotna wydaje się także identyfikacja współwystępowania trzech polimorfizmów: C1236T, G2677A,T oraz C3435T. Wykazano, że u pacjentek z rakiem piersi będących potrójną homozygotą polimorficzną pod względem tych polimorfizmów stężenie dokсорubicyny jest istotnie wyższe niż u homozygot dzikich [43]. Dalsze badania polimorfizmów wykazały jednak brak wpływu występowania polimorfizmu w pozycji 3435 na skuteczność i metabolizm 5-fluorouracylu i cyklofosfamidu [4].

Innym lekiem stosowanym w hormonalnej terapii raka piersi u pacjentek, u których stwierdzono obecność receptorów estrogenowych, jest tamoksifen. Niestety, ok. 40–50% chorych z dodatnim statusem ER (receptor estrogenowy, *estrogen receptor*) nie odpowiada na terapię tym lekiem [33]. Może to być wynikiem zwiększonego usuwania endoksifenu (aktywnego metabolitu tamoksifenu) przez glikoproteinę P, której aktywność wzrasta po ekspozycji na tamoksifen [44]. Efekt ten może być modyfikowany przez obecność polimorfizmów genu *ABCB1*. U kobiet z rakiem piersi leczonych tamoksifenem oraz będących homozygotami dzikimi 3435CC częściej obserwuje się przerzuty do węzłów chłonnych i przerzuty odległe, a także krótszy czas przeżycia bez progresji choroby [33].

Podsumowanie

Wyniki badań dotyczących zależności pomiędzy obecnością polimorfizmów genu *ABCB1* a odpowiedzią na leczenie przeciwnowotworowe raka piersi nie są jednoznaczne. Leki wykorzystywane w terapii raka piersi są jednakże w dużej mierze substratami glikoproteiny P. Zatem istotne jest dalsze poszukiwanie korelacji pomiędzy różnymi kombinacjami leków przeciwnowotworowych a polimorfizmami genu *ABCB1*. Może to w przyszłości ułatwić ustalenie najbardziej skutecznego schematu leczenia oraz zminimalizować możliwość niepowodzenia terapii. Jednak przez wzgląd na częstość występowania różnych polimorfizmów, zwłaszcza typu SNP, wydaje się, że trudne będzie zidentyfikowanie jednego wariantu, który mógłby się stać markerem zachowalności czy skuteczności terapii nowotworów. Tym bardziej jednak uzasadnione byłoby rekomendowanie

genotypowania genów zaangażowanych w metabolizm i transport leków, co mogłoby poprawić skuteczność terapii i umożliwić podjęcie prób stosowania terapii kierowanej (celowanej). Wykorzystanie nowoczesnych i szybkich metod genotypowania czy sekwencjonowania mogłoby nie tylko zwiększyć skuteczność leczenia, lecz także zminimalizować skutki uboczne stosowanych terapii dzięki ich lepszemu doborowi pod kątem dawek, a także kombinacji leków. Należy też pamiętać o dość oczywistym fakcie, że jakkolwiek badania takie są nadal dość kosztowne, to wykonane raz w życiu doskonale opisują zarówno genotyp, jak i w dużym stopniu fenotyp pacjenta, co może usprawnić dobór leków nie tylko w chorobach nowotworowych.

Piśmiennictwo

- Wronkowski Z, Zwierko M, Chmielarczyk W. Evaluation of thyroid cancer morbidity in Warsaw in 1987-1997. *Wiad Lek* 2001; 54 Suppl 1: 123-35.
- Dobrzycka B, Terlikowski SJ, Mazurek A i wsp. Mutations of the KRAS oncogene in endometrial hyperplasia and carcinoma. *Folia Histochemica et Cytopathologica/Polish Academy of Sciences, Polish Histochemical and Cytochemical Society* 2009; 47: 65-8.
- Kurian S. Gastrointestinal stromal tumor – paradigm for successful targeted therapy. *Indian J Gastroenterol* 2007; 26: 207-8.
- Henriquez-Hernandez LA, Murias-Rosales A, Gonzalez-Hernandez A i wsp. Distribution of TYMS, MTHFR, p53 and MDR1 gene polymorphisms in patients with breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *Cancer Epidemiol* 2010; 34: 634-8.
- Leschziner GD, Andrew T, Pirmohamed M i wsp. ABCB1 genotype and PGP expression, function and therapeutic drug response: a critical review and recommendations for future research. *Pharmacogenomics J* 2007; 7: 154-79.
- Sharom FJ. ABC multidrug transporters: structure, function and role in chemoresistance. *Pharmacogenomics* 2008; 9: 105-27.
- Tombline G, Bartholomew LA, Tyndall GA i wsp. Properties of P-glycoprotein with mutations in the "catalytic carboxylate" glutamate residues. *J Biol Chem* 2004; 279: 46518-26.
- Sauna ZE, Ambudkar SV. Evidence for a requirement for ATP hydrolysis at two distinct steps during a single turnover of the catalytic cycle of human P-glycoprotein. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97: 2515-20.
- Fung KL, Gottesman MM. A synonymous polymorphism in a common MDR1 (ABCB1) haplotype shapes protein function. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1794: 860-71.
- Leschziner GD, Andrew T, Leach JP i wsp. Common ABCB1 polymorphisms are not associated with multidrug resistance in epilepsy using a genome-wide tagging approach. *Pharmacogenet Genomics* 2007; 17: 217-20.
- Cascorbi I, Haenisch S. Pharmacogenetics of ATP-binding cassette transporters and clinical implications. *Methods Mol Biol* 2010; 596: 95-121.
- Loscher W, Potschka H. Blood-brain barrier active efflux transporters: ATP-binding cassette gene family. *NeuroRx* 2005; 2: 86-98.
- Adigbli DK, Wilson DG, Farooqui N i wsp. Photochemical internalisation of chemotherapy potentiates killing of multidrug-resistant breast and bladder cancer cells. *Br J Cancer* 2007; 97: 502-12.
- Agata Jaszczyszyn, Kazimierz Gąsiorowski, Piotr Świątek i wsp. New fluphenazine analogues as inhibitors of P-glycoprotein in human lymphocyte cultures. *Wspolczesna Onkol* 2012; 16: 332-7.
- [www.ensembl.org](http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Transcript/Variation_Transcript/Table?db=core;g=ENSG00000085563;r=7:87133175-87342611;t=ENST00000265724); http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Transcript/Variation_Transcript/Table?db=core;g=ENSG00000085563;r=7:87133175-87342611;t=ENST00000265724.
- Sipeky C, Csonge V, Jaromi L i wsp. Genetic variability and haplotype profile of MDR1 (ABCB1) in Roma and Hungarian population samples with a review of the literature. *Drug Metab Pharmacokinet* 2010; 26: 206-15.
- Xu P, Jiang ZP, Zhang BK i wsp. Impact of MDR1 haplotypes derived from C1236T, G2677T/A and C3435T on the pharmacokinetics of single-dose oral digoxin in healthy Chinese volunteers. *Pharmacology* 2008; 82: 221-7.
- Fujii T, Ota M, Hori H i wsp. Association between the functional polymorphism (C3435T) of the gene encoding P-glycoprotein (ABCB1) and major depressive disorder in the Japanese population. *J Psychiatr Res* 2012; 46: 555-9.
- Jeannesson E, Albertini L, Siest G i wsp. Determination of ABCB1 polymorphisms and haplotypes frequencies in a French population. *Fundam Clin Pharmacol* 2007; 21: 411-8.
- Wasilewska A, Zoch-Zwierz W, Pietruczuk M. Expression of multidrug resistance P-glycoprotein on lymphocytes from nephrotic children treated with cyclosporine A and ACE-inhibitor. *Eur J Pediatr* 2007; 166: 447-52.
- Hamidovic A, Hahn K, Kolesar J. Clinical significance of ABCB1 genotyping in oncology. *J Oncol Pharm Pract* 2010; 16: 39-44.
- Chang H, Rha SY, Jeung HC i wsp. Association of the ABCB1 gene polymorphisms 2677G>T/A and 3435C>T with clinical outcomes of paclitaxel monotherapy in metastatic breast cancer patients. *Ann Oncol* 2009; 20: 272-7.
- Dudarewicz M, Baranska M, Rychlik-Sych M i wsp. C3435T polymorphism of the ABCB1/MDR1 gene encoding P-glycoprotein in patients with inflammatory bowel disease in a Polish population. *Pharmacol Rep* 2012; 64: 343-50.
- Kiyohara C, Miyake Y, Koyanagi M i wsp. MDR1 C3435T polymorphism and interaction with environmental factors in risk of Parkinson's disease: a case-control study in Japan. *Drug Metab Pharmacokinet* 2013; 28: 138-43.
- Scheiner MA, da Cunha Vasconcelos F, da Matta RR i wsp. ABCB1 genetic variation and P-glycoprotein expression/activity in a cohort of Brazilian acute myeloid leukemia patients. *J Cancer Res Clin Oncology* 2012; 138: 959-69.
- Sakurai A, Onishi Y, Hirano H i wsp. Quantitative structure – activity relationship analysis and molecular dynamics simulation to functionally validate nonsynonymous polymorphisms of human ABC transporter ABCB1 (P-glycoprotein/MDR1). *Biochemistry* 2007; 46: 7678-93.
- Kim RB, Leake BF, Choo EF i wsp. Identification of functionally variant MDR1 alleles among European Americans and African Americans. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 70: 189-99.
- Potocnik U, Ferkolj I, Glavac D i wsp. Polymorphisms in multidrug resistance 1 (MDR1) gene are associated with refractory Crohn disease and ulcerative colitis. *Genes Immun* 2004; 5: 530-9.
- Gonzalez TP, Mucenic T, Brenol JC i wsp. ABCB1 C1236T, G2677T/A and C3435T polymorphisms in systemic lupus erythematosus patients. *Braz J Med Biol Res* 2008; 41: 769-72.
- Hutson JR, Koren G, Matthews SG. Placental P-glycoprotein and breast cancer resistance protein: influence of polymorphisms on fetal drug exposure and physiology. *Placenta* 2010; 31: 351-7.
- Drescher S, Schaeffeler E, Hitzl M i wsp. MDR1 gene polymorphisms and disposition of the P-glycoprotein substrate fexofenadine. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 53: 526-34.
- Goto M, Masuda S, Saito H i wsp. C3435T polymorphism in the MDR1 gene affects the enterocyte expression level of CYP3A4 rather than Pgp in recipients of living-donor liver transplantation. *Pharmacogenetics* 2002; 12: 451-7.
- Teh LK, Mohamed NI, Salleh MZ i wsp. The risk of recurrence in breast cancer patients treated with tamoxifen: polymorphisms of CYP2D6 and ABCB1. *AAPS* 2012; 14: 52-9.
- Taheri M, Mahjoubi F, Omranipour R. Effect of MDR1 polymorphism on multidrug resistance expression in breast cancer patients. *Genet Mol Res* 2010; 9: 34-40.
- Johnatty SE, Beesley J, Paul J i wsp. ABCB1 (MDR 1) polymorphisms and progression-free survival among women with ovarian cancer following paclitaxel/carboplatin chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 5594-601.
- Henningsson A, Marsh S, Loos WJ i wsp. Association of CYP2C8, CYP3A4, CYP3A5, and ABCB1 polymorphisms with the pharmacokinetics of paclitaxel. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 8097-104.
- Rizzo R, Spaggiari F, Indelli M i wsp. Association of CYP1B1 with hypersensitivity induced by taxane therapy in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 124: 593-8.
- Bray J, Sludden J, Griffin MJ i wsp. Influence of pharmacogenetics on response and toxicity in breast cancer patients treated with doxorubicin and cyclophosphamide. *Br J Cancer* 2010; 102: 1003-9.
- Cizmarikova M, Wagnerova M, Schonova L i wsp. MDR1 (C3435T) polymorphism: relation to the risk of breast cancer and therapeutic outcome. *Pharmacogenomics J* 2010; 10: 62-9.

40. Fajac A, Gligorov J, Rezai K i wsp. Effect of ABCB1 C3435T polymorphism on docetaxel pharmacokinetics according to menopausal status in breast cancer patients. *Br J Cancer* 2010; 103: 560-6.
41. Ashariati A. Polymorphism C3435T of the MDR-1 gene predict response to preoperative chemotherapy in locally advanced breast cancer with Her2/neu expression. *Acta Med Indones* 2008; 40: 187-91.
42. Rodrigues FF, Santos RE, Melo MB i wsp. Correlation of polymorphism C3435T of the MDR-1 gene and the response of primary chemotherapy in women with locally advanced breast cancer. *Genet Mol Res* 2008; 7: 177-83.
43. Lal S, Wong ZW, Sandanaraj E i wsp. Influence of ABCB1 and ABCG2 polymorphisms on doxorubicin disposition in Asian breast cancer patients. *Cancer Sci* 2008; 99: 816-23.
44. Teft WA, Mansell SE, Kim RB. Endoxifen, the active metabolite of tamoxifen, is a substrate of the efflux transporter P-glycoprotein (multidrug resistance 1). *Drug Metab Dispos* 2011; 39: 558-62.
45. Sissung TM, Baum CE, Kirkland CT i wsp. Pharmacogenetics of membrane transporters: an update on current approaches. *Mol Biotechnol* 2010; 44: 152-67.