Mechanizmy oporności wielolekowej nowotworów, ze szczególnym uwzględnieniem raka piersi

Ewa Sawicka¹, Martyna Wolniak², Agnieszka Piwowar³

¹ Katedra i Zakład Toksykologii, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

² Studenckie Naukowe Koło Toksykologiczne, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

³ Katedra i Zakład Toksykologii, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Autor korespondencyjny: Ewa Sawicka, Katedra i Zakład Toksykologii, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, ul. Borowska 211, 50-556 Wrocław, e-mail: ewa.sawicka@umed.wroc.pl

Mechanisms of cancer multidrug resistance with particular reference to breast cancer

Resistance to chemotherapy is one of the main causes of failure of anticancer therapy. Multidrug resistance (MDR) factors include the presence of membrane transport proteins that function enzymatically or structurally in cells, actively remove drugs from cancer cells. The paper presents the most important proteins responsible for the occurrence of MDR in cancer cells: P-glycoprotein (P-gp), multidrug resistance protein 1 (MRP1), breast cancer resistance protein (BCRP), S-glutathione-Pi transferase (GST Pi), topoisomerase II α (TopoII α) and metallothionein (MT). The often observed failure of chemotherapy in patients with breast cancer results from the formation of multidrug resistance by this type of cancer. Therefore, particular attention was paid to overexpression of the discussed proteins in breast cancer.

Keywords: multidrug resistance, cancer cells, breast cancer, multidrug resistance proteins

© Farm Pol, 2018, 74 (8): 500–504

Nowotwór piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet w Polsce oraz w większości rozwiniętych krajów świata, a także drugą przyczyną zgonów z powodów onkologicznych w Polsce. Pomimo udoskonalania diagnostyki raka gruczołu sutkowego, obserwuje się szybki wzrost współczynnika zachorowalności na ten nowotwór. Niepokojącym zjawiskiem jest coraz częściej obserwowane niepowodzenie stosowanej chemoterapii na skutek wykształcenia przez nowotwory piersi mechanizmów oporności wielolekowej [1].

Oporność wielolekowa (ang. *MDR-multidrug resistance*) jest definiowana jako nabycie przez komórki nowotworowe równoczesnej niewrażliwości

na podawane środki terapeutyczne, które są niepodobne strukturalnie i mają różnorodne molekularne punkty uchwytu [1]. MDR jest unikalnym rodzajem oporności, w którym komórki nowotworowe rozwijają krzyżową oporność na szerokie spektrum czynników antynowotworowych. Zjawisko MDR stanowi jedną z przyczyn nieskutecznej farmakoterapii [2, 3].

Komórki nowotworowe wykształciły liczne mechanizmy oporności na stosowane cytostatyki, obejmujące różnorodne aspekty funkcjonowania komórki. Za zjawisko MDR odpowiedzialne są głównie białka błonowe z rodziny ABC (ang. ATP – *binding cassette*). Do rodziny ABC należy 49 białek, które pod względem budowy zakwalifikowano do 7 podrodzin oznaczonych literami od A do G. Białka każdej z podrodzin posiadają transmembranowe domeny (ang. MSD – *membrane spanning domain*) oraz miejsca wiążące ATP (ang. NBD – *nucleotide binding domain*) [4]. Nabycie i rozwój lekooporności stanowi poważny problem podczas leczenia nowotworów i jest jedną z przyczyn niepowodzenia farmakoterapii [1].

Oporność wielolekowa nowotworów może być cechą pierwotną, uwarunkowaną genetycznie, istniejącą przed zastosowaniem chemioterapii, a także wtórną, powstającą w trakcie leczenia m.in. pod wpływem błędnego dawkowania, zmian biodostępności i biotransformacji leku [1].

Oporność wielolekowa komórek nowotworowych może dotyczyć różnorodnych mechanizmów, zależnych od zmian dotyczących:

- transportu leku między środowiskiem zewnętrznym lub wewnętrznym komórki i organellami komórkowymi;

- aktywacji leku w komórkach nowotworu;
- aktywności enzymów lub białek docelowych wynikających ze zwiększenia ich ekspresji w nowotworach;
- aktywności białek uczestniczących w apoptozie [5].

Mechanizmy oporności wielolekowej można podzielić na zewnętrzne (pozakomórkowe) oraz wewnętrzne (komórkowe). Mechanizmy zewnętrzne wynikają z uwarunkowań strukturalnych, takich jak obniżona przepuszczalność naczyń krwionośnych czy występowanie barier tkankowych, przez które niemożliwe staje się wnikanie cząsteczek leku do wnętrza docelowych komórek. Wewnętrzne mechanizmy wynikają natomiast z właściwości komórki – zmian wartości pH środowiska wewnętrznego, nadmiernej aktywności „zmiataczy wolnych rodników”, zaburzeń procesu aktywacji leku [1].

Białka oporności wielolekowej w komórkach nowotworowych

Glikoproteina P (P-gp)

Zjawisko MDR może występować po ekspresji lub nadekspresji specyficznej grupy membranowych fosfoglikoprotein o szerokim spektrum substratowym, zdolnych do aktywnego transportu różnorodnych chemioterapeutyków na zewnątrz komórek, przeciw gradientowi stężeń. Te białka transportowe działają kosztem metabolizmu energii, prowadzą do zmniejszenia wewnątrzkomórkowego stężenia leku. W ten sposób komórki nowotworowe mogą unikać cytotoksycznego działania leków [6].

Glikoproteina P należy do rodziny białek transportowych ABC, wykorzystujących hydrolizę ATP jako źródło energii do transportu substancji endo- i egzogennych przez błonę komórkową [2, 5]. Glikoproteina ta pełni w komórkach protekcyjną rolę przed związkami toksycznymi, co związane jest z położeniem tego transportera w błonach plazmatycznych. Obecność P-gp w błonie wiąże się z powstawaniem bariery przepuszczalności dla określonych substancji, co zapewnia prawidłowe funkcjonowanie m.in. bariery krew-mózg, bariery wątrobowej, nerkowej czy jelitowej [1]. Należy zauważyć, że transportery rodziny ABC są obecne konstytutywnie w różnych tkankach, takich jak komórki nabłonkowe jelita grubego, nerki, nadnerczy, trzustki lub wątroby. W związku z tym, nowotwory pochodzące z wymienionych tkanek wykazują pierwotną oporność wielolekową dla środków cytostatycznych jeszcze przed zastosowaniem chemioterapii. MDR guzów pochodzących z innych tkanek pojawia się fenotypowo po indukcji przez środek cytostatyczny – jest to oporność wtórna [6].

Za zjawisko niewrażliwości na leki w komórkach nowotworowych odpowiedzialna jest zwiększona

Tabela 1. Nowotwory, w których obserwuje się nadekspresję P-gp oraz leki podlegające działaniu tego białka [1].

Białko oporności wielolekowej	Nowotwory z obserwowaną nadekspresją białka	Leki podlegające działaniu białka
P- glikoproteina	białaczki, chłoniaki, nowotwory jajników, piersi, pęcherzyka żółciowego, okrężnicy, żołądka	daunorubicyna, doksorubicyna, winablastyna, winkrystyna, aktynomycyna D, paklitaksel, etopozyd, tenipozyd

ekspresja genu kodującego P-gp, tj. MDR1 (ang. *multidrug resistance protein 1*) umiejscowione go na ramieniu długim chromosomu 7 (7q21) [1]. Istnieje wiele badań immunohistochemicznych, które analizują zależność między ekspresją glikoproteiny P w nowotworach a skutecznością chemioterapii. Wzrost zachorowalności na raka piersi uzasadnia badania zjawiska MDR w tego rodzaju nowotworach. Związek między ekspresją P-gp a wynikami leczenia został oceniony u pacjentek z rakiem piersi. W tym pilotażowym badaniu ekspresja MDR1 w pierwotnych nowotworach sutka była odwrotnie proporcjonalna do skuteczności chemioterapii pierwszego rzutu, a wysoki poziom ekspresji był znaczącym czynnikiem prognostycznym złego rokowania u pacjentek z zaawansowaną chorobą [7]. Badowska-Kozakiewicz i wsp. [8] stwierdzili, że P-gp ulega ekspresji u 15,5% pacjentek z inwazyjnym rakiem piersi z przerzutami do węzłów chłonnych.

W tabeli 1 przedstawiono leki przeciwnowotworowe, na które może się rozwinąć oporność komórek nowotworowych w wyniku zwiększonej ekspresji P-gp.

Białko oporności wielolekowej 1 (MRP1)

Białko oporności wielolekowej 1 (ang. *multidrug resistance-associated protein 1*, MRP1) należy do rodziny białek transportowych ABC, podrodziny ABCC. Odpowiedzialne jest za transport koniugatów powstających w trakcie II fazy detoksykacji [1]. Białka MRP1 umiejscowione są w tkankach, w których zachodzi eliminacja toksycznych substancji, co świadczy o ich ochronnej funkcji w organizmie ludzkim. Rozmieszczenie MRP1 związane jest z rolą tego białka w ograniczaniu przenikania czynników toksycznych przez bariery krew-narząd. MRP1 obecne jest w komórkach bariery krew-mózg, dzięki czemu stanowi ochronę dla mózgu przed szkodliwymi metabolitami, natomiast obecność w syncytiotrofoblastie łożyska chroni przed działaniem i akumulacją ksenobiotyków w łożysku. Białko oporności wielolekowej 1 obecne jest również w pneumocytach i hepatocytach [3, 9]. Zwiększoną ekspresję MRP1 obserwuje się w warunkach stresu oksydacyjnego, ponieważ białko to bierze udział w transporcie toksycznych produktów, powstających wskutek utleniania lipidów w warunkach

Tabela 2. Nowotwory, w których obserwuje się nadekspresję MRP1 oraz leki podlegające działaniu tego białka [1]

Białko oporności wielolekowej	Nowotwory z obserwowaną nadekspresją białka	Leki podlegające działaniu białka
MRP1	niedrobnokomórkowy rak płuca, ostra białaczka szpikowa, rak pęcherza, okrężnicy, nerwiak płodowy, nowotwory piersi, prostaty, jajnika	antracykliny, alkaloidy Vinca, taksoidy, irynotekan, metotreksat

Tabela 3. Nowotwory, w których obserwuje się nadekspresję BCRP oraz leki podlegające działaniu tego białka [1, 5]

Białko oporności wielolekowej	Nowotwory z obserwowaną nadekspresją białka	Leki podlegające działaniu białka
BCRP	ostre białaczki limfoblastyczne, ostre białaczki mieloblastyczne, szpiczak mnogi, rak stercza, piersi, nerek, płuc, endometrium	doksorubicyna, metotreksat, topotekan, irynotekan, imatynib, gefitynib

zaburzonej równowagi oksydacyjno-redukcyjnej. MDR związane jest z nadmierną ekspresją białka MRP1 w komórkach nowotworowych. Istnieje wiele badań potwierdzających tę wzmożoną ekspresję w nowotworach, takich jak rak piersi, jajnika czy rak płuca [5, 10].

W tabeli 2 przedstawiono leki przeciwnowotworowe, na które może się rozwinąć oporność komórek nowotworowych w wyniku zwiększonej ekspresji MRP1.

Białko oporności raka piersi (BCRP)

Białko oporności raka piersi – BCRP (ang. *breast cancer resistance protein*) należy do podrodziny G w rodzinie białek transportowych ABC, wykazuje aktywność ATP-azy niższą od P-glikoproteiny, ale wyższą od MRP1 [1]. Jako transporter ksenobiotyków i związków toksycznych BCRP stanowi ważną część mechanizmów obronnych organizmu. Duże stężenie BCRP obserwuje się w komórkach narządów, które są odpowiedzialne za procesy usuwania toksyn, np. komórkach nabłonka jelit czy śródbłonka mózgu. Obecne jest także w syncytiotrofoblastie łożyska, gdzie chroni organizm płodu poprzez eliminację substancji do krążenia matki [1, 11]. Do ksenobiotyków, przed którymi BCRP może chronić organizm należą czynniki rakotwórcze, takie jak heterocykliczne aminy oraz wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne [11].

BCRP rozpoznaje i transportuje liczne leki przeciwnowotworowe, w tym konwencjonalne chemioterapeutyki, ale również małe celowane cząsteczki terapeutyczne o nowym zastosowaniu klinicznym. Tak więc nadekspresja BCRP w komórkach nowotworowych bezpośrednio powoduje oporność wielolekową poprzez aktywne usuwanie leków przeciwnowotworowych [11]. BCRP charakteryzuje się

samodzielnym występowaniem w komórkach danego nowotworu, bowiem zaobserwowano brak jednoczesnej obecności innych białek oporności wielolekowej, takich jak np. P-gp [1]. Maciejczyk i wsp. [12] zbadali związek między ekspresją białka BCRP a wynikami leczenia pacjentek z nowotworem piersi. Wykazali, że istnieje zależność między zwiększoną ekspresją białka BCRP a krótszym czasem przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od wznowy. Wysoka ekspresja BCRP wiąże się z gorszym rokowaniem u pacjentek z rakiem piersi.

W tabeli 3 przedstawiono leki przeciwnowotworowe, na które może się rozwinąć oporność komórek nowotworowych w wyniku zwiększonej ekspresji BCRP.

Transferaza-S-glutationowa Pi (GST Pi)

Transferaza-S-glutationowa Pi (ang. *glutathione S-transferases class Pi*) kodowana jest przez gen GSTP1, umiejscowiony na ramieniu długim chromosomu 11-11q13. Jej cząsteczka posiada masę 25 kDa i zbudowana jest z 208 aminokwasów [1]. Transferazy-S-glutationowe składają się z dwóch domen: N-końcową, odpowiedzialną za wiązanie glutationu (GSH) (ich fizjologicznego substratu) oraz C-końcową, odpowiedzialną za wiązanie substratu [13, 14]. Główną rolą GST jest detoksykacja związków genotoksycznych i cytotoksycznych podczas reakcji II fazy metabolizmu poprzez katalizowanie sprzęgania zredukowanego glutationu z czynnikami endo- i egzogennymi o charakterze elektrofilowym. [1]. Ponadto, transferaza glutationowa odgrywa rolę w degradacji nadtlenków lipidowych wyzwalanych podczas peroksydacji lipidów. Bierze również udział w biosyntezie prostaglandyny E2 i leukotrienu C4 oraz metabolizmie hormonów steroidowych [13, 14].

Nadekspresja GST Pi w komórkach nowotworowych odgrywa kluczową rolę w rozwoju oporności na stosowane cytostatyki w leczeniu onkologicznym. Jest to niekorzystne zjawisko warunkujące niepowodzenie terapii oraz zmniejszenie szansy na wyleczenie pacjenta. Nadmierną ekspresję GST Pi obserwuje się m.in. w nowotworach piersi, jajnika, jelita grubego, płuc, trzustki, pęcherza moczowego, jąder, stercza czy w kostniakomięsaku. Nadekspresja tego izoenzymu w komórkach nowotworowych może powodować zmniejszenie ich wrażliwości na czynniki proapoptotyczne, co jest jednym z mechanizmów oporności wielolekowej. Oporność na leki przeciwnowotworowe może być więc spowodowana aktywnością katalityczną GST Pi, jak i jej oddziaływaniem na szlaki sygnałowe komórek nowotworów [14]. Chen i wsp. [15] zaobserwowali, że nadmierna ekspresja GST Pi była związana z opornością wielolekową w chemioterapii nowotworów

piersi. Badanie to przeprowadzono na linii komórkowej raka piersi MCF-7, wrażliwej na działanie leków, którą poddano stopniowej ekspozycji na wzrastające stężenia paklitakselu (TAX) w celu indukcji oporności linii komórkowej na ten chemioterapeutyk. Najwyższą ekspresję GST Pi obserwowano w przypadku inwazyjnych nowotworów przewodowych gruczołu sutkowego stopnia III. Ponadto stwierdzono, że pacjentki z wysoką ekspresją GST Pi charakteryzuje krótsze przeżycie całkowite w porównaniu do pacjentek z nowotworami o niższej ekspresji tego izoenzymu. Wyniki tego badania wskazują jednoznacznie, że nasilona ekspresja GST Pi wiąże się z gorszym rokowaniem i może potencjalnie prowadzić do progresji choroby. Pacjentki z nowotworami piersi ER-ujemnymi (ang. *estrogen receptor-negative*) mogą wykazywać zwiększoną oporność na schematy chemioterapeutyczne z powodu wzrostu aktywności transferazy glutationowej Pi [16].

Ekspresję białka GST Pi analizowano również w 116 przypadkach naciekowego nowotworu przewodowego sutka u kobiet zamieszkujących Singapur, poddanych mastektomii lub lumpektomii. Nadexpresję białka GST Pi wykryto u 58% badanych. Zaobserwowano, że u pacjentek, które otrzymały chemioterapię uzupełniającą po zabiegu operacyjnym wystąpiło istotnie krótsze przeżycie wolne od choroby w przypadku chorych ze zwiększoną ekspresją białka GST Pi, w porównaniu z pacjentkami GST Pi-ujemnymi. Również względne ryzyko nawrotu choroby było znacznie zwiększone (8-krotnie) u pacjentek z nowotworami GST Pi-dodatnimi, w porównaniu z pacjentkami bez ekspresji tego białka w guzach nowotworowych [17, 18].

W tabeli 4 przedstawiono leki przeciwnowotworowe, na które może się rozwinąć oporność komórek nowotworowych w wyniku zwiększonej ekspresji GST Pi.

Topoizomeraza II α (TopoII α)

Topoizomerazy to enzymy uczestniczące w procesach metabolizmu DNA, utrzymywaniu prawidłowej struktury cytoszkieletu oraz macierzy jądra komórkowego. Topoizomeraza II α jest enzymem jądrowym, który katalizuje konwersję między topologicznymi izomerami DNA, a także może być wykryty w komórkach o wysokiej aktywności proliferacyjnej. TopoII α bierze udział w procesach związanych z replikacją DNA, w kondensacji oraz formowaniu szkieletu zreplikowanych chromosomów. TopoII α stała się molekularnym celem dla wielu leków przeciwnowotworowych o charakterze inhibitorów [1, 19].

Cytostatykami, które stabilizują kompleks TopoII α -DNA i hamują procesy replikacji oraz transkrypcji zachodzące w komórce są antracykliny

Tabela 4. Nowotwory, w których obserwuje się nadexpresję GST Pi oraz leki podlegające działaniu tego białka [1, 17]

Białko oporności wielolekowej	Nowotwory z obserwowaną nadexpresją białka	Leki podlegające działaniu białka
GST Pi	rak krtani, piersi, stercza, jąder, glejak, kostniakomięsak	iperyt, chlorambucyl, melfalan, cyklofosfamid, karmustyna, cisplatyna, etopozyd, doksorubicyna

Tabela 5. Nowotwory, w których obserwuje się nadexpresję TopoII α oraz leki podlegające działaniu tego białka [20]

Białko oporności wielolekowej	Nowotwory z obserwowaną nadexpresją białka	Leki podlegające działaniu białka
TopoII α	rak pęcherza, rak piersi, rak płuc	doksorubicyna, mitoksantron, aktynomycyna D, etopozyd, amsakryna, merbaron

– doksorubicyna, aktynomycyna D, amsakaryna czy etopozyd. Inne leki, np. bisdioksopiperazyny czy merbaron blokują enzymatyczną aktywność TopoII α , lecz nie zwiększają ilości powstających rozszczepialnych kompleksów topoizomeraza II α -DNA [20].

Dane z piśmiennictwa wskazują, iż MDR komórek nowotworowych uwarunkowana jest zaburzeniami ekspresji i aktywności TopoII α . Mutacje genu TOP2A, kodującego topoizomerazę II α , mogą spowodować obniżenie wrażliwości zmienionej postaci enzymu na jego inhibitory, co zmniejsza skuteczność chemioterapii. Zmieniony poziom ekspresji TopoII α może być związany z opornością nie tylko na inhibitory TopoII α , ale także na inne leki cytotoksyczne, takie jak cisplatyna, czynniki oddziałujące z mikrotubulami czy gemcytabina [19].

W tabeli 5 przedstawiono leki przeciwnowotworowe, na które może się rozwinąć oporność komórek nowotworowych w wyniku zwiększonej ekspresji TopoII α .

Metalotioneina (MT)

Metalotioneina odpowiedzialna jest za rozwój oporności wielolekowej związanej z zaburzeniami regulacji mechanizmów apoptozy komórek [1]. Metalotioneina w organizmie człowieka moduluje trzy podstawowe procesy: uwalnianie rodnika hydroksylowego i tlenu azotu, apoptozę oraz wiązanie i wymianę metali ciężkich – cynku, kadmu i miedzi. Są rodziną białek wiążących metale ciężkie o dużym stopniu sekwencyjnej homologii. Metalotioneina charakteryzuje się wysokim udziałem reszt cysteinowych w cząsteczce, co skutkuje również wysokim powinowactwem miejsc wiążących do jonów cynku i kadmu. Izoforymy MT-1 i MT-2 zazwyczaj wykazują niską ekspresję w tkankach, ale indukują je różne jony metali, hormony, zapalne cytokiny

Tabela 6. Nowotwory, w których obserwuje się nadekspresję metalotioneiny oraz leki podlegające działaniu tego białka [1, 21]

Białko oporności wielolekowej	Nowotwory z obserwowaną nadekspresją białka	Leki podlegające działaniu białka
metalotioneina	rak żołądka, odbytnicy, rak piersi, jajnika, jądra, rak nerki, płuca, pęcherza moczowego, rak szyjki macicy, endometrium, rak trzustki, pęcherzyka żółciowego, czerniak	cyklofosfamid, melfalan, cisplatyna, bleomycyna, doksorubicyna, irynotekan

i ksenobiotyki. Indukcja metalotionein jest ważna w procesie detoksykacji, utrzymaniu homeostazy jonów metali, takich jak cynk i miedź, w ochronie przed reaktywnymi formami tlenu oraz w regeneracji tkanek. Duże stężenie metalotioneiny występuje w wątrobie i nerkach [21, 22].

Zbyt niska ekspresja MT charakterystyczna jest dla procesu karcynogenezy, natomiast nadekspresja tego białka prowadzi z kolei do oporności komórek nowotworowych na stosowaną chemioterapię [21]. Ten rodzaj oporności wielolekowej związany jest z antyapoptotycznym działaniem metalotioneiny w odpowiedzi na stosowane leczenie chemioterapeutykami [1]. MT w komórkach nowotworowych pełni protekcyjną rolę, chroniąc guz przed skutkami działania chemioterapeutyków na drodze hamowania procesów, które mają doprowadzić do apoptozy. Wykazuje zdolność wiązania związków platyny i usuwania ich z komórki, co prowadzi do hamowania apoptozy i w efekcie powoduje oporność komórek nowotworowych na zastosowaną chemioterapię. Nadekspresja metalotioneiny w komórkach indukuje działanie antyapoptotyczne [22].

Metalotioneiny MT-1 i MT-2 biorąc udział w metabolizmie jonów cynku wywierają wpływ na działanie białek Zn-zależnych, np. cynkowo-miedziowo-zależnej dysmutazy ponadtlenukowej, czynników transkrypcyjnych czy białek proapoptotycznych. Jony cynku zaangażowane są w utrzymanie stabilności supresorowego białka p53 i powinowactwa p53 do DNA. Usunięcie ich, będące wynikiem zwiększenia stężenia metalotioneiny, prowadzi do utraty stabilności i do dezaktywacji p53, co hamuje apoptozę [22].

W tabeli 6 przedstawiono leki przeciwnowotworowe, na które może się rozwinąć oporność komórek nowotworowych w wyniku zwiększonej ekspresji metalotioneiny.

Podsumowując, główną rolę w rozwoju MDR odgrywają białka, które pełnią w komórkach funkcje strukturalne lub enzymatyczne. Komórki nowotworowe mają zdolność modyfikacji aktywności tych białek, uczestniczących w procesach transportu i metabolizmu ksenobiotyków [1]. Dlatego niezbędne są dalsze badania nad metodami inhibicji białek warunkujących MDR nowotworów, w tym

raka gruczołu sutkowego bądź też nowymi metodami chemioterapii.

Otrzymano: 2018.07.26 · Zaakceptowano: 2018.08.09

Piśmiennictwo

- Popęda M., Pluciennik E., Bednarek A.: Białka w oporności wielolekowej nowotworów. *Postępy Hig. Med. Dosw.* 2014, 68: 614–630.
- Pokharel D., Roseblade A., Oenarto V., Lu J., Bebawy M.: Proteins regulating the intercellular transfer and function of P-glycoprotein in multidrug-resistant cancer. *Ecancermedicalscience* 2017, 11: 768.
- Luqmani Y.: Mechanisms of Drug Resistance in Cancer Chemotherapy. *Med. Princ. Pract.*, 2005, 14 (Suppl 1): 35–48.
- Holohan C., Van Schaeybroeck S., Longley D., Johnston P.: Cancer drug resistance: An evolving paradigm. *Nature Reviews Cancer* 2013, 13(10): 714–726.
- Dębska S., Owecka A., Czernek U., Szydłowska-Pazera K., Habib M., Potemski P.: Transportery błonowe ABC – budowa, funkcja i znaczenie w mechanizmach oporności wielolekowej w komórkach nowotworów złośliwych. *Postępy Hig. Med. Dosw.* 2011, 65: 552–561.
- Borowski E., Bontemps-Grac M., Piwkowska A.: Strategies for overcoming ABC-transporters-mediated multidrug resistance (MDR) of tumor cells. *Acta Biochim. Pol.* 2005, 52: 609–627.
- Burger H., Foekens A., Look M., Meijer-van Gelder M., Klijn J., Wiermer E., Stoter G., Nooter K.: RNA Expression of Breast Cancer Resistance Protein, Lung Resistance-related Protein, Multidrug Resistance-associated Proteins 1 and 2, and Multidrug Resistance Gene 1 in Breast Cancer: Correlation with Chemotherapeutic Response. *Clin. Cancer Res.* 2003, 9(2): 827–836.
- Badowska-Kozakiewicz A., Sobol M., Patera J.: Expression of multidrug resistance protein P-glycoprotein in correlation with markers of hypoxia (HIF-1, EPO, EPO-R) in invasive breast cancer with metastasis to lymph nodes. *Arch. Med. Sci.* 2017, 13(6): 1303–1314.
- Chen Z., Tiwari A.: Multidrug Resistance Proteins (MRPs/ABCCs) in Cancer Chemotherapy and Genetic Diseases. *FEBS J.* 2011, 278(18): 3226–3245.
- Robey R., Massey P., Amiri-Kordestani L., Bates S.: ABC Transporters: Unvalidated Therapeutic Targets in Cancer and the CNS. *Anticancer Agents Med. Chem.* 2010, 10(8): 625–633.
- Nakanishi T., Ross D.: Breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2): its role in multidrug resistance and regulation of its gene expression. *Chin. J. Cancer* 2012, 31(2): 73–99.
- Maciejczyk A., Szelachowska J., Ekiert M., Matkowski R., Haloń A., Surowiak P.: Analiza ekspresji BCRP u pacjentek z rakiem piersi. *Ginek. Pol.* 2012, 83: 681–687.
- Budzik M., Badowska-Kozakiewicz A.: Oporność wielolekowa związana z glutationem. *Prz. Menopauz.* 2013, 5: 399–403.
- Marchewka Z., Piwowar A., Ruzik S., Długosz A.: Transferazy glutationowe klasy Pi i Mi i ich znaczenie w onkologii. *Postępy Hig. Med. Dosw.* 2017, 71: 541–550.
- Chen S., Hu S., Dong Q., Cai J., Zhang W., Sun J., Wang T., Xie J., He H., Xing J., Lu J., Dong Y.: Establishment of Paclitaxel-resistant Breast Cancer Cell Line and Nude Mice Models, and Underlying Multidrug Resistance Mechanisms in Vitro and in Vivo. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2013, 14(10): 6135–6140.
- Li W., Song M.: Expression of multidrug resistance proteins in invasive ductal carcinoma of the breast. *Oncol. Lett.* 2014, 8(5): 2103–2109.
- Huang J., Tan P., Thiagarajan J., Bay B.: Prognostic Significance of Glutathione S-Transferase-Pi in Invasive Breast Cancer. *Mod. Pathol.* 2003, 16(6): 558–565.
- Jardim B., Moschetta M., Gelaleti G., Leonel C., Regiani V., de Santi Neto D., Bordin-Junior N., Perea S., Zuccari D.: Glutathione transferase pi (GSTpi) expression in breast cancer: an immunohistochemical and molecular study. *Acta Histochem.* 2012, 114(5): 510–517.
- Yan S., Shun-Chang J., Li C., Jie L., Ya-Li L., Ling-Xiong W.: Topoisomerase II alpha expression and the benefit of adjuvant chemotherapy for postoperative patients with non-small cell lung cancer. *BMC Cancer* 2010, 10: 621.
- Nitiss J.: Targeting DNA topoisomerase II in cancer chemotherapy. *Nat. Rev. Cancer* 2009, 9(5): 338–350.
- Mitropoulos D., Kyroudi-Voulgari A., Theocharis S., Serafinides E., Moraitis E., Zervas A., Kittas C.: Prognostic significance of metallothionein expression in renal cell carcinoma. *World J. Surg. Oncol.* 2005, 3(1): 5.
- Bizoń A., Jędrzycki K., Milnerowicz H.: Rola metalotioneiny w procesie nowotworzenia oraz w leczeniu chorób nowotworowych. *Postępy Hig. Med. Dosw.* 2017, 71: 98–109.