

Received: 2013.04.23
Accepted: 2014.07.08
Published: 2014.11.25

Polimorfizm pojedynczych nukleotydów u pacjentów chorych na raka płuca a leczenie cisplatyną

Single nucleotide polymorphisms in lung cancer patients and cisplatin treatment

Agnieszka Stenzel-Bemberek¹, Dariusz Sagan², Małgorzata Guz^{1,3}, Andrzej Stepulak^{1,4}

¹Katedra i Zakład Biochemii i Biologii Molekularnej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

²Katedra i Klinika Chirurgii Klatki Piersiowej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

³Katedra i Klinika Gastroenterologii z Pracownią Endoskopową, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

⁴Oddział Laryngologiczny, Szpital MSW w Lublinie

Streszczenie

Rak płuca na całym świecie zajmuje pierwsze miejsce pod względem umieralności z powodu nowotworów. Ponad 80% wszystkich przypadków raka płuca stanowi niedrobnokomórkowy rak płuca (NSCLC, NDRP). Mimo rozwoju i udoskonalania metod wczesnego wykrywania nowotworów, większość przypadków guzów płuc jest rozpoznawana w stopniu zaawansowanym. Od przeszło 30 lat cisplatyna i jej pochodne są stosowane w leczeniu wielu nowotworów, w tym i w raku płuca. Toksyczność preparatów cisplatyny oraz rozwijająca się w czasie leczenia lekooporność komórek nowotworowych na ten chemioterapeutyk to dwie główne przyczyny ograniczające jej stosowanie. Molekularne mechanizmy towarzyszące rozwojowi oporności na cisplatynę nie są dokładnie poznane. Genetyczne warianty białek zaangażowanych w systemy naprawy DNA oraz zmiany w funkcjonowaniu białek odpowiedzialnych za magazynowanie czy detoksyfikację leków odgrywają znaczącą rolę w kształtowaniu się odpowiedzi komórkowej na stosowaną w terapii cisplatynę i jej pochodne. W pracy zwrócono uwagę na polimorficzne warianty wielu genów, związanych z lekoopornością na cisplatynę. Podjęto próbę oceny ich przydatności jako potencjalnych markerów prognostycznych u pacjentów z rakiem płuca.

Słowa kluczowe:

rak płuca • leczenie cisplatyną • oporność na cisplatynę • polimorfizm pojedynczych nukleotydów • systemy naprawy DNA

Summary

Lung cancer is a major cause of mortality worldwide and non-small cell lung cancer (NSCLC) accounts for over 80% of all cases of lung cancer. Despite efforts to develop and improve early screening methods, the majority of tumors are detected at advanced stages. For over 30 years, cisplatin (CDDP), or any of its analogues, has been used in the treatment of many types of tumors, including lung cancer. The use of platinum-based chemotherapeutics is limited by their toxicity and later on by the development of chemoresistance by tumor cells. The molecular mechanisms of CDDP resistance are not fully resolved. Genetic variants of DNA repair proteins, as well as proteins involved in drug accumulation or detoxification, play a crucial role in de-

Key words:	termining the cell's response to platinum-based chemotherapy. The identification of selected gene polymorphisms could improve the prognosis of a patient's response to therapy and overall survival. In this review we will focus on the gene polymorphisms involved in CDDP resistance, in particular in lung tumors, and discuss their potential as prognosis and survival markers.
Key words:	lung cancer • cisplatin treatment • cisplatin resistance • single nucleotide polymorphism • DNA repair systems
Full-text PDF:	http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1129820
Word count:	4672
Tables:	1
Figures:	2
References:	92

Adres autorki: dr n. med. Agnieszka Stenzel-Bemberek, Katedra i Zakład Biochemii i Biologii Molekularnej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ul. W.Chodźki 1, 20-093 Lublin; e-mail: agnieszkastenzelbemberek@umlub.pl

Wykaz skrótów: **ABC** – nadrodzina śródbłonowych białek wiążących ATP (ATP-binding cassette ABC transporters); **ABCB1** – śródbłonowe białko ABCB1 (MDR1- białko oporności wielolekowej (multidrug resistance), glikoproteina P (P-glycoprotein); **ABCC1, ABCC2, ABCC3** – śródbłonowe białko ABCC1, 2,3 (MRP-1,-2,-3 - białko oporności wielolekowej 1,2,3, multi-drug resistance protein 1,2,3); **ABCG2** – śródbłonowe białko ABCG2 (BCRP- białko chroniące przed rakiem piersi, breast cancer resistance protein); **ATP7A** i **ATP7B** – ATP-azy transportujące miedź typu P A i B (cooper – transporting P-type adenosine triphosphatase A and B); **BER** – naprawa przez wycięcie zasady (base excision repair); **BRCA2** – gen związany z predyspozycją występowania raka piersi (breast cancer susceptibility gene); **CDDP** – cis-diamminodichloroplatyna (cis-diammine-dichloroplatinum II); **CMKLR1** – receptor chemokinopodobny 1 (chemokine-like receptor 1); **cMOAT** – kanalikowy transporter anionów organicznych (canalicular multispecific organic anion transporter); **CYP1A1** – gen cytochromu P450 1A1 (cytochrome P450 1A1 gene), **CYP1B1** – gen cytochromu P450 1B1 (cytochrome P450 1B1 gene), **CYP2D6** – gen cytochromu P450 2D6 (cytochrome P450 2D6 gene), **CYP2E1** – gen cytochromu P450 2E1 (cytochrome P450 2E1 gene); **DRP** – drobnokomórkowy rak płuca (SCLC) (small cell lung cancer); **DUSP6** – fosfataza 6 o podwójnej specyficzności (dual-specificity phosphatase 6); **ERBB3** – 3 homolog wirusowego onkogenu ptasiej białaczki erytroblastycznej (v-erb-b2 avian erythroblastic leukemia viral oncogene homolog 3); **ERCC 1-5** – białka uczestniczące w naprawie przez wycinanie 1-5 (excision repair cross-complementation group 1-5); **FANCE** – produkt genu niedokrwistości Fanconiego należący do grupy E (Fanconi anemia complementation group E); **GSH-γ** – glutamylcysteinylglycyna, glutation (glutathione); **GST** – transferaza glutationowa (glutathion S-transferase); **GSTM1** – gen transferazy glutationowej M1 (glutathione S-transferase M1 gene), **GSTP1** – gen transferazy glutationowej P1 (glutathione S-transferase P1 gene), **GSTT1** – gen transferazy glutationowej T1 (glutathione S-transferase T1 gene); **hCTR1** – ludzki błonowy transporter miedzi 1 (human cooper transporter 1); **IL-6** – interleukina 6 (interleukin 6), **IL-7R** – interleukina 7R (interleukin 7R), **IL-15** – interleukina 15 (interleukin 15), **IL-10** – interleukina 10 (interleukin 10); **LCK** – limfocytarna białkowa kinaza tyrozynowa (lymphocyte-specific protein tyrosine kinase); **MDM2** – (murine double minute 2); **MMD** – białko związane z różnicowaniem monocyt-makrofag (monocyte-to-macrophage differentiation-associated protein); **NDRP** – niedrobnokomórkowy rak płuca (NSCLC non-small cell lung cancer); **NER** – naprawa przez wycięcie nukleotydów (nucleotide excision repair); **RAD23B** – hHR23B - jeden z dwóch ludzkich homologów drożdżowego NERRad23; **RPA** – białko replikacyjne A (replication protein A); **SNP** – polimorfizm pojedynczych nukleotydów (single nucleotide polymorphism); **STAT1** – przekaźnik sygnału i aktywator transkrypcji 1 (signal transducer and activator of transcription 1); **TFIIH** – czynnik transkrypcyjny II (transcription factor II); **TNF** – gen czynnika martwicy nowotworu (tumor necrosis factor gene), **XPA-D** – geny związane z występowaniem skóry pigmentowanej barwnikowej A-D (xeroderma pigmentosum group A-D); **XPF** – produkt genu związanego z występowaniem skóry pigmentowanej barwnikowej F o aktywności 5' endonukleazy (xeroderma pigmentosum group F, 5' endonuclease); **XPG** – produkt genu związanego z występowaniem skóry pigmentowanej barwnikowej G o aktywności 3' endonukleazy (xeroderma pigmentosum group G, 3' endonuclease).

WPROWADZENIE

Rak płuca zajmuje pierwsze miejsce pod względem zachorowalności i umieralności na nowotwory złośliwe; na świecie rocznie na raka płuca umiera prawie 1,3 miliona osób. Jest jednym z najgorzej rokujących nowotworów – zwykle odsetek przeżyć 5-letnich jest poniżej 15%. Jest to najczęściej występujący nowotwór u mężczyzn, a u kobiet jest na 2 miejscu [57,79].

Według WHO większość przypadków raka płuca stanowi niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP; non-small cell lung cancer - NSCLC - 80,4%) w tym rak płaskonabłonkowy (31,1%), gruczolakorak (29%), rak wielkokomórkowy (11%) i nieokreślony niedrobnokomórkowy rak płuca (8,9%). Rzadziej występuje drobnokomórkowy rak płuca (DRP; Small cell lung cancer - SCLC (16,8 %) oraz inne złośliwe nowotwory płuca - rakowiak (0,8%), mięsak (0,1%) i nieokreślony rak płuca (1,9%) [37]. Rak płuca jest rozpoznawany niestety zbyt późno, najczęściej w zaawansowanym stadium klinicznym. U chorych w I i II stopniu zaawansowania NSCLC leczeniem z wyboru jest doszczętna resekcja chirurgiczna, uzupełniona w stopniu II adiuwantową chemioterapią. W stopniu IIIA z cechą N2 zaleca się stosowanie chemioterapii przedoperacyjnej z następową resekcją. W przypadkach miejscowo zaawansowanego NSCLC, który nie kwalifikuje się do resekcji zaleca się jednoczasową chemio-radioterapię. W stopniu zaawansowania klinicznego IIIB i IV chemioterapia staje się leczeniem paliatywnym [37,57].

Chemioterapia w NSCLC polega na podawaniu cisplatyny i karboplatyny z chemioterapeutykami nowej generacji, takimi jak: taksany (paklitaksel, docetaksel) oraz winoreblina, etopozyd i gemcytabina [57,79].

Coraz większą uwagę zwraca się na niekorzystne zjawisko, jakim jest lekooporność i ogromna toksyczność preparatów cisplatyny i jej pochodnych, stosowanych w chemioterapii pacjentów z NSCLC, co w znacznej mierze ogranicza sukces terapeutyczny [51].

Obecnie jedynie stopień klinicznego zaawansowania choroby uwzględniający klasyfikację TNM [57,79], jest adekwatnym czynnikiem prognostycznym oceniającym agresywność procesu nowotworowego, a także potencjalne szanse na przeżycie pacjentów z NSCLC. Klasyfikacja jest też wytyczną, co do wyboru sposobu leczenia. Coraz częściej wskazuje się jednak na konieczność identyfikacji molekularnych „markerów” genetycznych oraz ich związku z odpowiedzią na zastosowaną terapię czy przeżycie, zwłaszcza u pacjentów we wczesnych stadiach klinicznego zaawansowania choroby. Obecnie dąży się do stworzenia odrębnego, indywidualnego, a zarazem najbardziej skutecznego modelu postępowania terapeutycznego dla poszczególnych pacjentów, wykorzystującego dane z badań na poziomie molekularnym [14].

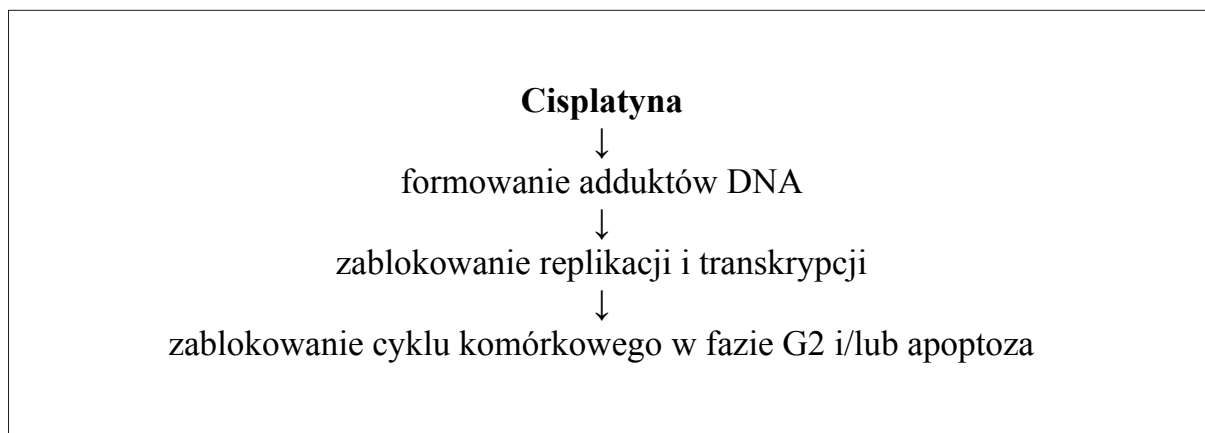
Genetyczne uwarunkowania pacjenta oraz obecne w guzie nowotworowym mutacje to grupa czynników, od któ-

rych może zależeć odpowiedź pacjenta na zastosowane leczenie. Ogromna różnorodność i zmienność ekspresji genów, których produkty są zaangażowane w metabolizm i transport chemioterapeutyków, jest przyczyną często zróżnicowanej, a nawet odmiennej odpowiedzi na stosowane leczenie. Dowodzą tego badania przeprowadzone wśród pacjentów reprezentujących te same typy histologiczne guza, ten sam stopień klinicznego zaawansowania nowotworu czy podobny wiek. Wydaje się, że właśnie polimorfizm genetyczny może mieć istotny wpływ na wyniki leczenia niezależnie od czasu podjętej terapii, podczas gdy kumulujące się w guzie nowotworowym mutacje, sprzyjające powstawaniu klonów komórek opornych na dany chemioterapeutyk to czynnik dominujący dopiero po zastosowaniu kilku cykli terapeutycznych [53,87].

DZIAŁANIE CISPLATYNY NA KOMÓRKI

Od przeszło 30 lat cisplatyna (CDDP; cis-diamino-dichloroplatyna II; cis-PtCl₂(NH₃)₂) jest stosowana w terapii wielu nowotworów – najlepsze wyniki osiąga się w leczeniu mięsaków, raka jądra, jajnika, raka głowy i szyi i raka płuca [61,76]. Cytotoksyczne działania CDDP to wynik złożonego procesu, zapoczątkowany jej wnikiem do cytoplazmy komórkowej. Brak jest jednoznacznych informacji, jakim sposobem CDDP dostaje się do wnętrza komórki docelowej. Wśród badaczy zdania są podzielone, większość opowiada się za bierną dyfuzją [4,39,64], choć są też zwolennicy teorii o błonowych białkach transportujących [3,64], jak i teorii o ułatwionej dyfuzji z zaangażowaniem jeszcze niezidentyfikowanej pompy błonowej [23]. Związek z opornością na CDDP wydaje się mieć słabo scharakteryzowane błonowe białko o masie cząsteczkowej 48 kDa, którego ekspresja w komórkach nowotworowych opornych na CDDP była zdecydowanie mniejsza [3].

Wnikająca do komórki CDDP ma dwie mocno, koordynacyjnie związane grupy NH₃ oraz dwa słabo związane atomy Cl w konfiguracji *cis*. We wnętrzu komórki cząsteczka CDDP ulega chemicznej modyfikacji na skutek znacznie mniejszego stężenia jonów chlorkowych (około 4 mM) w porównaniu ze środowiskiem naczyniowym (prawie 100 mM). Jej chlorkowe atomy zostają łatwo zastąpione przez cząsteczki wody, co sprawia, że jako dodatkowo naładowana, uwodniona cząsteczka CDDP, może reagować z miejscami nukleofilowymi na wielu makromolekułach, tworząc addukty z grupami sulfhydrylowymi cysteiny i metioniny białek czy z zasadami purynowymi kwasów nukleinowych. Cząsteczki wody z CDDP są bardzo szybko zastępowane przez nowo powstałe wiązania kowalencyjne między atomem Pt a N7 guaniny lub adeniny. W wyniku tego są tworzone tzw. monoaddukty w obrębie jednego łańcucha. Jednak, gdy w pobliżu powstałego monoadduktu istnieją inne potencjalnie „reaktywne” miejsca, są możliwe dalsze reakcje polegające na tworzeniu wewnątrzniowych lub międzyniowych wiązań krzyżowych. Uważa się, że największą rolę w cytotoksycznej reakcji CDDP mają jej wewnątrzniowe wiązania krzyżowe między sąsiadu-



Ryc. 1. Mechanizm działania cisplatyny w komórce docelowej

jącymi pierścieniami guaniny (około 65%) [2,40]. Nowo powstałe wzajemne oddziaływania między adduktami CDDP powodują dalsze strukturalne zmiany w architekturze cząsteczki DNA. Dodatkowe zagięcia i naprężenia sprzyjają rozplataniu helisy z zaburzeniem struktury dużych i małych rowków, doprowadzając niejednokrotnie do pęknięć cząsteczki [57,64]. Uniemożliwia to prawidłową replikację i transkrypcję. Pojawiające się uszkodzenia DNA są dużym wyzwaniem dla komórkowych systemów naprawczych, takich jak: NER (nucleotide excision repair), BER (base excision repair), DSBR (DNA double-strand break repair) czy TLS (translesion synthesis) [10,11,65]. Prawidłowe rozpoznanie uszkodzeń DNA uruchamia kaskadę reakcji prowadzącą do zahamowania cyklu komórkowego i aktywacji procesów naprawy. Gdy powstałe zmiany przekraczają zdolności korekcyjne (zbyt dużo uszkodzeń lub nieprawidłowo działające białka systemów naprawczych np. na skutek mutacji w kodujących je genach), w komórce indukowana jest apoptoza (ryc.1) [7,39].

Skuteczność leków stosowanych w terapii chorób nowotworowych zależy nie tylko od ich zdolności do indukowania uszkodzeń DNA, choć wydaje się, że ma to decydujące znaczenie, ale również od komórkowych zdolności do rozpoznania uszkodzeń i odpowiedzi na nie [27,39].

Reakcja cytotoksyczna może zostać zakłócona przez różne mechanizmy działające wewnątrzkomórkowo, będące wynikiem istniejących, wrodzonych modyfikacji genetycznych, a także nowo powstałych, nabytych zmian zaburzonych ekspresji mRNA i białek w guzie nowotworowym. Może to przeszkodzić CDDP we wnikięciu do wnętrza komórki, uniemożliwić utrzymanie „terapeutycznego” śródkomórkowego stężenia, zakłócić oddziaływanie z kwasami nukleinowymi i skutecznie zablokować kaskadę reakcji prowadzących do apoptozy. W wyniku tych zmian pojawia się i narasta lekooporność na CDDP. Zrozumienie wszystkich tych mechanizmów oraz ich roli w rozwoju oporności na CDDP jest ważnym wyzwaniem, warunkującym dalsze, skuteczne stosowanie tego chemioterapeutyku w terapii chorób nowotworowych (tab.1) [7,27,39,76].

METABOLIZM I LOSY CDDP W KOMÓRKACH NOWOTWOROWYCH

W komórkach nowotworowych opornych na CDDP obserwuje się znaczne zmniejszenie jej śródkomórkowego stężenia, co może być rezultatem zarówno ograniczonego wychwytu z krwiobiegu, jak i wynikiem nasilonego usuwania CDDP z wnętrza komórki.

Ostatnie doniesienia sugerują, iż w przez błonowy, do komórkowy transport CDDP i jej pochodnych mogą być zaangażowane białka transportujące miedź m.in. hCTR1 (human cooper transporter 1). W komórkach NSCLC nadekspresja hCTR1 wiązała się ze zwiększonym wychwytem CDDP przez komórki nowotworowe [8,29,62,74]. Dwa inne białka, mogące mieć związek z opornością na stosowaną w leczeniu CDDP - to transportujące miedź ATP-azy typu P: ATP7B i ATP7A. Sugeruje się, że białko ATP7A może blokować połączenie się CDDP z genomowym DNA, przez mechanizm sekwestracji, tzn. odizolowania CDDP od potencjalnego miejsca jej działania na DNA w wyniku „zamknięcia” jej w pęcherzykach endosomalnych [8,61]. Białko ATP7B najprawdopodobniej usuwa CDDP na zewnątrz komórki. Nadekspresję obu tych białek opisano w liniach komórkowych raka jajnika i zaobserwowano w komórkach raka jajnika otrzymywanych pooperacyjnie od pacjentek o zdecydowanie gorszym rokowaniu [54,68].

W usuwanie CDDP z komórki nowotworowej mogą być zaangażowane niektóre białka transportujące leki. Na szczególną uwagę zasługuje nadrodzina śród błonowych białek ABC (ATP-binding cassette ABC transporters), wśród których duże zainteresowanie budzi produkt genu ABCC2 - białko ABCC2 (MRP-2; cMOAT). Zwiększoną ekspresję ABCC2 notuje się w opornych na CDDP nowotworowych liniach komórkowych raka płuca [28,33,45]. Przeanalizowano dwa miejsca polimorficzne SNP (single nucleotide polymorphism) w obrębie genu ABCC2 u pacjentów z NSCLC, leczonych CDDP i irinotecanem. Wykazano, że obecność homozygotycznych wariantów genu ABCC2: w obrębie promotora: -24C/T (rs717620) i w eksonie 28: 3972C/T (rs3740066), była związana z lepszymi wynikami terapii, co klinicznie objawiało się wydłużonym czasem bez ujaw-

Tabela 1. Molekularne mechanizmy zaangażowane w rozwój oporności na cisplatynę w komórkach nowotworowych

Mechanizm	Skutek
• Zmniejszony wychwyt cisplatyny przez komórki docelowe np.: zablokowanie funkcji hCTR1 • Zwiększona ucieczka cisplatyny z komórki lub zamknięcie jej w pęcherzykach endosomalnych np.: nadekspresja cMOAT, ATP7A, ATP7B	zmniejszone śródkomórkowe stężenie cisplatyny
• Inaktywacja cisplatyny przez glutation (GSH) np.: wzrost stężenia GSH i enzymów zaangażowanych w jego przemianę; wzrost stężenia metationein	zmniejszona biodostępność cisplatyny
• zmiany w aktywności procesów naprawy DNA np. zaburzenia w funkcjonowaniu systemów naprawczych NER, BER czy MMR	zwiększenie zdolności do naprawy uszkodzeń DNA i/lub zwiększenie zdolności do omijania adduktów cisplatyny
• zaburzenia w funkcjonowaniu czynników antyapoptotycznych np.: BCL-2 • zaburzenia w funkcjonowaniu czynników proapoptotycznych np.: TP53, kaspazy • zaburzenia w funkcjonowaniu czynników transkrypcyjnych i przekazywaniu sygnałów śródkomórkowych np.: MAPK, PI3-K/Akt	zaburzona regulacja cyklu komórkowego i zmniejszona zdolność do indukowania apoptozy

nienia się wznowy. Trudno jednoznacznie stwierdzić, czy jest to rezultat zmniejszonego usuwania z wnętrza komórki jedynie CDDP czy też obydwu leków [26].

Zainteresowanie wzbudziło również kolejne spośród białek ABC - białko ABCB1 (MDR1; P-gp). Sugerowano, że w porównaniu z białkiem ABCC2, może być w mniejszym stopniu odpowiedzialne za usuwanie CDDP z komórki. Przeanalizowano dwa warianty SNP dla genu *ABCB1* (MDR1): Ser893Ala (rs2032582) i Ile1145Ile (rs1045642). W badaniu wykonanym u 229 pacjentów leczonych CDDP z powodu zaawansowanego NSCLC nie wykazano związku między tymi polimorfizmami a przeżyciem pacjentów [39,86]. Na uwagę jednak zasługują przeprowadzone badania w grupie 95 pacjentów, leczonych CDDP z powodu zaawansowanego NSCLC (stopień klinicznego zaawansowania III B - IV). Analiza polimorfizmu genu *MDR1* w eksonie 21, w pozycji 2677G/T/A wykazała, że obecność przynajmniej jednego z wariantów T: 2677T/T lub 2677T/G lub 2677 T/A, wiązała się ze zdecydowanie większym ryzykiem oporności na stosowaną terapię z użyciem CDDP oraz z dużo większym ryzykiem powikłań ze strony przewodu pokarmowego, w porównaniu z nosicielami wariantów 2677G/G, 2677G/A i 2677A/A [15]. W drugim analizowanym miejscu polimorficznym – ekson 26 pozycja 3435 C/T, nie znaleziono żadnego związku między jego obecnością a kliniczną odpowiedzią na stosowaną terapię [36], chociaż wcześniejsze badania, obejmujące małą liczebnie grupę pacjentów wykazały bardziej korzystne rokowania [58,59].

Oba powyższe polimorfizmy przeanalizowano również u 54 pacjentów z SCLC, poddanych terapii z użyciem etopozyny i CDDP. Wykazano, że pacjenci z genotypami: 3435C/C i 2677G/G, zdecydowanie korzystniej reagowali na stosowane leczenie (mieli mniej powikłań hematologicznych) w porównaniu z nosicielami pozostałych wa-

riantów polimorficznych. Badania te uznano za cenną wskazówkę prognostyczną przed podjęciem decyzji, co do planowanej terapii [73].

Analizowano również związek białka ABCC3 (MRP3) z opornością na CDDP u pacjentów z różnymi typami histologicznymi raka płuca. ABCC3 uczestniczy w usuwaniu poza komórkę organicznych anionów, w tym metabolitów sprzężonych z kwasem glukuronowym, kwasem siarkowym czy glutationem (GSH). Okazało się, że zarówno zwiększona ekspresja mRNA i białka ABCC3, była związana ze zmniejszoną wrażliwością na zastosowaną chemioterapię w liniach komórkowych pochodzących z NSCLC, czego nie stwierdzono dla linii komórkowych wywodzących się z SCLC [89].

Przypuszcza się, że inne dwa białka z nadrodziny ABC – ABCG2 (BCRP) i ABCC1 (MRP1) mogą również odgrywać pewną rolę w nabywaniu przez komórki nowotworowe oporności w stosunku do stosowanych chemioterapeutyków, m.in. CDDP. Genetyczne polimorfizmy tych genów nie zostały jednak jeszcze wyodrębnione. W związku z doniesieniami, iż białko BCRP jest szczególnie aktywne w guzach przewodu pokarmowego, endometrium, czy guzach płuca opornych na chemioterapię, podjęto próbę oceny jego ekspresji w skrawkach parafinowych pochodzących z zaawansowanych klinicznie (stopień IIIB i IV) postaci NSCLC. Okazało się, że lepszą odpowiedzią na zastosowaną w terapii skojarzonej CDDP (zdecydowanie dłuższy czas przeżycia) obserwowano u pacjentów, których guzy nie wykazywały ekspresji BCRP, w porównaniu z pacjentami, u których wykazano ekspresję tego białka w nowotworze. Pojawily się więc sugestie, iż ocena ekspresji BCRP w guzie nowotworowym, może być przydatna w kwalifikacji chorych do leczenia CDDP z zaawansowanym NSCLC. Możliwe jest również zastosowanie w terapii celowanej substancji GF120918, która hamuje ekspresję BCRP [49,61,63,88].

Ciekawe są również doniesienia porównujące poziom ekspresji śródbłonowych białek ABC - MRP1, MRP2 oraz glikoproteiny P (P-gp) i skuteczność stosowanej chemioterapii w SCLC. W badaniu wykorzystano materiał z biopsji przezoskrzelowej. Pacjenci, których guzy nowotworowe nie wykazywały ekspresji MRP2 i P-gp, korzystniej reagowali na zastosowaną w terapii CDDP (częściowa remisja), w porównaniu z pacjentami, których guzy charakteryzowała wysoka ekspresja tych białek [80].

W cytoplazmie komórki, reaktywna postać CDDP jest szybko inaktywowana przez sprzężenie (wiązaną kowalencyjnie) z komórkowym antyoksydantem - GSH. Powstały kompleks CDDP-GSH jest transportowany na zewnątrz komórki głównie przez dwa spośród śródbłonkowych białek ABC- MRP2/cMOAT i MRP1/GS-X (conjugate pump-glutathione-X pump), przez co maleje wewnątrzkomórkowe terapeutyczne stężenie CDDP. Warto podkreślić, że zwiększoną aktywność powyższych białek odnotowano w wielu opornych na CDDP komórkach [61]. Ponadto sprzężenie z GSH zapobiega przemianom monoadduktów CDDP i wytworzeniu między nimi wiązań krzyżowych, zmniejszając tym samym działanie cytotoksyczne [9,22].

Zaobserwowano, że stężenie GSH oraz innych związków bogatych w cysteinę np. metalotionein, znacząco rośnie podczas długotrwałego podawania CDDP, co znacznie obniża jej śródkomórkowe stężenie i uniemożliwia efektywne oddziaływanie z genomowym DNA [8,41,71].

Gdy stężenia komórkowego GSH są wysokie, koniugaty CDDP - GSH mogą powstawać spontanicznie. Mogą być też tworzone w wyniku działalności enzymu, jakim jest transferaza glutationowa (GST). Spośród białek przejawiających aktywność GST, najbardziej interesująca jest podrodzina π , a zwłaszcza izoenzym P1 (GSTP1). Jego nadekspresję upatruje się jako jeden z mechanizmów rozwoju oporności, głównie przez zmniejszenie śródkomórkowego stężenia CDDP [21,27,51,61]. W liniach komórkowych raka jelita grubego przeanalizowano dwa potencjalne miejsca SNP dla genu *GSTP1* - w kodonie 105 Ile105Val (rs1695) i w kodonie 114 Ala114Val (rs1138272). Obecność Val 105 wiązała się ze zmniejszeniem aktywności enzymu GSTP1 o 80%, a wariantu z Val 114 jedynie o 20%. Mimo tak znacząco różnych aktywności enzymu, nie zaobserwowano jednak dużej różnicy w zdolności do tworzenia koniugatów z CDDP [52,60].

Te same miejsca polimorficzne genu *GSTP1* przeanalizowano u pacjentów leczonych CDDP z powodu NSCLC. W badaniu przeprowadzonym u 425 pacjentów z zaawansowaną postacią nowotworu nie zaobserwowano związku między czasem przeżycia a występowaniem polimorfizmu Ala114Val i stosowaną chemioterapią. U chorych, u których wykazano obecność przynajmniej jednego z wariantów Ile105Val, zaobserwowano dłuższy czas przeżycia po leczeniu CDDP [48]. Wśród opublikowanych doniesień spotkać można też zupełnie odmienne obserwacje - u pacjentów z NSCLC leczonych CDDP, obecność Ile105Val wiązała się ze zdecydowanie gorszym rokowaniem z powodu

poważnych powikłań neurologicznych [5,51] lub z prawie dwa razy większym ryzykiem zgonu [86]. Te znaczne różnice mogą wynikać ze zbyt dużej heterogenności analizowanej grupy pacjentów, charakteryzujących się różnym stopniem klinicznego zaawansowania choroby lub zbyt małej ilości analizowanego materiału biopsyjnego. Konieczne są więc dalsze analizy i obserwacje potwierdzające obecność polimorfizmu w obrębie genu *GSTP1* i jego ewentualny związek z zastosowanym leczeniem u pacjentów z NSCLC.

Podobnie niejednoznaczne wyniki otrzymano w przypadku analizy polimorfizmu genów enzymów detoksykacyjnych - dehydrogenazy NAD(P)H i mieloperoksydazy (MPO). W badaniach uwzględniono stopień ryzyka zachorowania na NSCLC oraz skuteczność zastosowanej w terapii CDDP. Potencjalne zastosowanie w praktyce tego typu analiz wymaga jednak dalszych, szerzej zakrojonych badań [1,86].

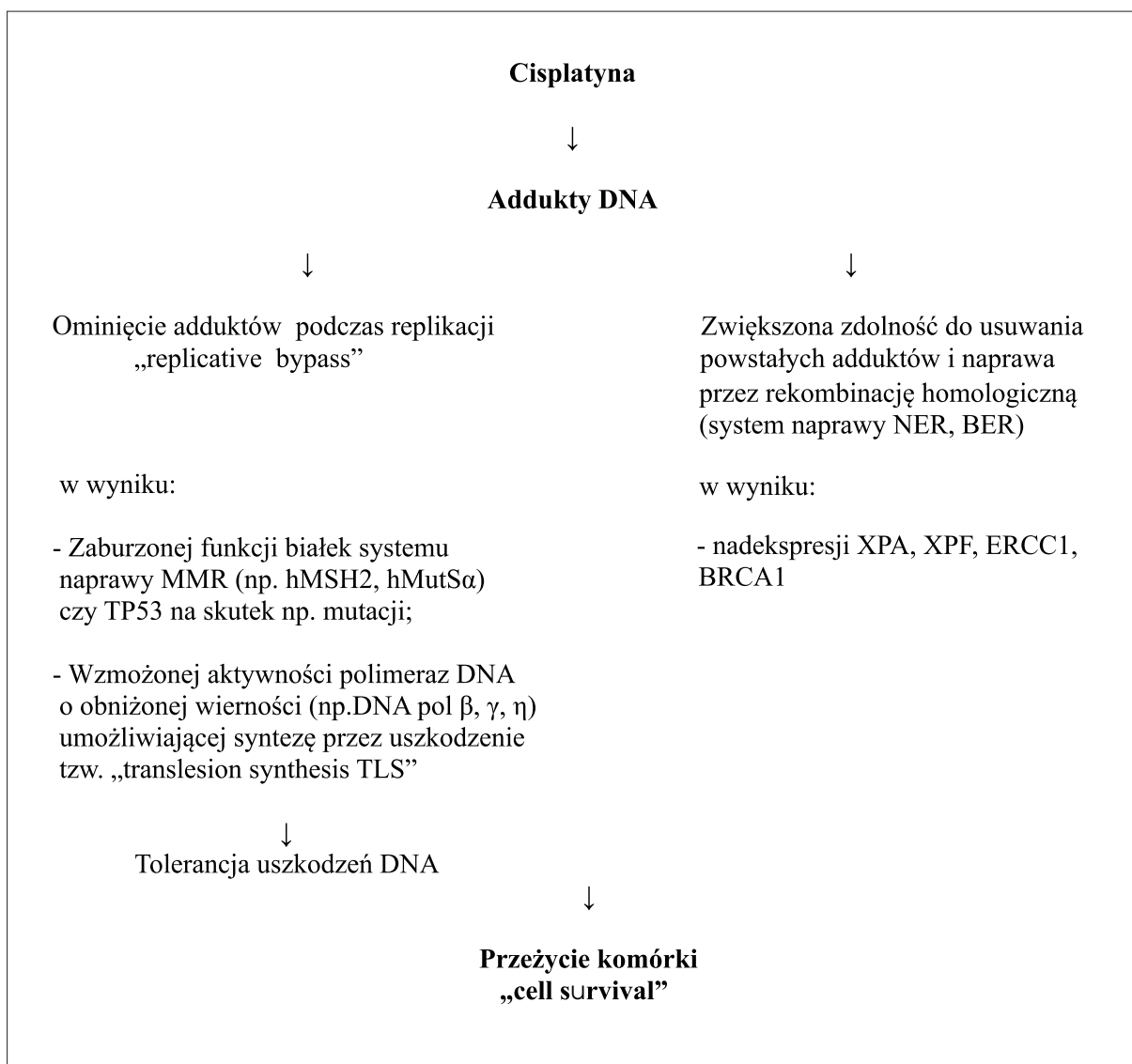
NAPRAWA DNA USZKODZONEGO PRZEZ CDDP W KOMÓRKACH NOWOTWOROWYCH

Stabilność sekwencji nukleotydowych zapewnia wiele systemów naprawczych. Jednym z najważniejszych jest NER, w którym są zaangażowane m.in. białka z grupy ERCC. System ten dzięki kompleksowi RAD23B/XPC rozpoznaje addukt Pt-DNA, sprowadzając w jego pobliżu wielobiałkowy kompleks czynnika transkrypcyjnego TFIIH. Zawiera on dwie helikazy - ERCC3(XPB) i ERCC2(XPD), które rozplatają DNA w pobliżu adduktu. Po przyłączeniu XPA i RPA, kompleks jest stabilny i dzięki aktywacji białek ERCC5(XPG) oraz ERCC1 i ERCC4 (XPF) dochodzi do wycięcia kilkunastu nukleotydów sąsiadujących po obu stronach łącznie z adduktem Pt-DNA. Po resyntezie i ligacji cząsteczka DNA zostaje odbudowana. Zdolność komórki nowotworowej do przeprowadzenia procesu naprawy adduktów w prawidłowy sposób, może odgrywać znaczącą rolę w rozwoju oporności i zmianie wrażliwości na CDDP u leczonych pacjentów.

W liniach komórkowych NSCLC zaobserwowano w różnym stopniu podwyższoną aktywność systemu NER, co było związane z rozwojem lekooporności w stosunku do stosowanych chemioterapeutyków [90] (ryc.2).

Podjęto więc próby oceny aktywności systemów naprawy uszkodzonego DNA oraz ich wpływu na skuteczność stosowanej w chemioterapii CDDP u pacjentów z NSCLC.

U pacjentów leczonych CDDP z powodu NSCLC analizowano SNP Ala249Val, (rs1805329) dla genu *RAD23B*. Okazało się, że podwójna kopia tego wariantu, była związana z dłuższym czasem przeżycia [46,86]. Tego spostrzeżenia nie potwierdziły jednak kolejne badania, przeprowadzone w większej grupie chorych, obejmującej zarówno pacjentów z NSCLC, jak i SCLC we wszystkich stadiach klinicznego zaawansowania choroby. Nie wykazano związku między obecnością czterech wariantów w genie *XPC* - SNP Gln940Lys -(rs2228001), (rs2228000), (rs3731062) oraz in-



Ryc. 2. Losy adduktów cisplatyny w komórkach nowotworowych opornych na cisplatynę

sercji/delecji w 9 intronie, znanej jako XPC-PAT, a przeżyciem, w odpowiedzi na terapię CDDP u pacjentów z NSCLC [46,50,86]. Podobnie było w przypadku badania polimorfizmu pojedynczych nukleotydów dla genu *XPB* oraz ich związku z odpowiedzią na zastosowaną w leczeniu CDDP. W obszernych badaniach u pacjentów z NSCLC w zaawansowanym stadium klinicznym, nie wykazano związku między czasem przeżycia, czasem pojawienia się wznowy, czy odpowiedzią kliniczną na zastosowany w terapii chemioterapeutyk, a obecnością dwóch wariantów SNP Asp312Asn, (rs1799793) oraz SNP Lys751Gln, (rs13181) dla genu *XPB* [12,24,50,86]. Jednak obecność dwóch alleli Asn312 oraz obecność obu wariantów SNP Asn312 i Gln751 jednocześnie, u pacjentów z zaawansowanym NSCLC, była związana z bardziej agresywnym przebiegiem procesu nowotworowego, krótszym czasem przeżycia oraz znacznie gorszym rokowaniem w odpowiedzi na zastosowaną w terapii CDDP [6,11,25,66,92].

Przeanalizowano również wiele wariantów polimorficznych dla genu *ERCC5* (*XPG*). Zaobserwowano krótszy czas przeżycia chorych z NSCLC i SCLC we wszystkich stopniach zaawansowania klinicznego, mających SNP His-1104Asp, (rs17655) [50], w przeciwieństwie do pacjentów, z zaawansowanym NSCLC leczonych CDDP z wariantem SNP His46His; (rs 1047768) [78].

W badaniach systemu NER wiele uwagi poświęcono wariantom polimorficznym genu *ERCC1*. Opisano dwa SNP genu *ERCC1* – pierwszy w regionie 3'-UTR *ERCC1*: 8092C/A; (rs 3212986), drugi w kodonie 118: Asn118Asn lub 118 T/C; (rs 11615). Oba polimorfizmy są odpowiedzialne za zmniejszoną intensywność poziomu translacji genu *ERCC1* i obniżoną ilość białka *ERCC1* w jądrze komórkowym. Stwierdzono, że obecność przynajmniej jednego z nich – (rs3212986) była związana z dłuższym przeżyciem w grupie 229 pacjentów z zaawansowanym NSCLC po za-

stosowaniu CDDP [86]. W piśmiennictwie znaleźć można też zupełnie odmienne spostrzeżenia i wyniki. W jednym z badań, obecność wariantu 8092C/A (rs 3212986) była związana ze skróconym czasem przeżycia i/lub łączyła się ze znacząco zwiększonym toksycznym działaniem stosowanej w terapii CDDP (powikłania neurologiczne i hematologiczne) [77]. W dwóch dużych badaniach klinicznych obecność wariantu polimorficznego 118C/C w kodonie 118 genu *ERCC1*, wiązała się z dłuższym okresem przeżycia pacjentów z zaawansowanym stopniem klinicznym (IIIB i IV) NSCLC leczonych CDDP, w przeciwieństwie do wariantu 118 T/C (rs 11615) genu *ERCC1* [36,67,77], chociaż istnieją również przeciwstawne dane [15].

Analiza polimorfizmu kolejnych genów systemu naprawy NER, tj. *ERCC4* (*XPF*) i *ERCC6*, nie wykazała istotnego wpływu ich obecności na rokowanie kliniczne u pacjentów z NSCLC [50,86].

W systemie NER, głównymi enzymami odpowiedzialnymi za resyntezę DNA, w miejscach po usuniętych adduktach CDDP, są DNA polimerazy - δ i ϵ , produkty genów *POLD* i *POLE*. Nie wykazano żadnego związku z analizowanych wariantów dla genu *POLD* z czynnikami prognostycznymi dla pacjentów z NSCLC leczonych CDDP. Natomiast obecność wariantu A252V (rs5744751) dla genu *POLE* współistniała ze znacznie skróconym czasem przeżycia pacjentów. Dane te jednak dotyczą bardzo małej liczbie grupy badanej, stąd też wymagają dalszej, wnikliwej analizy [50,86].

W grupie 456 pacjentów, otrzymujących CDDP z powodu raka płuca (NSCLC i SCLC), analizowano polimorfizmy wielu genów zaangażowanych w procesy naprawy DNA. Na uwagę zasługują szczególnie dwa - biorący udział w homologicznej rekombinacji supresorowy gen *BRCA2* oraz związany z nadwrażliwością na czynniki uszkadzające DNA gen *FANCE*. Analiza dwóch SNP: *BRCA2* R2034C (rs1799954) i *FANCE* A502T (rs9462088) wykazała, że oba były związane ze znacznie wydłużonym czasem przeżycia u leczonych pacjentów [50].

Biorąc pod uwagę powyższe badania nasuwa się wniosek, że o ile pojedyncze warianty polimorficzne genów zaangażowanych w NER nie mają lub wykazują niewielki związek z ogólnym rokowaniem pacjentów z NSCLC leczonych CDDP, to obecność kilku z nich jednocześnie może być skorelowana z przebiegiem klinicznym choroby i rezultatem zastosowanej chemioterapii. W zaawansowanych postaciach klinicznych NSCLC - obecność mniej niż dwóch wariantów polimorficznych genów systemu NER istotnie była związana z 2,5-krotnym wydłużeniem średniego czasu przeżycia pacjentów w porównaniu do chorych posiadających pięć lub więcej odmian polimorficznych genów [86].

Pojawiły się też sugestie, że zmiany ekspresji białka *ERCC1*, mogą być cenną wskazówką, pomagającą w kwalifikacji pacjentów do stosowania chemioterapii opartej na CDDP. Stwierdzono dłuższy czas przeżycia chorych, u których guzy nowotworowe nie wykazywały obecności

białka *ERCC1* [17,20,47,55,56,72]. Podobny związek między obniżoną ekspresją mRNA dla genu *ERCC1* i czasem przeżycia zaobserwowano u pacjentów leczonych CDDP i gemcytabiną [47,56].

Zaskakujących spostrzeżeń dostarczył International Adjuvant Lung Cancer Trial (IALT). Okazało się, iż zdecydowanie dłuższe przeżycie odnotowano u pacjentów, u których poziom ekspresji białka *ERCC1* był bardzo wysoki [56]. Wobec tak różnorodnych doniesień, trudno jest jednoznacznie określić, czy analiza ekspresji białka *ERCC1* w przypadku NSCLC może dostarczać istotnych, prognostycznych informacji przed podjęciem decyzji o terapii CDDP. Konieczne wydają się zakrojone na szeroką skalę badania, obejmujące duże, w miarę jednorodnie grupy pacjentów, oparte na wystandaryzowanych analizach i metodach badawczych.

OCENA RYZYKA POJAWIENIA SIĘ RAKA PŁUCA A POLIMORFIZM GENETYCZNY

W piśmiennictwie jest też wiele analiz obejmujących badania nad polimorfizmem genów i ich związkiem z ryzykiem pojawienia się raka płuca, które nie uwzględniają typu i sposobu leczenia. Ciekawe wydają się spostrzeżenia dotyczące białek enzymatycznych zaangażowanych w drugi spośród systemów naprawy DNA - BER. Najwięcej uwagi poświęcono białku platformowemu *XRCC1*, rekrutowanemu przez glikozydazy DNA, koordynującemu poszczególne etapy BER. Przeanalizowano 4 polimorfizmy dla genu tego białka - *XRCC1* Arg194Trp, *XRCC1* Trp194Trp, *XRCC1* Arg280His i *XRCC1* Arg399Gln w trzech różnych grupach pacjentów. Skorelowano je jedynie z ogólnym ryzykiem występowania raka płuca oraz paleniem tytoniu, bez uwzględnienia innych czynników ryzyka czy sposobu leczenia. Obszerna analiza przeprowadzona w sześciu krajach Europy Wschodniej wykazała, że genotyp *XRCC1*Arg194Trp jest związany z małym ryzykiem pojawienia się raka płuca [82]. Badanie, obejmujące 109 pacjentów z rozpoznany rakiem płuca w populacji chińskiej, wskazało na zwiększone ryzyko pojawienia się tego nowotworu dla genotypu *XRCC1* Trp194Trp [16], natomiast analiza przeprowadzona w Skandynawii nie wykazała korelacji między polimorfizmami *XRCC1* Arg289His i *XRCC1* Arg399Gln, a ryzykiem pojawienia się raka płuca [35]. W każdym z przeprowadzonych badań uzyskano odmienne rezultaty. W związku z tym wydaje się konieczne uwzględnienie kolejnych dodatkowych parametrów w celu określenia związku polimorfizmów a przebiegiem choroby. Warto odnotowania są również spostrzeżenia opisane w badaniu polskiej populacji zamieszkującej Górny Śląsk. W analizie obejmującej 162 pacjentów z NSCLC wykazano m.in., że obecność genotypu *XRCC1* Gln399Gln była związana z niekorzystnym rokowaniem u pacjentów w starszym wieku, u których stwierdzono obecność gruczolakoraka w bardziej zaawansowanym stadium klinicznym II/IIIA [11].

Zwiększone ryzyko pojawienia się raka płuca odnotowano też w badaniu polimorfizmu dla genu *XPA*, którego pro-

dukt jest zaangażowany w system naprawy NER. Okazało się, że wariant 5-UTR genu *XPA*: -4G/A (rs1800975) jest szczególnie istotny u palaczy, w związku z uszkodzeniem systemu naprawy NER przez dym tytoniowy. Istnieją przypuszczenia, że ten rodzaj polimorfizmu odgrywa większą rolę w naprawie uszkodzeń DNA wywołanych przez dym tytoniowy niż w usuwanie adduktów Pt-DNA, powstałych na skutek „terapeutycznego” działania CDDP. W dwóch badaniach obecność tego polimorfizmu pozostawała bez istotnego wpływu na czas przeżycia pacjentów [46,86]. Warto jednak zwrócić uwagę na badania obejmujące polską populację, w których analizie poddano pacjentów z nieoperacyjnym rakiem płuca (90% przypadków III lub IV stopień klinicznego zaawansowania choroby), leczonych radio- i chemioterapią opartą na CDDP. Analiza polimorfizmu dla genu *XPA* wykazała, że obecność genotypu *XPA* -4 GA/AA była związana z gorszym rokowaniem klinicznym - szybsza progresja choroby i większe ryzyko śmierci, być może na skutek zupełnej utraty zdolności naprawy ze strony systemów naprawczych komórki zmian powstałych w odpowiedzi na zastosowane u pacjentów leczenie [10].

Cenne wydają się badania przeprowadzone na polskiej populacji dotyczące indukowanych dymem tytoniowym nowotworów, w tym raka płuca, uwzględniające opublikowane przez GWAS (Genome-Wide Association Study) typowe loci genomowe związane ze zwiększonym ryzykiem pojawienia się choroby. Badanie to potwierdziło związek wariantów polimorficznych umiejscowionych na chromosomie 15q25.1 (rs16969968 i rs8034191) i na chromosomie 5p15 (rs402710) z ryzykiem wystąpienia raka płuca w populacji polskiej [38].

Analizując problem ryzyka pojawienia się raka płuca należy zwrócić uwagę na badania dotyczące polimorfizmu genów detoksykacyjnych oraz na ich związek z paleniem tytoniu. Jako potencjalne genetyczne modulatory predyspozycji do występowania raka płuca, w wielu badaniach pojawiają się białka i enzymy uczestniczące w I i II fazie detoksykacji, zaangażowane w procesy przemian egzogennych karcynogenów (np. z dymu tytoniowego) oraz ich metabolitów, a także białka enzymatyczne odgrywające główną rolę w metabolizmie leków. Dostępne są obszerne analizy dotyczące różnych wariantów polimorficznych dla genów układu cytochromu P450 (*CYP1A1*, *CYP2E1*, *CYP2D6*, *CYP1B1*) oraz dla genów enzymów II fazy np. transferazy S glutationowej – *GSTM1*, *GSTP1*, *GSTT1* czy oksydoreduktazy chininowej *NADPH(NQO1)* i N-acetylotransferazy 2 (*NAT2*). Dotychczasowe rezultaty badań nie dają jednoznacznej odpowiedzi. Być może wynika to z heterogenności badanych populacji (populacja Europy Środkowej i Wschodniej, populacja Azji Południowo-Wschodniej czy Ameryki Północnej) lub też z wyboru analizowanych różnorodnych wariantów polimorficznych dla poszczególnych genów. Warto jednak zwrócić uwagę na kilka interesujących spostrzeżeń. Ciekawa wydaje się praca analizująca warianty polimorficzne dla 4 genów – *CYP1A1*, *CYP2E1*, *CYP2D6* i *GSTM1* u pacjentów z NSCLC, mieszkańców Chin, w której podjęto próbę oceny ryzyka pojawienia się nowo-

tworu i skuteczności zastosowanego leczenia. Polimorfizmy *GSTM1* i *CYP1A1* 264T/C wykazały istotny związek z zastosowanym leczeniem. U palaczy z uszkodzonym przez delecję genem *GSTM1* (*GSTM1null*) stwierdzono około 5 razy większe ryzyko rozwoju raka płuca oraz - co warto podkreślić - lepszą odpowiedź kliniczną na zastosowaną w leczeniu CDDP, w porównaniu z pacjentami z prawidłowym genem *GSTM1*. Pacjenci z wariantem TT *CYP1A1* okazali się bardziej wrażliwi na chemioterapię z zastosowaniem preparatów innych niż CDDP i jej pochodne, w porównaniu z nosicielami wariantów TC i CC *CYP1A1*. Żaden z powyższych polimorfizmów nie miał istotnego wpływu na ogólne przeżycie pacjentów [44]. Dwa warianty polimorficzne genu *CYP1A1* -(MspI T/T v T/C, C/C) i Ile462Val (Ile/Ile v. Ile/Val, Val/ Val) oraz polimorfizm genu *GSTM1* były przedmiotem badań u niepalących przedstawicieli rasy kaukaskiej zamieszkującej różne kraje Europy, u których wykryto raka płuca. Okazało się, że wariant *CYP1A1* Ile462Val wiązał się ze zwiększonym ryzykiem pojawienia się raka płuca (gruczolakoraka). Wzrost ryzyka był wyraźnie zaznaczony u pacjentów, u których jednocześnie stwierdzono brak prawidłowo funkcjonującego genu *GSTM1* (genotyp *GSTM1 null*) [34]. Podobnych spostrzeżeń dostarczyły badania przeprowadzone w Australii [42], choć wśród wielu doniesień można też znaleźć i takie, w których nie stwierdzono istotnego związku między wariantami polimorficznymi dla genów detoksykacyjnych a predyspozycją do pojawienia się nowotworu [18,19,75,85].

Podobnie niejednoznacznych, dość zróżnicowanych wyników badań dostarczyły analizy polimorfizmów dla genu *CYP1B1*. Dwa warianty dla genu *CYP1B1* – Ala119Ser i Leu432Val, skojarzone z „nieaktywnym” wariantem genu *GSTM1*- (*GSTM1null*) istotnie wpływały na wzrost ryzyka pojawienia się raka płuca, zwłaszcza u pacjentów niepalących tytoniu, narażonych jedynie na dym tytoniowy jako czynnik środowiskowy (>20 lat ekspozycji), choć można znaleźć też doniesienia niepotwierdzające tego związku [69,75,83,84].

Dostępne są obszerne analizy opisujące warianty polimorficzne dla genu *CYP2D6* 188T/C oraz ich związek z ryzykiem pojawienia się raka płuca przeprowadzone na populacji zamieszkującej Azję Południowo-Wschodnią (Chiny, Japonia). Istotny wzrost ryzyka pojawienia się nowotworu zaobserwowano w przypadku obecności wariantów genotypów non-TT (CC i CT) dla genu *CYP2D6* 188T/C [32,43,91].

Interesujących spostrzeżeń dostarczyła praca analizująca warianty polimorficzne genów dla różnych prozapalnych cytokin i ich receptorów u kobiet (przedstawicielki rasy kaukaskiej i Afroamerykanki), uwzględniająca główne czynniki ryzyka pojawienia się NSCLC: palenie tytoniu i przewlekłe stany zapalne tkanki płucnej. W badanej grupie palących Afroamerykanek, istotnie zwiększone ryzyko pojawienia się NSCLC wykazano dla SNPs dla genów *IL6*, *IL7R*, *IL15*, *IL10* i *TNF*, a u przedstawicielek rasy kaukaskiej w przypadku SNPs dla genów *IL1A*, *IL7R* i *IL10*. U pacjentek cierpiących na przewlekły obturacyjny nieżyt oskrzeli przeprowadzona analiza polimorfizmów nie była już tak

jednoznaczna, stąd też pojawiła się konieczność przeprowadzenia dodatkowych badań [81].

Warto też zwrócić uwagę na wyniki przedstawione w badaniu analizującym obecność ponad 300 000 SNPs u pacjentów z zaawansowanym NSCLC otrzymujących jedynie CDDP i jej pochodne lub w skojarzeniu z radioterapią. Po raz pierwszy wykazano, że pacjenci, u których stwierdzono wariant polimorficzny dla genu receptora chemokiny 1-*CMKLR1* (rs1878022) wykazywali znacznie mniejszą wrażliwość na stosowaną w leczeniu CDDP, co klinicznie objawiało się istotnie skróconym czasem przeżycia [87]. Interesujące wydają się próby poszukiwania tzw. genów ryzyka, predysponujących do rozwoju raka płuca oraz skorelowanie ich obecności w genomie pacjentów z chorobą nowotworową, z rodzajem stosowanej terapii, jej skutecznością czy wpływem na przeżycie chorych. Dostępne są już pierwsze doniesienia, będące próbą zbadania związku, jaki istnieje między poziomem ekspresji 16 genów (*ERBB3*, *LCK*, *DUSP6*, *STST1*, *MMD*, *CPEB4*, *RNF4*, *STAT2*, *NF1*, *FRAP1*, *DLG2*, *IRF4*, *ANXA5*, *HMMR*, *HGF*, *ZNF264*), a przeżyciem u 125 pacjentów z NSCLC w różnych stopniach klinicznego zaawansowania choroby. Ostatecznie wyselekcjonowano 5 genów z grupy wysokiego ryzyka: *DUSP6* (dual-specificity phosphatase 6); *MMD* (monocyte-to-macrophage differentiation-associated protein), *STAT1* (signal transducer and activator of transcription 1), *ERBB3* (v-erb-b2 avian erythroblastic leukemia viral oncogene homolog 3) i *LCK* (lymphocyte-specific protein tyrosine kinase), których ekspresja była znacząco skorelowana z czasem przeżycia pacjentów. Ich podwyższona ekspresja była wskazaniem do zastosowania terapii CDDP [13,30,31].

PODSUMOWANIE

Czas przeżycia u pacjentów z rozpoznany rakiem płuca jest stosunkowo krótki, nawet we wczesnych stopniach klinicznego zaawansowania choroby. Identyfikacja molekularnych czynników prognostycznych, obecnych już we wczesnych stadiach procesu nowotworowego może się okazać bardzo pomocna do oszacowania ryzyka czy ustalenia strategii postępowania leczniczego. Być może uda się wyodrębnić i zaszeregować pacjentów do grup o mniejszym bądź większym ryzyku, z mniej lub bardziej agresywnym przebiegiem procesu nowotworowego, dla których przeżycie i rokowania w dużej mierze zależą od zastosowania wspomagającej chemioterapii.

Sprawdzanie genotypów materiałów pochodzących z guzów nowotworowych przed podjęciem terapii jest trudne, często wręcz niemożliwe, albo ze względu na inwazyjność zmiany, albo ze względu na ogromną heterogenność masy guza. Badanie genomowego DNA pacjenta - genotypowanie - np. z komórek krwi obwodowej jest prostsze i może być bardzo przydatne, jeśli informacje w nim zawarte podniosłyby skuteczność stosowanej chemioterapii. Ogromne nadzieje wiąże się z badaniami polimorfizmów pojedynczych nukleotydów przeprowadzanymi na licznych populacjach pacjentów znane jako GWAS - Genome-Wide Association Studies, które pozwolą na wyodrębnienie wielu nieznanych jeszcze genetycznych czynników ryzyka np. dla raka płuca czy innych nowotworów oraz będą cenną wskazówką w wytyczeniu właściwego postępowania terapeutycznego [14].

PIŚMIENNICTWO

- [1] Austin G.E., Lam L., Zaki S.R., Chan W.C., Hodge T., Hou J., Swan D., Zhang W., Racine M., Whitsett C. i wsp.: Sequence comparison of putative regulatory DNA of the 5' flanking region of the myeloperoxidase gene in normal and leukemic bone marrow cells. *Leukemia*, 1993; 7: 1445-1450
- [2] Basu A., Krishnamurthy S.: Cellular responses to Cisplatin-induced DNA damage. *J. Nucleic Acids*, 2010; 2010: 201367
- [3] Bernal S.D., Speak J.A., Boeheim K., Dreyfuss A.I., Wright J.E., Teicher B.A., Rosowsky A., Tsao S.W., Wong Y.C.: Reduced membrane protein associated with resistance of human squamous carcinoma cells to methotrexate and cis-platinum. *Mol. Cell. Biochem.*, 1990; 95: 61-70
- [4] Binks S.P., Dobrota M.: Kinetics and mechanism of uptake of platinum-based pharmaceuticals by the rat small intestine. *Biochem. Pharmacol.*, 1990; 40: 1329-1336
- [5] Booton R., Ward T., Heighway J., Ashcroft L., Morris J., Thatcher N.: Glutathione-S-transferase P1 isoenzyme polymorphisms, platinum-based chemotherapy, and non-small cell lung cancer. *J. Thorac. Oncol.*, 2006; 1: 679-683
- [6] Booton R., Ward T., Heighway J., Taylor P., Power F., Ashcroft L., Morris J., Thatcher N.: Xeroderma pigmentosum group D haplotype predicts for response, survival, and toxicity after platinum-based chemotherapy in advanced nonsmall cell lung cancer. *Cancer*, 2006; 106: 2421-2427
- [7] Borst P., Jonkers J., Rottenberg S.: What makes tumors multidrug resistant? *Cell Cycle*, 2007; 6: 2782-2787
- [8] Borst P., Rottenberg S., Jonkers J.: How do real tumors become resistant to cisplatin? *Cell Cycle*, 2008; 7: 1353-1359
- [9] Brozovic A., Ambriović-Ristov A., Osmak M.: The relationship between cisplatin-induced reactive oxygen species, glutathione, and BCL-2 and resistance to cisplatin. *Crit. Rev. Toxicol.*, 2010; 40: 347-359
- [10] Butkiewicz D., Drosik A., Suwiński R., Krześniak M., Rusin M., Kosarewicz A., Rachtan J., Matuszczyk I., Gawkowska-Suwińska M.: Influence of DNA repair gene polymorphisms on prognosis in inoperable non-small cell lung cancer patients treated with radiotherapy and platinum-based chemotherapy. *Int. J. Cancer*, 2012; 131: E1100-E1108
- [11] Butkiewicz D., Rusin M., Sikora B., Lach A., Chorąży M.: An association between DNA repair gene polymorphisms and survival in patients with resected non-small cell lung cancer. *Mol. Biol. Rep.*, 2011; 38: 5231-5241
- [12] Camps C., Sarries C., Roig B., Sanchez J.J., Queralt C., Sancho E., Martinez N., Tarón M., Rosell R.: Assessment of nucleotide excision repair XPD polymorphisms in the peripheral blood of gemcitabine/cisplatin-treated advanced non-small-cell lung cancer patients. *Clin. Lung Cancer*, 2003; 4: 237-241
- [13] Chen H.Y., Yu S.L., Chen C.H., Chang G.C., Chen C.Y., Yuan A., Cheng C.L., Wang C.H., Terng H.J., Kao S.F., Chan W.K., Li H.N., Liu

- C.C., Singh S., Chen W.J., Chen J.J., Yang P.C.: A five-gene signature and clinical outcome in non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.*, 2007; 356: 11-20
- [14] Chen H.Y., Yu S.L., Li K.C., Yang P.C.: Biomarkers and transcriptome profiling of lung cancer. *Respirology*, 2012; 17: 620-626
- [15] Chen S., Huo X., Lin Y., Ban H., Lin Y., Li W., Zhang B., Au W.W., Xu X.: Association of MDR1 and ERCC1 polymorphisms with response and toxicity to cisplatin-based chemotherapy in non-small-cell lung cancer patients. *Int. J. Hyg. Environ. Health*, 2010; 213: 140-145
- [16] Chen S., Tang D., Xue K., Xu L., Ma G., Hsu Y., Cho S.S.: DNA repair gene XRCC1 and XPD polymorphisms and risk of lung cancer in a Chinese population. *Carcinogenesis*, 2002; 23: 1321-1325
- [17] Cobo M., Isla D., Massuti B., Montes A., Sanchez J.M., Provencio M., Viñolas N., Paz-Ares L., Lopez-Vivanco G., Muñoz M.A., Felip E., Alberola V., Camps C., Domine M., Sanchez J.J., Sanchez-Ronco M., Danenberg K., Taron M., Gandara D., Rosell R.: Customizing cisplatin based on quantitative excision repair cross-complementing 1 mRNA expression: a phase III trial in non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.*, 2007; 25: 2747-2754
- [18] Cote M.L., Kardia S.L., Wenzlaff A.S., Land S.J., Schwartz A.G.: Combinations of glutathione S-transferase genotypes and risk of early-onset lung cancer in Caucasians and African Americans: a population-based study. *Carcinogenesis*, 2005; 26: 811-819
- [19] Cote M.L., Wenzlaff A.S., Bock C.H., Land S.J., Santer S.K., Schwartz D.R., Schwartz A.G.: Combinations of cytochrome P-450 genotypes and risk of early-onset lung cancer in Caucasians and African Americans: a population-based study. *Lung Cancer*, 2007; 55: 255-262
- [20] Cummings M., Higginbottom K., McGurk C.J., Wong O.G., Köberle B., Oliver R.T., Masters J.R.: XPA versus ERCC1 as chemosensitising agents to cisplatin and mitomycin C in prostate cancer cells: role of ERCC1 in homologous recombination repair. *Biochem. Pharmacol.*, 2006; 72: 166-175
- [21] Danesi R., Pasqualetti G., Giovannetti E., Crea F., Altavilla G., Del Tacca M., Rosell R.: Pharmacogenomics in non-small-cell lung cancer chemotherapy. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 2009; 61: 408-417
- [22] Eastman A.: Cross-linking of glutathione to DNA by cancer chemotherapeutic platinum coordination complexes. *Chem. Biol. Interact.*, 1987; 61: 241-248
- [23] Gately D.P., Howell S.B.: Cellular accumulation of the anticancer agent cisplatin: a review. *Br. J. Cancer*, 1993; 67: 1171-1176
- [24] Giachino D.F., Ghio P., Regazzoni S., Mandrile G., Novello S., Selvaggi G., Gregori D., DeMarchi M., Scagliotti G.V.: Prospective assessment of XPD Lys751Gln and XRCC1 Arg399Gln single nucleotide polymorphisms in lung cancer. *Clin. Cancer Res.*, 2007; 13: 2876-2881
- [25] Gurubhagavatula S., Liu G., Park S., Zhou W., Su L., Wain J.C., Lynch T.J., Neuberger D.S., Christiani D.C.: XPD and XRCC1 genetic polymorphisms are prognostic factors in advanced non-small-cell lung cancer patients treated with platinum chemotherapy. *J. Clin. Oncol.*, 2004; 22: 2594-2601
- [26] Han J.Y., Lim H.S., Yoo Y.K., Shin E.S., Park Y.H., Lee S.Y., Lee J.E., Lee D.H., Kim H.T., Lee J.S.: Associations of ABCB1, ABCC2, and ABCG2 polymorphisms with irinotecan-pharmacokinetics and clinical outcome in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Cancer*, 2007; 110: 138-147
- [27] Hildebrandt M.A., Gu J., Wu X.: Pharmacogenomics of platinum-based chemotherapy in NSCLC. *Expert Opin. Drug. Metab. Toxicol.*, 2009; 5: 745-755
- [28] Ho R.H., Kim R.B.: Transporters and drug therapy: implications for drug disposition and disease. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 2005; 78: 260-277
- [29] Holzer A.K., Manorek G.H., Howell S.B.: Contribution of the major copper influx transporter CTR1 to the cellular accumulation of cisplatin, carboplatin, and oxaliplatin. *Mol. Pharmacol.*, 2006; 70: 1390-1394
- [30] Hsu Y.C., Yuan S., Chen H.Y., Yu S.L., Liu C.H., Hsu P.Y., Wu G., Lin C.H., Chang G.C., Li K.C., Yang P.C.: A four-gene signature from NCI-60 cell line for survival prediction in non-small cell lung cancer. *Clin. Cancer Res.*, 2009; 15: 7309-7315
- [31] Huang Y.T., Heist R.S., Chiriac L.R., Lin X., Skaug V., Zienoldiny S., Haugen A., Wu M.C., Wang Z., Su L., Asomaning K., Christiani D.C.: Genome-wide analysis of survival in early-stage non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.*, 2009; 27: 2660-2667
- [32] Huang Y., Liu X., Kuang X., Liao D.: CYP2D6 T188C variant is associated with lung cancer risk in the Chinese population. *Tumour Biol.*, 2013; 34: 2189-2193
- [33] Huang Y., Sadée W.: Membrane transporters and channels in chemoresistance and -sensitivity of tumor cells. *Cancer Lett.*, 2006; 239: 168-182
- [34] Hung R.J., Boffetta P., Brockmüller J., Butkiewicz D., Cascorbi I., Clapper M.L., Garte S., Haugen A., Hirvonen A., Anttila S., Kalina I., Le Marchand L., London S.J., Rannug A., Romkes M., Salagovic J., Schoket B., Gaspari L., Taioli E.: CYP1A1 and GSTM1 genetic polymorphisms and lung cancer risk in Caucasian non-smokers: a pooled analysis. *Carcinogenesis*, 2003; 24: 875-882
- [35] Hung R.J., Brennan P., Canzian F., Szeszenia-Dabrowska N., Zaridze D., Lissowska J., Rudnai P., Fabianova E., Mates D., Foretova L., Janout V., Bencko V., Chabrier A., Borel S., Hall J., Boffetta P.: Large-scale investigation of base excision repair genetic polymorphisms and lung cancer risk in a multicenter study. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2005; 97: 567-576
- [36] Isla D., Sarries C., Rosell R., Alonso G., Domine M., Taron M., Lopez-Vivanco G., Camps C., Botia M., Nunez L., Sanchez-Ronco M., Sanchez J.J., Lopez-Brea M., Barneto I., Paredes A., Medina B., Artal A., Lianes P.: Single nucleotide polymorphisms and outcome in docetaxel-cisplatin-treated advanced non-small-cell lung cancer. *Ann. Oncol.*, 2004; 15: 1194-1203
- [37] Jassem J., Biernat W., Drosik K., Dziadziuszko R., Kordek R., Kozłowski J., Kowalski D.M., Krzakowski M., Nikliński J., Olszewski W., Orłowski T., Ramlau R., Roszkowski-Śliż K., Rzyman W.: Uaktualnione zalecenia dotyczące systemowego leczenia niedrobnonokowego raka płuca i złośliwego międzybłoniaka płucnej. *Pneumonol. Alergol. Pol.*, 2010; 78: 418-431
- [38] Jaworowska E., Trubicka J., Lener M.R., Masojć B., Złowocka-Perłowska E., McKay J.D., Renard H., Oszutowska D., Wokolorczyk D., Lubiński J., Grodzki T., Serwatowski P., Nej-Wołosia K., Tołoczko-Grabarek A., Sikorski A., Słojewski M., Jakubowska A., Cybulski C., Lubiński J., Scott R.J.: Smoking related cancers and loci at chromosomes 15q25, 5p15, 6p22.1 and 6p21.33 in the Polish population. *PLoS One*, 2011; 6: e25057
- [39] Kartalou M., Essigmann J.M.: Mechanisms of resistance to cisplatin. *Mutat. Res.*, 2001; 478: 23-43
- [40] Kartalou M., Essigmann J.M.: Recognition of cisplatin adducts by cellular proteins. *Mutat. Res.*, 2001; 478: 1-21
- [41] Kelley S.L., Basu A., Teicher B.A., Hacker M.P., Hamer D.H., Lazo J.S.: Overexpression of metallothionein confers resistance to anti-cancer drugs. *Science*, 1988; 241: 1813-1815
- [42] Larsen J.E., Colosimo M.L., Yang I.A., Bowman R., Zimmerman P.V., Fong K.M.: CYP1A1 Ile462Val and MPO G-463A interact to increase risk of adenocarcinoma but not squamous cell carcinoma of the lung. *Carcinogenesis*, 2006; 27: 525-532
- [43] Lee K.M., Kang D., Clapper M.L., Ingelman-Sundberg M., Ono-Kihara M., Kiyohara C., Min S., Lan Q., Le Marchand L., Lin P., Lung M.L., Pinarbasi H., Pisani P., Srivatanakul P., Seow A., Sugimura H., Tokudome S., Yokota J., Taioli E.: CYP1A1, GSTM1, and GSTT1 polymorphisms, smoking, and lung cancer risk in a pooled analysis among Asian populations. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2008; 17: 1120-1126
- [44] Li W., Yue W., Zhang L., Zhao X., Ma L., Yang X., Zhang C., Wang Y., Gu M.: Polymorphisms in GSTM1, CYP1A1, CYP2E1, and CYP2D6

are associated with susceptibility and chemotherapy response in non-small-cell lung cancer patients. *Lung*, 2012; 190: 91-98

[45] Liedert B., Materna V., Schadendorf D., Thomale J., Lage H.: Overexpression of cMOAT (MRP2/ABCC2) is associated with decreased formation of platinum-DNA adducts and decreased G₂-arrest in melanoma cells resistant to cisplatin. *J. Invest. Dermatol.*, 2003; 121: 172-176

[46] Lin J., Swan G.E., Shields P.G., Benowitz N.L., Gu J., Amos C.I., de Andrade M., Spitz M.R., Wu X.: Mutagen sensitivity and genetic variants in nucleotide excision repair pathway: genotype-phenotype correlation. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2007; 16: 2065-2071

[47] Lord R.V., Brabender J., Gandara D., Alberola V., Camps C., Domine M., Cardenal F., Sánchez J.M., Gumerlock P.H., Tarón M., Sánchez J.J., Danenberg K.D., Danenberg P.V., Rosell R.: Low ERCC1 expression correlates with prolonged survival after cisplatin plus gemcitabine chemotherapy in non-small cell lung cancer. *Clin. Cancer Res.*, 2002; 8: 2286-2291

[48] Lu C., Spitz M.R., Zhao H., Dong Q., Truong M., Chang J.Y., Blumenschein G.R. Jr., Hong W.K., Wu X.: Association between glutathione S-transferase π polymorphisms and survival in patients with advanced nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer*, 2006; 106: 441-447

[49] Maliepaard M., van Gastelen M.A., Tohgo A., Hausheer F.H., van Waardenburg R.C., de Jong L.A., Pluim D., Beijnen J.H., Schellens J.H.: Circumvention of breast cancer resistance protein (BCRP)-mediated resistance to camptothecins *in vitro* using non-substrate drugs or the BCRP inhibitor GF120918. *Clin. Cancer Res.*, 2001; 7: 935-941

[50] Matakidou A., el Galta R., Webb E.L., Rudd M.F., Bridle H., GELCAPS Consortium, Eisen T., Houlston R.S.: Genetic variation in the DNA repair genes is predictive of outcome in lung cancer. *Hum. Mol. Genet.*, 2007; 16: 2333-2340

[51] McWhinney S.R., Goldberg R.M., McLeod H.L.: Platinum neurotoxicity pharmacogenetics. *Mol. Cancer Ther.*, 2009; 8: 10-16

[52] Moyer A.M., Salavaggione O.E., Wu T.Y., Moon I., Eckloff B.W., Hildebrandt M.A., Schaid D.J., Wieben E.D., Weinshilboum R.M.: Glutathione s-transferase p1: gene sequence variation and functional genomic studies. *Cancer Res.*, 2008; 68: 4791-4801

[53] Müller P.J., Dally H., Klappenecker C.N., Edler L., Jäger B., Gerst M., Spiegelhalder B., Tuengerthal S., Fischer J.R., Drings P., Bartsch H., Risch A.: Polymorphisms in ABCG2, ABCC3 and CNT1 genes and their possible impact on chemotherapy outcome of lung cancer patients. *Int. J. Cancer*, 2009; 124: 1669-1674

[54] Nakayama K., Kanzaki A., Terada K., Mutoh M., Ogawa K., Sugiyama T., Takenoshita S., Itoh K., Yaegashi N., Miyazaki K., Neamati N., Takebayashi Y.: Prognostic value of the Cu-transporting ATPase in ovarian carcinoma patients receiving cisplatin-based chemotherapy. *Clin. Cancer Res.*, 2004; 10: 2804-2811

[55] Olausson K.A., Dunant A., Fouret P., Brambilla E., André F., Haddad V., Taranchon E., Filipits M., Pirker R., Popper H.H., Stahel R., Sabatier L., Pignon J.P., Tursz T., Le Chevalier T., Soria J.C., IALT Bio Investigators: DNA repair by ERCC1 in non-small-cell lung cancer and cisplatin-based adjuvant chemotherapy. *N. Engl. J. Med.*, 2006; 355: 983-991

[56] Olausson K.A., Mountzios G., Soria J.C.: ERCC1 as a risk stratifier in platinum-based chemotherapy for nonsmall-cell lung cancer. *Curr. Opin. Pulm. Med.*, 2007; 13: 284-289

[57] Onkonet. Rak pluca. http://www.onkonet.pl/dp_rakpluca.html (15.11.2013)

[58] Pan J.H., Han J.X., Wu J.M., Huang H.N., Yu Q.Z., Sheng L.J.: MDR1 single nucleotide polymorphism G2677T/A and haplotype are correlated with response to docetaxel-cisplatin chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer. *Respiration*, 2009; 78: 49-55

[59] Pan J.H., Han J.X., Wu J.M., Sheng L.J., Huang H.N., Yu Q.Z.: MDR1 single nucleotide polymorphisms predict response to vinorelbine-

-based chemotherapy in patients with non-small cell lung cancer. *Respiration*, 2008; 75: 380-385

[60] Peklak-Scott C., Smitherman P.K., Townsend A.J., Morrow C.S.: Role of glutathione S-transferase P1-1 in the cellular detoxification of cisplatin. *Mol. Cancer Ther.*, 2008; 7: 3247-3255

[61] Rabik C.A., Dolan M.E.: Molecular mechanisms of resistance and toxicity associated with platinating agents. *Cancer Treat. Rev.*, 2007; 33: 9-23

[62] Rabik C.A., Maryon E.B., Kasza K., Shafer J.T., Bartnik C.M., Dolan M.E.: Role of copper transporters in resistance to platinating agents. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 2009; 64: 133-142

[63] Rabindran S.K., Ross D.D., Doyle L.A., Yang W., Greenberger L.M.: Fumitremorgin C reverses multidrug resistance in cells transfected with the breast cancer resistance protein. *Cancer Res.*, 2000; 60: 47-50

[64] Roos W.P., Kaina B.: DNA damage-induced cell death: from specific DNA lesions to the DNA damage response and apoptosis. *Cancer Lett.*, 2013; 332: 237-248

[65] Rosell R., Lord R.V., Taron M., Reguart N.: DNA repair and cisplatin resistance in non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*, 2002; 38: 217-227

[66] Rosell R., Taron M., Camps C., López-Vivanco G.: Influence of genetic markers on survival in non-small cell lung cancer. *Drugs Today*, 2003; 39: 775-786

[67] Ryu J.S., Hong Y.C., Han H.S., Lee J.E., Kim S., Park Y.M., Kim Y.C., Hwang T.S.: Association between polymorphisms of ERCC1 and XPD and survival in non-small-cell lung cancer patients treated with cisplatin combination chemotherapy. *Lung Cancer*, 2004; 44: 311-316

[68] Samimi G., Varki N.M., Wilczynski S., Safaei R., Alberts D.S., Howell S.B.: Increase in expression of the copper transporter ATP7A during platinum drug-based treatment is associated with poor survival in ovarian cancer patients. *Clin. Cancer Res.*, 2003; 9: 5853-5859

[69] Shah P.P., Singh A.P., Singh M., Mathur N., Mishra B.N., Pant M.C., Parmar D.: Association of functionally important polymorphisms in cytochrome P4501B1 with lung cancer. *Mutat. Res.*, 2008; 643: 4-10

[70] Shen L., Kondo Y., Ahmed S., Boumber Y., Konishi K., Guo Y., Chen X., Vilaythong J.N., Issa J.P.: Drug sensitivity prediction by CpG island methylation profile in the NCI-60 cancer cell line panel. *Cancer Res.*, 2007; 67: 11335-11343

[71] Siddik Z.H.: Cisplatin: mode of cytotoxic action and molecular basis of resistance. *Oncogene*, 2003; 22: 7265-7279

[72] Simon G.R., Sharma S., Cantor A., Smith P., Bepler G.: ERCC1 expression is a predictor of survival in resected patients with non-small cell lung cancer. *Chest*, 2005; 127: 978-983

[73] Sohn J.W., Lee S.Y., Lee S.J., Kim E.J., Cha S.I., Kim C.H., Lee J.T., Jung T.H., Park J.Y.: MDR1 polymorphisms predict the response to etoposide-cisplatin combination chemotherapy in small cell lung cancer. *Jpn. J. Clin. Oncol.*, 2006; 36: 137-141

[74] Song I.S., Savaraj N., Siddik Z.H., Liu P., Wei Y., Wu C.J., Kuo M.T.: Role of human copper transporter Ctr1 in the transport of platinum-based antitumor agents in cisplatin-sensitive and cisplatin-resistant cells. *Mol. Cancer Ther.*, 2004; 3: 1543-1549

[75] Sørensen M., Autrup H., Tjønneland A., Overvad K., Raaschou-Nielsen O.: Genetic polymorphisms in CYP1B1, GSTA1, NQO1 and NAT2 and the risk of lung cancer. *Cancer Lett.*, 2005; 221: 185-190

[76] Stordal B., Davey M.: Understanding cisplatin resistance using cellular models. *IUBMB Life*, 2007; 59: 696-699

[77] Suk R., Gurubhagavatula S., Park S., Zhou W., Su L., Lynch T.J., Wain J.C., Neuberger D., Liu G., Christiani D.C.: Polymorphisms in ERCC1 and grade 3 or 4 toxicity in non-small cell lung cancer patients. *Clin. Cancer Res.*, 2005; 11: 1534-1538

[78] Sun X., Li F., Sun N., Shukui Q., Baoan C., Jifeng F., Lu C., Zuhong L., Hongyan C., YuanDong C., Jiazhong J., Yingfeng Z.: Polymorphi-

sms in XRCC1 and XPG and response to platinum-based chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer patients. *Lung Cancer*, 2009; 65: 230-236

[79] Szczeklik A.: *Choroby wewnętrzne*. Tom I, Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków 2005

[80] Ushijima R., Takayama K., Izumi M., Harada T., Horiuchi Y., Uchino J., Hara N., Nakanishi Y.: Immunohistochemical expression of MRP2 and clinical resistance to platinum-based chemotherapy in small cell lung cancer. *Anticancer Res.*, 2007; 27: 4351-4358

[81] Van Dyke A.L., Cote M.L., Wenzlaff A.S., Chen W., Abrams J., Land S., Giroux C.N., Schwartz A.G.: Cytokine and cytokine receptor single-nucleotide polymorphisms predict risk for non-small cell lung cancer among women. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2009; 18: 1829-1840

[82] Vogel U., Nexø B.A., Wallin H., Overvad K., Tjønneland A., Raaschou-Nielsen O.: No association between base excision repair gene polymorphisms and risk of lung cancer. *Biochem. Genet.*, 2004; 42: 453-460

[83] Wenzlaff A.S., Cote M.L., Bock C.H., Land S.J., Santer S.K., Schwartz D.R., Schwartz A.G.: CYP1A1 and CYP1B1 polymorphisms and risk of lung cancer among never smokers: a population-based study. *Carcinogenesis*, 2005; 26: 2207-2212

[84] Wenzlaff A.S., Cote M.L., Bock C.H., Land S.J., Schwartz A.G.: GSTM1, GSTT1 and GSTP1 polymorphisms, environmental tobacco smoke exposure and risk of lung cancer among never smokers: a population-based study. *Carcinogenesis*, 2005; 26: 395-401

[85] Wright C.M., Larsen J.E., Colosimo M.L., Barr J.J., Chen L., McLachlan R.E., Yang I.A., Bowman R.V., Fong K.M.: Genetic association study of CYP1A1 polymorphisms identifies risk haplotypes in non-small cell lung cancer. *Eur. Respir. J.*, 2010; 35: 152-159

[86] Wu X., Lu C., Ye Y., Chang J., Yang H., Lin J., Gu J., Hong W.K., Stewart D., Spitz M.R.: Germline genetic variations in drug action

pathways predict clinical outcomes in advanced lung cancer treated with platinum-based chemotherapy. *Pharmacogenet. Genomics*, 2008; 18: 955-965

[87] Wu X., Ye Y., Rosell R., Amos C.I., Stewart D.J., Hildebrandt M.A., Roth J.A., Minna J.D., Gu J., Lin J., Buch S.C., Nukui T., Ramirez Serrano J.L., Taron M., Cassidy A. i wsp.: Genome-wide association study of survival in non-small cell lung cancer patients receiving platinum-based chemotherapy. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2011; 103: 817-825

[88] Yoh K., Ishii G., Yokose T., Minegishi Y., Tsuta K., Goto K., Nishiwaki Y., Kodama T., Suga M., Ochiai A.: Breast cancer resistance protein impacts clinical outcome in platinum-based chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer. *Clin. Cancer Res.*, 2004; 10: 1691-1697

[89] Young L.C., Campling B.G., Cole S.P., Deeley R.G., Gerlach J.H.: Multidrug resistance proteins MRP3, MRP1, and MRP2 in lung cancer: correlation of protein levels with drug response and messenger RNA levels. *Clin. Cancer Res.*, 2001; 7: 1798-1804

[90] Zeng-Rong N., Paterson J., Alpert L., Tsao M.S., Viallet J., Alaoui-Jamali M.A.: Elevated DNA repair capacity is associated with intrinsic resistance of lung cancer to chemotherapy. *Cancer Res.*, 1995; 55: 4760-4764

[91] Zhou L.P., Luan H., Dong X.H., Jin G.J., Man D.L., Shang H.: Genetic variants of CYP2D6 gene and cancer risk: a HuGE systematic review and meta-analysis. *Asian Pac. J. Cancer Prev.*, 2012; 13: 3165-3172

[92] Zienoldiny S., Campa D., Lind H., Ryberg D., Skaug V., Stangeland L., Phillips D.H., Canzian F., Haugen A.: Polymorphisms of DNA repair genes and risk of non-small cell lung cancer. *Carcinogenesis*, 2006; 27: 560-567

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.