

Received: 30.11.2018  
Accepted: 03.07.2019  
Published: 10.10.2019

## Paklitaksel w raku piersi – lekooporność i sposoby przeciwdziałania\*

### Paclitaxel in breast cancer – drug resistance and strategies to counteract it

Alicja Zajdel, Daniel Wolny, Magdalena Kałucka-Janik, Adam Wilczok

Katedra i Zakład Biofarmacji, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice, Polska

#### Streszczenie

Mimo znacznego postępu w poznaniu biologii raka piersi i stosowania różnych strategii terapeutycznych, w ciągu ostatnich kilkudziesięciu lat, nowotwór ten nadal jest poważnym problemem klinicznym.

Paklitaksel (PTX) jest stosowany w raku piersi zarówno w monoterapii, jak i z innymi lekami przeciwnowotworowymi w zależności od stopnia zaawansowania nowotworu, obecności przerzutów i wcześniejszego postępowania terapeutycznego. Lek charakteryzuje się dużą skutecznością zarówno we wczesnym stadium raka piersi, jak i w przypadku przerzutów. Pierwotna lub nabyta lekooporność komórek nowotworowych na taksany jest trudnym problemem klinicznym w terapii różnych typów histologicznych raka piersi. Zasadniczym problemem oporności komórek nowotworowych jest złożoność i wieloczynnikowość tego zjawiska, które zależy od wielu różnych współdziałających ze sobą mechanizmów. Spośród poznanych mechanizmów lekooporności komórek raka piersi na PTX największe znaczenie ma aktywne usuwanie leku z komórki do środowiska zewnętrznego związane ze zwiększoną aktywnością transporterów błonowych z rodziny ABC, nasiloną detoksykacją leku z udziałem enzymów cytochromu P450, CYP3A4/5 i CYP2C8, zmiany w obrębie celów molekularnych działania PTX, mikrotubul, zaburzenia ekspresji białek związanych z mikrotubulami (MAPs) oraz zaburzenia procesów apoptozy.

W pracy przedstawiono najnowsze doniesienia na temat mechanizmów lekooporności komórek raka piersi na PTX, wskazując na nowoczesne strategie przeciwdziałania temu niekorzystnemu zjawisku.

**Słowa kluczowe:** rak piersi • paklitaksel • lekooporność

#### Summary

Despite significant progress in the last few decades in breast cancer biology and the use of different therapeutic strategies, this cancer remains a serious clinical problem.

Paclitaxel (PTX) is used to treat breast cancer both as a monotherapy and in combination with other anticancer drugs depending on the severity of the cancer, the presence of metastases

\*Praca powstała dzięki wsparciu finansowemu SUM, nr umowy: KNW-I-084/K/8/O.

<b>Keywords:</b>	and previous therapeutic management. It is characterized by high effectiveness both in early breast cancer and in metastatic breast cancer. Primary or acquired drug resistance of tumour cells to taxanes is a significant clinical problem in the treatment of various histological types of breast cancer. The main problem of resistance of tumour cells is the complexity and multifactorial nature of this phenomenon, which is conditioned by numerous different mechanisms that interact with each other. Among the known mechanisms of breast cancer cells resistance to PTX, the most important are the active removal of the drug from the cell related to the increased activity of ABC family membrane transporters, enhanced drug detoxification by cytochrome P450, CYP3A4/5 and CYP2C8 enzymes, changes within the molecular targets of PTX, microtubule and disorders of microtubule associated protein (MAPs) or apoptosis.
	This paper presents the latest reports on the mechanisms of drug resistance of breast cancer cells to PTX, pointing to modern strategies to counteract this adverse phenomenon.
	<b>breast cancer • paclitaxel • drug resistance</b>
<b>GICID</b> <b>DOI:</b> <b>Word count:</b> <b>Tables:</b> <b>Figures:</b> <b>References:</b>	01.3001.0013.5251 10.5604/01.3001.0013.5251 5368 – 1 71

**Adres autorki:** dr hab. Alicja Zajdel, Katedra i Zakład Biofarmacji, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. Jedności 8B; 41-200 Sosnowiec, e-mail: azajdel@sum.edu.pl

## WSTĘP

Mimo znacznego postępu, w ciągu ostatnich kilkudziesięciu lat, w poznaniu biologii raka piersi i stosowania różnych strategii terapeutycznych, nowotwór ten nadal stanowi poważny problem kliniczny. Brak lub utrata wrażliwości komórek nowotworowych na działanie czynników terapeutycznych uważa się za główną przyczynę niepowodzeń terapii i umieralności pacjentów z chorobami nowotworowymi. Zasadniczym problemem oporności komórek nowotworowych jest złożoność i wieloczynnikowość tego zjawiska, które zależy od kilku, a nawet kilkunastu różnych współdziałających ze sobą mechanizmów. Rozróżnia się mechanizmy związane i niezwiązane z transportem leku. Uwarunkowania komórkowe oporności wielolekowej związane z transportem leku obejmują zmniejszone wnikanie leków do komórki oraz ich transport między jądrem komórkowym a cytoplazmą, aktywne usuwanie cytotatyków z komórki przez błonowe białka transportowe, a także kompartmentalizację leku. Spośród mechanizmów lekooporności niezwiązanych z transportem leku wymieniane są zmiany ilościowe i konformacyjne celów molekularnych działania leków, inaktywacja leków z powodu ich wzmożonego metabolizmu powodującego zbyt szybkie przekształcanie do postaci nieaktywnej, zmiany ilości i powinowactwa enzymów docelowych cytotatyków powodujące brak aktywacji proleków, zaburzenia procesów naprawy lub zwiększoną tolerancję komórek na uszkodzenia DNA, zaburzenia ścieżek apoptozy i autofagii [50].

Paklitaksel (PTX), pochodna substancji otrzymanywanej z kory cisu krótkolistnego (*Taxus brevifolia*), należy do grupy taksanów i od lat 90. XX w. jest stosowany w raku piersi zarówno w monoterapii, jak i w połączeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi, w zależności od stopnia zaawansowania nowotworu, obecności przerzutów i wcześniejszego postępowania terapeutycznego. Lek charakteryzuje się dużą skutecznością zarówno we wczesnym raku piersi, jak i w przypadku raka piersi z przerzutami [38]. Taksany zalicza się do inhibitorów mitozy, ich działanie jest swoiste fazowo i dotyczy głównie fazy M cyklu komórkowego. Molekularnym celem taksanów są mikrotubule cytoszkieletu komórkowego. Oddziaływania między taksanami i mikrotubulami zaburzają funkcje wrzeciona podziałowego, uniemożliwiają prawidłowe rozdzielenie chromatyd siostrzanych i chromosomów homologicznych podczas podziału komórki, co doprowadza do zatrzymania cyklu komórkowego na granicy meta- i anafazy i uruchomienia mechanizmów kierujących komórkę na drogę apoptozy [35, 38]. Pierwotna lub nabyta lekooporność komórek nowotworowych na taksany to istotny problem kliniczny w terapii różnych typów histologicznych raka piersi [35].

W pracy przedstawiono najnowsze doniesienia na temat mechanizmów lekooporności komórek raka piersi na PTX, wskazując na nowoczesne strategie przeciwdziałania temu niekorzystnemu zjawisku.

## LEKOOPORNOŚĆ KOMÓREK RAKA PIERSI NA PTX

Spośród poznanych mechanizmów lekooporności komórek raka piersi na PTX największe znaczenie mają (ryc. 1):

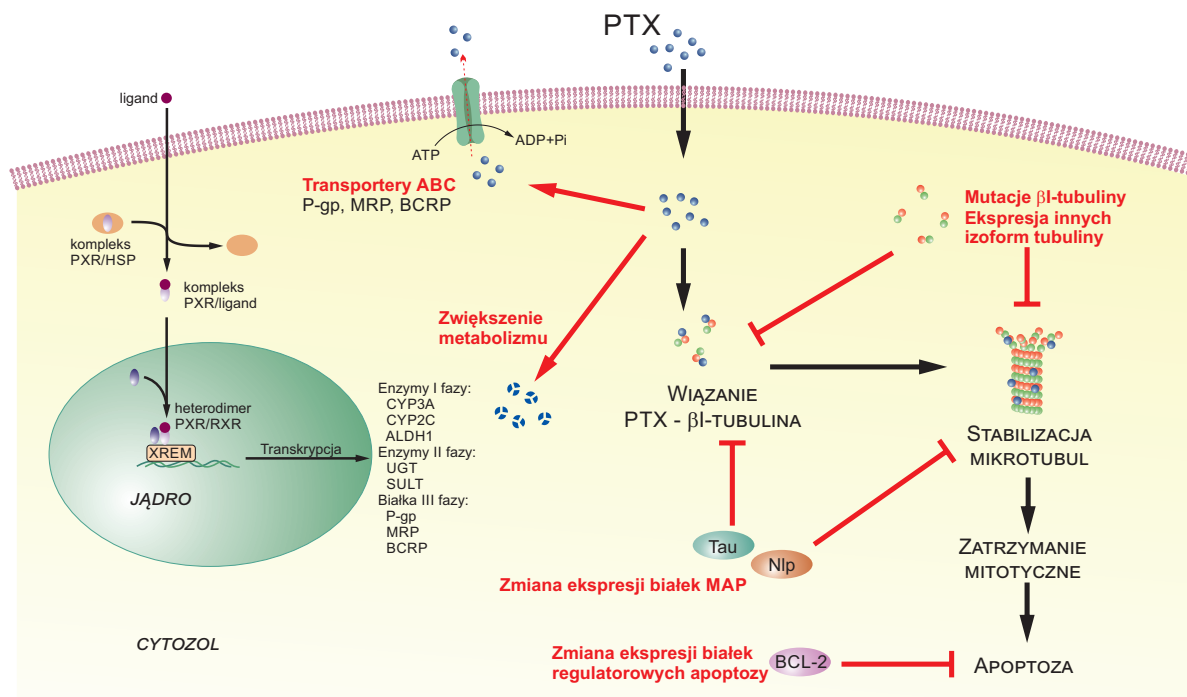
- Aktywne usuwanie leku z komórki do środowiska zewnętrznego związane ze zwiększoną aktywnością transporterów błonowych z rodziny ABC, m.in. glikoproteiny P (P-gp; ABCB1), białek oporności wielolekowej MRP (ABCC), białka związanego z opornością raka piersi BCRP (ABCG2), które są odpowiedzialne za aktywny, ATP-zależny, eksport leków z komórek opornych [14, 36].
- Nasiloną detoksykacja leku z udziałem enzymów cytochromu P450, CYP3A4/5 i CYP2C8 [18, 41].
- Zmiany w obrębie celów molekularnych działania PTX, mikrotubul oraz zaburzenia ekspresji białek związanych z mikrotubulami (MAPs, microtubule associated proteins) [22, 66].
- Zaburzenia ekspresji białek regulatorowych apoptozy, np. BCL-2, BCL-XL i IAP [32, 46, 59], utrata aktywności wielu czynników proapoptotycznych i hamowanie apoptozy prowadzące do uruchamiania alternatywnych ścieżek śmierci komórki w procesie autofagii [1].

Zwiększona aktywność dehydrogenazy aldehydowej (ALDH1) wiąże się nie tylko ze zwiększoną złośliwością, inwazyjnością i zdolnością przerzutowania raka piersi [10], ale także z opornością na PTX, który może zwiększać proliferację komórek nowotworowych z nadekspresją tego enzymu [55]. Brak wrażliwości komórek na

PTX jest spowodowany również aktywacją szlaku sygnałowego AKT [61] i supresją genów punktów kontrolnych cyklu komórkowego MAD2 i BUBR1 [51]. Zmiany epigenetyczne, np. hipermetylacja DNA promotora genu, również mogą się przyczyniać do nabywania lekooporności na taksany [5, 20, 42]. Panuje pogląd, że kilka mikroRNA, np. mikroRNA z rodziny miR200, również odgrywa rolę w oporności na taksany [11].

### Lekooporność związana z niskim stężeniem leku w komórce

Receptor pregnanu X (PXR) jest członkiem nadrodziny receptorów jądrowych, który indukuje ekspresję genów kodujących wiele enzymów I (enzymy cytochromu P450), II fazy metabolizmu (sulfotransferazy, transferazy UDP-glukuronylowe) oraz białka transportowe III fazy z rodziny ABC zawierające kasetę wiążącą ATP (ATP-binding cassette) m.in. P-gp [16, 28], MRP1 (ABCC1) [29, 30], MRP2 (ABCC2) [30], MRP3 (ABCC3) [36] oraz BCRP [30, 36]. PXR ma szczególne znaczenie w regulacji transkrypcji podstawowych dla metabolizmu PTX genów podrodziny CYP3A i CYP2C [18, 41] oraz usuwania leku z komórki genów białek transportowych P-gp, MRP1 i BCRP [36]. W wyniku działania CYP3A4 i CYP2C8 powstają nieaktywne przeciwnowotworowo metabolity PTX. Dowiedziono, że u ludzi PXR ulega zróżnicowanej ekspresji w tkance piersi prawidłowej i nowotworowej. Zaobserwowano wyższą ekspresję PXR w nowotworach w porównaniu do sąsiadujących zdrowych tkanek. Ponadto wykazano dodatnią korelację między ekspresją PXR a pro-



Ryc. 1. Mechanizmy lekooporności komórek raka piersi na paklitaksel

gresją raka piersi. Stwierdzono, wyższą ekspresję PXR w komórkach raka piersi w fazie inwazyjnej w porównaniu do postaci przedinwazyjnej [6, 9, 34].

PXR może być aktywowany przez wiele endo- i egzogennych substancji, a tym samym może wpływać na wyniki terapeutyczne oraz odpowiadać za interakcje lek-lek przez regulację genów związanych z metabolizmem i transportem leków, proliferacją i apoptozą komórek oraz modulowaniem homeostazy komórkowej. Regulacja tkankowa i swoista PXR przyczynia się do różnorodnych wyników w leczeniu chorych z wieloma nowotworami. Warianty genetyczne PXR prowadzą do wewnątrz- i międzysobniczych różnic w ekspresji i indukowalności PXR, powodując różne odpowiedzi na chemioterapię w komórkach nowotworowych PXR-dodatnich [71]. Stwierdzono, że aktywacja PXR odpowiada za subterapeutyczne odpowiedzi przez zwiększenie metabolizmu PTX, zahamowanie apoptozy i promowanie proliferacji komórek nowotworowych [40]. Zastosowanie SR12813, który jest agonistą PXR, nie tylko zwiększa ekspresję PXR, ale zwiększa lekooporność komórek raka sutka MDA-MB-231 i MCF-7 na PTX, z powodu zwiększonej ekspresji białek CYP3A4, P-gp i BCRP, a także hamuje apoptozę. Jednak zablokowanie ekspresji PXR przez siRNA uwrażliwia te komórki na PTX, co potwierdza, że lek ten indukuje lekooporność przez aktywację PXR [6, 40, 63]. Warto zauważyć, że wyższa ekspresja PXR w jądrze komórek raka piersi jest dodatnio skorelowana z przypadkami pacjentów, u których obserwowano oporność na konwencjonalne terapie i u których wystąpiły przerzuty, co sugeruje, że nadekspresja PXR może być uważana za potencjalnie zły wskaźnik prognostyczny w tym nowotworze [9].

### Lekooporność związana ze zmianami w obrębie celów molekularnych działania PTX

Mikrotubule są elementami komórki będącymi molekularnym celem PTX. Istnieje kilka potencjalnych mechanizmów oporności komórek nowotworowych na PTX, które są związane z jego oddziaływaniem na mikrotubule. Mimo że nie wszystkie wyniki badań nad tym zagadnieniem są w pełni zgodne, to wydaje się, że najistotniejszymi czynnikami wpływającymi na działanie PTX są mutacje strukturalne tubuliny, ekspresja jej różnych izoform oraz zmiany w ekspresji białek MAPs [22, 66].

$\beta$ -tubulina klasy I ( $\beta$ I-tubulina) jest główną izoformą tubuliny ulegającą ekspresji w większości komórek. Zawiera miejsce wiążące PTX. Mutacje w obrębie tego białka mogą spowodować oporność na PTX w dwojaki sposób, albo przez zmianę zdolności do wiązania leku, albo przez zmianę stabilności mikrotubul [17, 62, 66, 67]. W komórkach raka piersi stwierdzono obecność mutacji w obrębie genu kodującego izoformy  $\beta$ I-,  $\beta$ IIA- i  $\beta$ IVB-tubuliny, co powoduje uzyskanie przez te białka cech izoformy  $\beta$ III-tubuliny [60]. Liczne badania przedkliniczne i kliniczne potwierdzają istotną rolę nadekspresji izoformy  $\beta$ III-tubuliny w rozwoju oporności komórek

na PTX. Mikrotubule utworzone z udziałem tej izoformy charakteryzują się zwiększoną dynamiczną niestabilnością, która przeciwdziała stabilizującemu działaniu PTX [45]. Ponadto  $\beta$ III-tubulina różni się od  $\beta$ I-tubuliny w miejscu wiązania leku aminokwasem w pozycji 275 (Ser  $\rightarrow$  Ala/Arg) i 364-365 (Ala-Val  $\rightarrow$  Ser-Ser), a to zmniejsza zdolność wiązania PTX [31, 43].

MAPs to duża grupa białek współdziałających z układem mikrotubul, które regulują ich funkcje i właściwości. Zmiana ekspresji genów kodujących te białka lub ich potranslacyjna modyfikacja może zaburzyć dynamikę mikrotubul, co prowadzi do rozwoju oporności komórek rakowych na chemioterapeutyki, takie jak PTX [48]. Białko tau jest białkiem odpowiedzialnym za wspieranie polimeryzacji mikrotubul i ich stabilizację. Białko to kompetencyjnie współzawodniczy z PTX o miejsce wiązania z  $\beta$ I-tubuliną. U pacjentów z rozsianym rakiem piersi zwiększona ekspresja białka tau koreluje ze słabą odpowiedzią na PTX [54]. Białko Nlp (Ninein-like protein) jest białkiem centrosomalnym odgrywającym istotną rolę w procesie nukleacji mikrotubul, dojrzewania centrosomu oraz podczas formowania wrzeciona kariokinetycznego. Białko to ogranicza polimeryzację mikrotubul wywołaną PTX i hamuje apoptozę indukowaną przez ten lek. Zwiększona ekspresja białka Nlp przyczynia się do rozwoju oporności na PTX u pacjentów z rakiem piersi [48, 70]. Natomiast statmina reguluje proces tworzenia wrzeciona mitotycznego przez wiązanie się z heterodimerem tubuliny i destabilizację mikrotubul. Nadekspresja tego białka w komórkach raka piersi obniża ich wrażliwość na działanie PTX [2].

### PRÓBY PRZECIWDZIAŁANIA LEKOOPORNOŚCI

W warunkach fizjologicznych białka transportowe P-gp, MRP oraz BCRP są obecne w licznych tkankach i barierach krew/tkanka, np. krew-mózg. Charakteryzują się niewielką swoistością substratową i odpowiadają za usuwanie z komórek produktów przemiany materii i ksenobiotyków, ponadto uczestniczą w procesach wchłaniania, dystrybucji i eliminacji wielu leków i ich metabolitów. Zwiększona aktywność białek transportowych z rodziny ABC warunkuje wielolekooporny fenotyp komórek nowotworowych, w tym komórek raka piersi. Jednym z najczęstszych sposobów przeciwdziałania oporności wielolekowej są próby obniżania aktywności wspomnianych białek. Dotychczas przebadano wiele inhibitorów białek ABC, jednak z wielu powodów ich przydatność kliniczna jest wciąż zbyt mała. Inhibitory pierwszej generacji, np. werapamil, cyklosporynę A, opracowano do innych zastosowań klinicznych niż zapobieganie oporności wielolekowej, ze względu na niewielkie powinowactwo do białek ABC ich stosowanie jest ograniczone przez liczne działania niepożądane, związane z koniecznością stosowania dużych, toksycznych dawek. Na przykład, stężenie w surowicy werapamilu, które jest wymagane do znoszenia aktywności białek ABC *in vitro*, nie może być osiągnięte u pacjentów ze względu na znaczną kardiotoxycywność. Kliniczne zastosowanie inhibitorów drugiej generacji, np.

valsopodaru (PSC833), birikodaru (VX-710) ogranicza możliwość wystąpienia interakcji z lekami, związki te mogą hamować aktywność enzymów CYP450 i zmniejszać klirens ogólnoustrojowy wielu leków [53]. W badaniu II fazy oceniano bezpieczeństwo, tolerancję, farmakokinetykę i skuteczność połączonego działania birikodaru i PTX u kobiet z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, u których wcześniejsze leczenie PTX okazało się nieskuteczne. Chociaż nie wykryto szkodliwych interakcji farmakokinetycznych między birikodarem i PTX, stwierdzono, że główne działania niepożądane są związane z mielosupresją i toksycznością niehematologiczną. U 4 z 35 pacjentek leczonych birikodarem i PTX obserwowano częściową odpowiedź na PTX, wskaźnik obiektywnej odpowiedzi wynosił 11,4%. Bezpieczeństwo i brak interakcji farmakokinetycznych birikodaru z PTX sugeruje możliwość ich stosowania w celu zapobiegania powstawaniu fenotypu lekoopornego u pacjentów, którzy po raz pierwszy są poddawani terapii [58]. Trzecia generacja inhibitorów, np. tariquidar (XR9576), laniquidar (R101933), nie tylko wykazuje duże powinowactwo do P-gp i skutecznie hamuje jej aktywność, ale także może uczestniczyć w pokonywaniu innych mechanizmów oporności komórek nowotworowych [7, 8]. W badaniach II fazy u pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi w stadium III i IV, u których stwierdzono oporność na chemioterapię oceniano działanie tariquidaru z PTX [39]. Zauważono, że tariquidar ma ograniczoną przydatność w uwrażliwianiu komórek nowotworowych na taksany [23, 39]. Wiele badań klinicznych wskazuje, że zastosowanie inhibitorów białek oporności wielolekowej i PTX u pacjentów z różnymi nowotworami nie wpływa na wydłużenie czasu przeżycia, co w dużym stopniu ogranicza powszechne zastosowanie kliniczne takiego połączenia [15, 27, 44]. W komórkach nowotworowych często obserwuje się jednocześnie zwiększenie aktywności kilku transporterów ABC, co powoduje, że selektywne hamowanie jednego lub dwóch może być rekompensowane przez pozostałe białka. Niepowodzenia stosowania inhibitorów białek ABC w badaniach klinicznych można tłumaczyć brakiem selekcji pacjentów z nowotworami, w których dominujący mechanizm oporności jest związany z nadekspresją P-gp, stosowaniem inhibitorów, które nie wykazują wystarczającej aktywności lub upośledzają klirens leku m.in. PTX, a także pomijanie innych mechanizmów lekooporności, np. związanych z innymi transporterami ABC [24].

Tkanki zdrowe i nowotworowe charakteryzują odmienne mechanizmy regulacji ekspresji transporterów błonowych, co stwarza możliwość nie tylko selektywnego blokowania ekspresji genów oporności wielolekowej, np. *MDR1*, *MRP1*, *ABCG2*, ale także innych genów, których produkty pośrednio regulują aktywność transporterów ABC, np. związanych ze szlakiem WNT/ $\beta$ -katenina, uniemożliwiając powstanie kodowanych przez nie białek [68, 69].

W ostatnich latach duże zainteresowanie wiąże się z zastosowaniem inhibitorów kinaz tyrozynowych (TKI), które oprócz działania przeciwnowotworowego wykazują zdolność hamowania aktywności transporterów ABC

i zwiększania skuteczności terapeutycznej leków przeciwnowotworowych. Kinazy tyrozynowe są enzymami, które katalizują fosforylację reszty tyrozynowej białek docelowych, donorem grupy fosforanowej jest cząsteczka ATP. Enzymy te uczestniczą w przesyłaniu różnorodnych sygnałów związanych z podstawowymi funkcjami komórki, w tym ze wzrostem (również patologicznym), podziałem, migracją, syntezą i apoptozą. Nadekspresję kinaz tyrozynowych stwierdzono w wielu nowotworach, w tym w komórkach raka piersi. TKI wiążą się z domeną odpowiedzialną za przyłączenie ATP, która znajduje się w centrum katalitycznym enzymu i w ten sposób blokują jego działanie. Zablokowaniu ulega kaskada białek odpowiedzialnych za przekazywanie sygnału proliferacyjnego do jądra komórkowego. Ze względu na podobieństwo budowy transbłonowych kinaz receptorowych i białek transportowych z rodziny ABC TKI są również skutecznymi inhibitorami m.in. P-gp, MRP i BCRP [3, 21]. Liczne badania *in vitro* oraz *in vivo* (z zastosowaniem modelu zwierzęcego) potwierdzają skuteczność TKI, jako inhibitorów białek ABC. W komórkach HEK293 z nadekspresją białka MRP7 (ABCC10) traktowanych PTX w obecności nilotynibu lub imatinibu zaobserwowano, że TKI istotnie hamują aktywność transportera, a to zwiększa wewnątrzkomórkową ilość PTX i jego skuteczność [47]. Podobne wyniki zaobserwowano dla lapatynibu [12, 26], erlotynibu [26] oraz ponatinibu [52]. W badaniach z użyciem modelu zwierzęcego z wszczepionymi komórkami nowotworowymi z nadekspresją P-gp i MRP7 (ABCC10) stwierdzono synergistyczne działanie przeciwnowotworowe po zastosowaniu PTX i nilotynibu bez nasilenia działań toksycznych w stosunku do zdrowych tkanek. Jednocześnie obserwowano zwiększone ilości PTX wewnątrz komórek guza [57].

Zjawisku lekooporności można częściowo zapobiegać przez modyfikacje struktury leku tak, aby lepiej przenikał do wnętrza komórek nowotworowych, ale nie był rozpoznawany przez transportery ABC. Inną metodą jest opracowywanie nowoczesnych postaci leku, takich jak koniugaty z białkami, polimerami, micelami, nanocząstki, co pozwala na celowane dostarczanie nie tylko leków, ale także małych cząstek, np. siRNA. Formulacje te wykazują zwiększoną stabilność we krwi oraz stwarzają możliwość wprowadzenia licznych modyfikacji, dzięki którym transportowany terapeutyk może być dostarczony bezpośrednio do określonej grupy komórek. Swoiste warunki mikrośrodowiska guza, takie jak nieprawidłowe unaczynienie, zwiększona przepuszczalność naczyń i retencja, hipoksja, obniżone pH, umożliwiają transportowanie leków w postaci nanocząstek za pomocą transportu biernego lub aktywnego (endocytoza). Istotnym rozwiązaniem, mającym duży potencjał do otrzymywania nowych systemów kontrolowanego uwalniania leków, są próby wykorzystania miceli polimerowych, jako nanocząsteczkowych nośników leków przeciwnowotworowych [19, 25]. Liczne badania *in vitro* oraz *in vivo* potwierdzają większą aktywność przeciwnowotworową PTX dostarczanego do komórek raka piersi w postaci miceli polimerowych w porównaniu z PTX w postaci wolnej [12, 56].

Coraz więcej uwagi poświęca się poszukiwaniu nowych strategii przeciwdziałania lekooporności, takim jak zmniejszenie ekspresji genów związanych z opornością przez niskocząsteczkowe inhibitory, substancje pochodzenia naturalnego, RNAi, regulacje epigenetyczne, czy modulacje ścieżek sygnałowych. Przykładowo, selektywny agonista receptora retinoidowego X (RXR), beksaroten (LGD1069, targretin), przez zwiększenie integralności genomu może zapobiegać rozwojowi oporności na PTX w komórkach raka piersi MDA-MB-231 w warunkach *in vitro* oraz *in vivo* na skutek modulowania ekspresji *MDR1* [65]. NSC23925 (2-(4-metoksyfenyl)-4-chinolinylo) (2-piperidylo) metanol (<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) zidentyfikowano jako selektywny i skuteczny inhibitor P-gp [13]. NSC23925 zwiększa aktywność P-gp ATPazy, a zatem zwiększa wewnątrzkomórkową kumulację leków. Wyniki eksperymentów *in vitro* oraz *in vivo* z użyciem modelu zwierzęcego lekoopornych komórek raka jajnika z nadekspresją P-gp i białek antyapoptotycznych wykazują, że zastosowanie NSC23925 z PTX zachowuje wrażliwość komórek na ten lek, niską ekspresję P-gp i białek antyapoptotycznych. U myszy leczonych PTX i NSC23925 obserwowano dłuższy czas przeżycia w porównaniu z myszami, u których stosowano tylko PTX. Ponadto, w czasie skojarzonej terapii PTX i NSC23925 nie stwierdzono działań niepożądanych, takich jak utrata masy ciała, zmiany w morfologii krwi i zmiany w obrazie histologicznym organów wewnętrznych [64].

Jedną z przyczyn nieskuteczności PTX są zmiany w obrębie mikrotubul i białek MAPs. W odróżnieniu od PTX, epotilony – nowa grupa związków o mechanizmach działania zbliżonych do taksanów, są aktywne w nowotworach opornych na PTX i charakteryzują się mniejszą wrażliwością na mechanizmy lekooporności. Związki te są zdolne do wiązania się w równym stopniu z  $\beta$ -i oraz  $\beta$ III-tubuliną [43, 67]. Iksabepilon, półsyntetyczny analog epotilonu B, w 2007 r. został zaakceptowany przez FDA (Agencję Żywności i Leków; Food and Drug Administration) do stosowania w raku piersi w monoterapii lub z kapecytabiną u chorych leczonych uprzednio antracyklinami i taksanami [49]. Trwają próby kliniczne

zastosowania patupilonu w rozsianym raku piersi, a także badania kliniczne, w których łączy się epotilony z innymi lekami przeciwnowotworowymi [37].

Badania ostatnich lat wskazują na możliwość zastosowania inhibitorów kinazy mTOR (ssaczy cel rapamycyny; mammalian target of rapamycin kinase), takich jak rapamycyna, everolimus, temsirolimus, jako potencjalnych środków terapeutycznych u pacjentów z rakiem piersi. Szlak mTOR odgrywa istotną rolę w regulacji wielu funkcji komórek, w tym w metabolizmie, proliferacji, wzroście, różnicowaniu i przeżyciu. Wiadomo, że jest głównym mediatorem progresji nowotworu, a także wiąże się z opornością na wiele rodzajów terapii [33]. W badaniach *in vitro* z zastosowaniem opornych komórek raka sutka MDA-MB-468 i MCF-7 oraz *in vivo* z użyciem modelu zwierzęcego potwierdzono synergistyczne działanie przeciwnowotworowe PTX zastosowanego jednocześnie z rapamycyną [4, 56].

## PODSUMOWANIE

Oporność nowotworów na leki u pacjentów z rakiem piersi stanowi powszechny problem kliniczny. Głównym problemem oporności komórek nowotworowych jest złożoność i wieloczynnikowość tego zjawiska, które jest zależne od wielu różnych, współdziałających ze sobą mechanizmów.

Podejmowane liczne próby opracowania metod przeciwdziałania mechanizmom lekooporności do tej pory nie przyniosły zadawalających rezultatów, a ich przydatność kliniczna jest wciąż zbyt mała. Dlatego niezbędne są dalsze badania nad poznaniem podstaw molekularnych lekooporności na PTX oraz poszukiwaniem sposobów przeciwdziałania temu zjawisku z uwzględnieniem nie tylko inhibicji transporterów ABC, enzymów CYP450, ale także syntetyzowania nowych pochodnych leków z grupy taksanów, a także opracowania nowych postaci leku lub metod terapii.

## PIŚMIENICTWO

- [1] Ajabnoor G.M., Crook T., Coley H.M.: Paclitaxel resistance is associated with switch from apoptotic to autophagic cell death in MCF-7 breast cancer cells. *Cell Death Dis.*, 2012; 3: e260
- [2] Alli E., Yang J.M., Ford J.M., Hait W.N.: Reversal of stathmin-mediated resistance to paclitaxel and vinblastine in human breast carcinoma cells. *Mol. Pharmacol.*, 2007; 71: 1233–1240
- [3] Anreddy N., Gupta P., Kathawala R.J., Patel A., Wurlpel J.N., Chen Z.S.: Tyrosine kinase inhibitors as reversal agents for ABC transporter mediated drug resistance. *Molecules*, 2014; 19: 13848–13877
- [4] Blanco E., Sangai T., Wu S., Hsiao A., Ruiz-Esparza G.U., Gonzalez-Delgado C.A., Cara F.E., Granados-Principal S., Evans K.W., Akcakanat A., Wang Y., Do K.A., Meric-Bernstam F., Ferrari M.: Colocalized delivery of rapamycin and paclitaxel to tumors enhances synergistic targeting of the PI3K/Akt/mTOR pathway. *Mol. Ther.*, 2014; 22: 1310–1319
- [5] Brown R., Curry E., Magnani L., Wilhelm-Benartzi C.S., Borley J.: Poised epigenetic states and acquired drug resistance in cancer. *Nat. Rev. Cancer*, 2014; 14: 747–753
- [6] Chen Y., Tang Y., Chen S., Nie D.: Regulation of drug resistance by human pregnane X receptor in breast cancer. *Cancer Biol. Ther.*, 2009; 8: 1265–1272
- [7] Chen Z., Shi T., Zhang L., Zhu P., Deng M., Huang C., Hu T., Jiang L., Li J.: Mammalian drug efflux transporters of the ATP binding cassette (ABC) family in multidrug resistance: A review of the past decade. *Cancer Lett.*, 2016; 370: 153–164
- [8] Choi Y.H., Yu A.M.: ABC transporters in multidrug resistance and pharmacokinetics, and strategies for drug development. *Curr. Pharm. Des.*, 2014; 20: 793–807
- [9] Conde I., Lobo M.V., Zamora J., Pérez J., González F.J., Alba E., Fraile B., Paniagua R., Arenas M.I.: Human pregnane X receptor is expressed in breast carcinomas, potential heterodimers formation between hPXR and RXR-alpha. *BMC Cancer*, 2008; 8: 174
- [10] Croker A.K., Goodale D., Chu J., Postenka C., Hedley B.D., Hess D.A., Allan A.L.: High aldehyde dehydrogenase and expression of cancer stem cell markers selects for breast cancer cells with enhanced malignant and metastatic ability. *J. Cell. Mol. Med.*, 2009; 13: 2236–2252

- [11] Cui S.Y., Wang R., Chen L.B.: MicroRNAs: key players of taxane resistance and their therapeutic potential in human cancers. *J. Cell. Mol. Med.*, 2013; 17: 1207–1217
- [12] Dehghankelishadi P., Saadat E., Ravar F., Safavi M., Pordeli M., Gholami M., Dorkoosh F.A.: In vitro and in vivo evaluation of paclitaxel-lapatinib-loaded F127 pluronic micelles. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 2017; 43: 390–398
- [13] Duan Z., Li X., Huang H., Yuan W., Zheng S.L., Liu X., Zhang Z., Choy E., Harmon D., Mankin H., Hornicek F.: Synthesis and evaluation of (2-(4-methoxyphenyl)-4-quinolinyl)(2-piperidinyl)methanol (NSC23925) isomers to reverse multidrug resistance in cancer. *J. Med. Chem.*, 2012; 55: 3113–3121
- [14] Fletcher J.L., Williams R.T., Henderson M.J., Norris M.D., Haber M.: ABC transporters as mediators of drug resistance and contributors to cancer cell biology. *Drug Resist. Updat.*, 2016; 26: 1–9
- [15] Fracasso P.M., Brady M.F., Moore D.H., Walker J.L., Rose P.G., Letvak L., Grogan T.M., McGuire W.P.: Phase II study of paclitaxel and valspodar (PSC 833) in refractory ovarian carcinoma: A gynecologic oncology group study. *J. Clin. Oncol.*, 2001; 19: 2975–2982
- [16] Hansen S.N., Westergaard D., Thomsen M.B., Vistesén M., Do K.N., Fogh L., Belling K.C., Wang J., Yang H., Gupta R., Ditzel H.J., Moreira J., Brünner N., Stenvang J., Schrohl A.S.: Acquisition of docetaxel resistance in breast cancer cells reveals upregulation of ABCB1 expression as a key mediator of resistance accompanied by discrete upregulation of other specific genes and pathways. *Tumour Biol.*, 2015; 36: 4327–4338
- [17] Hari M., Loganzo F., Annable T., Tan X., Musto S., Morilla D.B., Nettles J.H., Snyder J.P., Greenberger L.M.: Paclitaxel resistant cells have a mutation in the paclitaxel-binding region of  $\beta$ -tubulin (Asp-26Glu) and less stable microtubules. *Mol. Cancer Ther.*, 2006; 5: 270–278
- [18] Harris J.W., Rahman A., Kim B.R., Guengerich F.P., Collins J.M.: Metabolism of taxol by human hepatic microsomes and liver slices: participation of cytochrome P450 3A4 and an unknown P450 enzyme. *Cancer Res.*, 1994; 54: 4026–4035
- [19] Kapse-Mistry S., Govender T., Srivastava R., Yergeri M.: Nanodrug delivery in reversing multidrug resistance in cancer cells. *Front. Pharmacol.*, 2014; 5: 159
- [20] Kastl L., Brown I., Schofield A.C.: Altered DNA methylation is associated with docetaxel resistance in human breast cancer cells. *Int. J. Oncol.*, 2010; 36: 1235–1241
- [21] Kathawala R.J., Gupta P., Ashby C.R. Jr., Chen Z.S.: The modulation of ABC transporter-mediated multidrug resistance in cancer: a review of the past decade. *Drug Resist. Updat.*, 2015; 18: 1–17
- [22] Kavallaris M.: Microtubules and resistance to tubulin-binding agents. *Nat. Rev. Cancer*, 2010; 10: 194–204
- [23] Kelly R.J., Draper D., Chen C.C., Robey R.W., Figg W.D., Piekarczyk R.L., Chen X., Gardner E.R., Balis F.M., Venkatesan A.M., Steinberg S.M., Fojo T., Bates S.E.: A pharmacodynamic study of docetaxel in combination with the P-glycoprotein antagonist tariquidar (XR9576) in patients with lung, ovarian, and cervical cancer. *Clin. Cancer Res.*, 2011; 17: 569–580
- [24] Kelly R.J., Robey R.W., Chen C.C., Draper D., Luchenko V., Barnett D., Oldham R.K., Caluag Z., Frye A.R., Steinberg S.M., Fojo T., Bates S.E.: A pharmacodynamic study of the P-glycoprotein antagonist CBT-1<sup>®</sup> in combination with paclitaxel in solid tumors. *Oncologist*, 2012; 17: 512
- [25] Kim M.S., Haney M.J., Zhao Y., Mahajan V., Deygen I., Klyachko N.L., Inskoe E., Piroyan A., Sokolsky M., Okolie O., Hingtgen S.D., Kabanov A.V., Batrakova E.V.: Development of exosome-encapsulated paclitaxel to overcome MDR in cancer cells. *Nanomedicine*, 2016; 12: 655–664
- [26] Kuang Y.H., Shen T., Chen X., Sodani K., Hopper-Borge E., Tiwari A.K., Lee J.W., Fu L.W., Chen Z.S.: Lapatinib and erlotinib are potent reversal agents for MRP7 (ABCC10)-mediated multidrug resistance. *Biochem. Pharmacol.*, 2010; 79: 154–161
- [27] Lhommé C., Joly F., Walker J.L., Lissoni A.A., Nicoletto M.O., Manikhas G.M., Baekelandt M.M., Gordon A.N., Fracasso P.M., Mielowski W.L., Jones G.J., Dugan M.H.: Phase III study of valspodar (PSC 833) combined with paclitaxel and carboplatin compared with paclitaxel and carboplatin alone in patients with stage IV or suboptimally debulked stage III epithelial ovarian cancer or primary peritoneal cancer. *J. Clin. Oncol.*, 2008; 26: 2674–2682
- [28] Li W., Zhai B., Zhi H., Li Y., Jia L., Ding C., Zhang B., You W.: Association of ABCB1,  $\beta$  tubulin I, and III with multidrug resistance of MCF7/DOC subline from breast cancer cell line MCF7. *Tumour Biol.*, 2014; 35: 8883–8891
- [29] Li W.J., Zhong S.L., Wu Y.J., Xu W.D., Xu J.J., Tang J.H., Zhao J.H.: Systematic expression analysis of genes related to multidrug-resistance in isogenic docetaxel and adriamycin-resistant breast cancer cell lines. *Mol. Biol. Rep.*, 2013; 40: 6143–6150
- [30] Litviakov N.V., Cherdynseva N.V., Tsyganov M.M., Denisov E.V., Garbukov E.Y., Merzliakova M.K., Volkomorov V.V., Vtorushin S.V., Zavyalova M.V., Slonimskaya E.M., Perelmutter V.M.: Changing the expression vector of multidrug resistance genes is related to neoadjuvant chemotherapy response. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 2013; 71: 153–163
- [31] Löwe J., Li H., Downing K.H., Nogales E.: Refined structure of  $\alpha$ -tubulin at 3.5 Å resolution. *J. Mol. Biol.*, 2001; 313: 1045–1057
- [32] Luo Y., Wang X., Wang H., Xu Y., Wen Q., Fan S., Zhao R., Jiang S., Yang J., Liu Y., Li X., Xiong W., Ma J., Peng S., Zeng Z., Li X., Phillips J.B., Li G., Tan M., Zhou M.: High Bak expression is associated with a favorable prognosis in breast cancer and sensitizes breast cancer cells to paclitaxel. *PLoS One*, 2015; 10: e0138955
- [33] Malaguti P., Vari S., Cognetti F., Fabi A.: The mammalian target of rapamycin inhibitors in breast cancer: current evidence and future directions. *Anticancer Res.*, 2013; 33: 21–28
- [34] Miki Y., Suzuki T., Kitada K., Yabuki N., Shibuya R., Moriya T., Ishida T., Ohuchi N., Blumberg B., Sasano H.: Expression of the steroid and xenobiotic receptor and its possible target gene, organic anion transporting polypeptide-A, in human breast carcinoma. *Cancer Res.*, 2006; 66: 535–542
- [35] Murray S., Briasoulis E., Linardou H., Bafaloukos D., Papadimitriou C.: Taxane resistance in breast cancer: mechanisms, predictive biomarkers and circumvention strategies. *Cancer Treat. Rev.*, 2012; 38: 890–903
- [36] Němcová-Fürstová V., Kopperová D., Balušíková K., Ehrlichová M., Brynychová V., Václavíková R., Daniel P., Souček P., Kovář J.: Characterization of acquired paclitaxel resistance of breast cancer cells and involvement of ABC transporters. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 2016; 310: 215–228
- [37] Peereboom D.M., Murphy C., Ahluwalia M.S., Conlin A., Eichler A., Van Poznak C., Baar J., Elson P., Seidman A.D.: Phase II trial of patupilone in patients with brain metastases from breast cancer. *Neuro Oncol.*, 2014; 16: 579–583
- [38] Perez EA.: Paclitaxel in breast cancer. *Oncologist*, 1998; 3: 373–389
- [39] Pusztaí L., Wagner P., Ibrahim N., Rivera E., Theriault R., Booser D., Symmans F.W., Wong F., Blumenschein G., Fleming D.R., Rouzier R., Boniface G., Hortobagyi G.N.: Phase II study of tariquidar, a selective P-glycoprotein inhibitor, in patients with chemotherapy-resistant, advanced breast carcinoma. *Cancer*, 2005; 104: 682–691
- [40] Qiao E.Q., Yang H.J.: Effect of pregnane X receptor expression on drug resistance in breast cancer. *Oncol. Lett.*, 2014; 7: 1191–1196
- [41] Rahman A., Korzekwa K.R., Grogan J., Gonzalez F.J., Harris J.W.: Selective biotransformation of taxol to  $6\alpha$ -hydroxytaxol by human cytochrome P450 2C8. *Cancer Res.*, 1994; 54: 5543–5546
- [42] Reed K., Hembruff S.L., Sprowl J.A., Parisenti A.M.: The temporal relationship between ABCB1 promoter hypomethylation, ABCB1 expression and acquisition of drug resistance. *Pharmacogenomics J.*, 2010; 10: 489–504

- [43] Roque D.M., Bellone S., English D.P., Buza N., Cocco E., Gasparrini S., Bortolomai I., Ratner E., Silasi D.A., Azodi M., Rutherford T.J., Schwartz P.E., Santin A.D.: Tubulin- $\beta$ -III overexpression by uterine serous carcinomas is a marker for poor overall survival after platinum/taxane chemotherapy and sensitivity to epothilones. *Cancer*, 2013; 119: 2582–2592
- [44] Seiden M.V., Swenerton K.D., Matulonis U., Campos S., Rose P., Batist G., Ette E., Garg V., Fuller A., Harding M.W., Charpentier D.: A phase II study of the MDR inhibitor biricodar (INCEL, VX-710) and paclitaxel in women with advanced ovarian cancer refractory to paclitaxel therapy. *Gynecol. Oncol.*, 2002; 86: 302–310
- [45] Sève P., Dumontet C.: Is class III  $\beta$ -tubulin a predictive factor in patients receiving tubulin-binding agents? *Lancet Oncol.*, 2008; 9: 168–175
- [46] Sharifi S., Barar J., Hejazi M.S., Samadi N.: Roles of the Bcl-2/Bax ratio, caspase-8 and 9 in resistance of breast cancer cells to paclitaxel. *Asian Pac. J. Cancer Prev.*, 2014; 15: 8617–8622
- [47] Shen T., Kuang Y.H., Ashby C.R., Lei Y., Chen A., Zhou Y., Chen X., Tiwari A.K., Hopper-Borge E., Ouyang J., Chen Z.S.: Imatinib and nilotinib reverse multidrug resistance in cancer cells by inhibiting the efflux activity of the MRP7 (ABCC10). *PLoS One*, 2009; 4: e7520
- [48] Shi X., Sun X.: Regulation of paclitaxel activity by microtubule-associated proteins in cancer chemotherapy. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 2017; 80: 909–917
- [49] Sparano J.A., Vrdoljak E., Rixe O., Xu B., Manikhas A., Medina C., Da Costa S.C., Ro J., Rubio G., Rondinon M., Perez Manga G., Peck R., Poulart V., Conte P.: Randomized phase III trial of ixabepilone plus capecitabine versus capecitabine in patients with metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *J. Clin. Oncol.*, 2010; 28: 3256–3263
- [50] Stavrovskaya A.A.: Cellular mechanisms of multidrug resistance of tumor cells. *Biochemistry*, 2000; 65: 95–106
- [51] Sudo T., Nitta M., Saya H., Ueno N.T.: Dependence of paclitaxel sensitivity on a functional spindle assembly checkpoint. *Cancer Res.*, 2004; 64: 2502–2508
- [52] Sun Y.L., Kumar P., Sodani K., Patel A., Pan Y., Baer M.R., Chen Z.S., Jiang W.Q.: Ponatinib enhances anticancer drug sensitivity in MRP7-overexpressing cells. *Oncol. Rep.*, 2014; 31: 1605–1612
- [53] Tamaki A., Ierano C., Szakacs G., Robey R.W., Bates S.E.: The controversial role of ABC transporters in clinical oncology. *Essays Biochem.*, 2011; 50: 209–232
- [54] Tanaka S., Nohara T., Iwamoto M., Sumiyoshi K., Kimura K., Takahashi Y., Tanigawa N.: Tau expression and efficacy of paclitaxel treatment in metastatic breast cancer. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 2009; 64: 341–346
- [55] Tanei T., Morimoto K., Shimazu K., Kim S.J., Tanji Y., Taguchi T., Tamaki Y., Noguchi S.: Association of breast cancer stem cells identified by aldehyde dehydrogenase 1 expression with resistance to sequential paclitaxel and epirubicin-based chemotherapy for breast cancers. *Clin. Cancer Res.*, 2009; 15: 4234–4241
- [56] Tian W., Liu J., Guo Y., Shen Y., Zhou D., Guo S.: Self-assembled micelles of amphiphilic PEGylated rapamycin for loading paclitaxel and resisting multidrug resistant cancer cells. *J. Mater. Chem. B*, 2015; 3: 1204–1207
- [57] Tiwari A.K., Sodani K., Dai C.L., Abuznait A.H., Singh S., Xiao Z.J., Patel A., Talele T.T., Fu L., Kaddoumi A., Gallo J.M., Chen Z.S.: Nilotinib potentiates anticancer drug sensitivity in murine ABCB1-, ABCG2-, and ABCC10-multidrug resistance xenograft models. *Cancer Lett.*, 2013; 328: 307–317
- [58] Toppmeyer D., Seidman A.D., Pollak M., Russell C., Tkaczuk K., Verma S., Overmoyer B., Garg V., Ette E., Harding M.W., Demetri G.D.: Safety and efficacy of the multidrug resistance inhibitor Incel (biricodar; VX-710) in combination with paclitaxel for advanced breast cancer refractory to paclitaxel. *Clin. Cancer Res.*, 2002; 8: 670–678
- [59] Wang M.Y., Chen P.S., Prakash E., Hsu H.C., Huang H.Y., Lin M.T., Chang K.J., Kuo M.L.: Connective tissue growth factor confers drug resistance in breast cancer through concomitant up-regulation of Bcl-xL and cIAP1. *Cancer Res.*, 2009; 69: 3482–3491
- [60] Wang W., Zhang H., Wang X., Patterson J., Winter P., Graham K., Ghosh S., Lee J.C., Katsetos C.D., Mackey J.R., Tuszynski J.A., Wong G.K., Ludueña R.F.: Novel mutations involving  $\beta$ I-,  $\beta$ IIA-, or  $\beta$ IVB-tubulin isotypes with functional resemblance to  $\beta$ III-tubulin in breast cancer. *Protoplasma*, 2017; 254: 1163–1173
- [61] Wang X., Yi L., Zhu Y., Zou J., Hong Y., Zheng W.: AKT signaling pathway in invasive ductal carcinoma of the breast: correlation with ER $\alpha$ , ER $\beta$  and HER-2 expression. *Tumori*, 2011; 97: 185–190
- [62] Wang Y., Yin S., Blade K., Cooper G., Menick D.R., Cabral F.: Mutations at leucine 215 of  $\beta$ -tubulin affect paclitaxel sensitivity by two distinct mechanisms. *Biochemistry*, 2006; 45: 185–194
- [63] Xu F., Wang F., Yang T., Sheng Y., Zhong T., Chen Y.: Differential drug resistance acquisition to doxorubicin and paclitaxel in breast cancer cells. *Cancer Cell Int.*, 2014; 14: 538
- [64] Yang X., Shen J., Gao Y., Feng Y., Guan Y., Zhang Z., Mankin H., Hornicek F.J., Duan Z.: Nsc23925 prevents the development of paclitaxel resistance by inhibiting the introduction of P-glycoprotein and enhancing apoptosis. *Int. J. Cancer.*, 2015; 137: 2029–2039
- [65] Yen W.C., Lamph W.W.: The selective retinoid X receptor agonist bexarotene (LGD1069, Targretin) prevents and overcomes multidrug resistance in advanced breast carcinoma. *Mol. Cancer Ther.*, 2005; 4: 824–834
- [66] Yin S., Bhattacharya R., Cabral F.: Human mutations that confer paclitaxel resistance. *Mol. Cancer Ther.*, 2010; 9: 327–335
- [67] Yin S., Cabral F., Veeraraghavan S.: Amino acid substitutions at proline 220 of  $\beta$ -tubulin confer resistance to paclitaxel and colcemid. *Mol. Cancer Ther.*, 2007; 6: 2798–2806
- [68] Zhang H., Zhang X., Wu X., Li W., Su P., Cheng H., Xiang L., Gao P., Zhou G.: Interference of Frizzled 1 (FZD1) reverses multidrug resistance in breast cancer cells through the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway. *Cancer Lett.*, 2012; 323: 106–113
- [69] Zhang K., Song H., Yang P., Dai X., Li Y., Wang L., Du J., Pan K., Zhang T.: Silencing dishevelled-1 sensitizes paclitaxel-resistant human ovarian cancer cells via AKT/GSK-3 $\beta$ / $\beta$ -catenin signalling. *Cell Prolif.*, 2015; 48: 249–258
- [70] Zhao W., Song Y., Xu B., Zhan Q.: Overexpression of centrosomal protein Nlp confers breast carcinoma resistance to paclitaxel. *Cancer Biol. Ther.*, 2012; 13:156–163
- [71] Zhuo W., Hu L., Lv J., Wang H., Zhou H., Fan L.: Role of progesterone X receptor in chemotherapeutic treatment. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 2014; 74: 217–227

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.