

急性白血病の薬剤耐性と ABC トランスポーター

東京女子医科大学医学部血液内科学

モトジトシコ オウ エンカ
泉二登志子・王 艶華

(受理 平成25年2月14日)

Multidrug Resistance of Acute Leukemia and ABC Transporters

Toshiko MOTOJI and Yan-Hua WANG

Department of Hematology, Tokyo Women's Medical University School of Medicine

Although the clinical outcome of acute leukemia (AL) has been improved by recent progress in chemotherapy, it is still difficult to treat. One of the major problems is drug resistance of leukemia cells to chemotherapeutic agents. Although drug resistance is caused by multiple mechanisms, a representative cause of drug resistance is the ABC transporter such as the multidrug resistance gene (*MDR1*) and its product, P-glycoprotein (P-gp). The P-gp has a trans-membrane structure, and its function is drug efflux. The P-gp is expressed in 20-40% of AL patients, and strongly expressed in patients with subtypes M4 and M5, an older age, and overt leukemia from myelodysplastic syndrome. The P-gp is highly expressed in leukemic cells which have an immature phenotype and unfavorable chromosomes. In P-gp positive leukemia cells, intracellular daunorubicin concentrations are low, and this leads to low drug sensitivity. Patients with P-gp positivity have a low remission rate and show short overall survival; thus, P-gp positivity is thought to be a poor prognostic factor. In vitro, multidrug-resistance reversing agent recovered drug sensitivity of leukemic cells. In clinical trials, however, the effectiveness of a multidrug resistance-reversing agent such as cyclosporine or zosuquidar is not satisfactory. A basic study on suppressing the function of ABC transporters is necessary for clinical improvement.

Key Words: acute leukemia, ABC transporter, multidrug resistance, P-glycoprotein, multidrug resistance reversing agent

はじめに

近年、急性白血病の治療成績は著しく向上してきたものの、抗がん薬に対する耐性が長期生存を妨げている。薬剤耐性を克服することが可能であれば、長期予後は飛躍的に改善するであろう。治療成績のさらなる向上を期待するには、抗がん薬耐性を引き起こす機序を解明し、より根本的な対策を立てることが重要である。

薬剤耐性には初めから抗がん薬が効きにくいいわゆる自然耐性と、治療を重ねていくうちに当初有効であったものが効かなくなってくる獲得耐性がある。一つの抗がん薬に耐性となった腫瘍は異なる種類の抗がん薬にも効かない、いわゆる多剤耐性(multidrug resistance)が臨床の場では往々にして見ら

れる。

薬剤耐性は複数の機序が重なって生じると考えられている。細胞膜の ATP binding cassette (ABC) トランスポーターの異常、細胞質内の代謝機構の異常、DNA 修復機構の異常、アポトーシスの低下、細胞生存シグナルの異常などがあげられる。本稿では ABC トランスポーターのなかでも代表的な最も研究が進んでいる *multidrug resistance 1* (*MDR1*, *ABCB1*) 遺伝子産物である P-glycoprotein (P-gp) を中心に、構造と機能、白血病細胞への発現、治療成績への関与と耐性克服薬の現状について述べる。

1. ABC トランスポーターとは

ABC 輸送体ファミリーの薬物排出トランスポーターは、ABCA から ABCG までの7つのサブファ

ミリーに分かれており、現在 49 種類の蛋白が知られている¹⁾。ATP 結合部位と複数の細胞貫通膜ドメインを有する構造をもつ。うち薬剤排出に関与する ABC トランスポーター遺伝子は 13 種類 (*ABCA2*, *ABCB1*, *ABCB4*, *ABCB11*, *ABCC1-6*, *ABCC10*, *ABCC11*, *ABCG2*) 存在する。ABC トランスポーターは細胞内の薬剤を細胞外へ汲み出す作用を持ち、その結果抗がん薬の場合には細胞内濃度が低下し、結果として薬剤耐性が発現する。ABC トランスポーターのなかでその機能が最も明らかになっているものは P-gp である。その他には *ABCG2* 遺伝子とその産物である breast cancer related protein (BCRP), *ABCC1* 遺伝子の産物である multidrug resistance-related protein (MRP1) などが、抗がん薬に対する薬剤耐性と関連することが判明している。

2. ABC トランスポーターの構造と機能

1) *MDR1* 遺伝子および P-gp

P-gp は第 7 染色体長腕 q21.1 に位置する多剤耐性遺伝子 *MDR1* の産物であり、細胞膜に存在する 170kd の疎水性蛋白である。12 の膜貫通領域があり、2 つの ATP 結合部位を有する (Fig. 1)。この蛋白は ATP のエネルギーを利用して濃度勾配に逆らって薬剤を細胞外へ放出するポンプとして働くばかりでなく、細胞表面から中へ入ろうとする薬剤を捕捉して細胞内への移行をも阻害する機能を有する²⁾³⁾。

P-gp の発現は、*MDR1* 遺伝子プロモーター領域のメチル化の変化、*MDR1* 遺伝子の増幅、*MDR1* 遺伝子再構成による発現増加、アレルによる発現量の違いなどによって調節されている。*MDR1* 遺伝子の一塩基多型はこれまでに 30 種類以上が報告され、人種差の存在も認められているが、これによって治療効果が異なることが報告されている。

正常組織では、P-gp は副腎、肝細胞、腎尿細管上皮、胃や腸の粘膜上皮細胞、脳血液関門などに存在し、生理学的な機能は有害物質の細胞外への排出と考えられ、これによって各臓器を毒物から保護すると考えられている。

P-gp は腫瘍細胞では、抗がん薬を排出するように働き、その結果、細胞内の抗がん薬濃度を低下させるため、抗がん効果が減弱することで薬剤耐性を引き起こす。P-gp によって排出される抗がん薬としてはアンスラサイクリン系、ビンカアルカロイド系、エポドフィロトキシン系などがある³⁾。アンスラサイクリン系薬物の中で、例外的にミトキサントロン

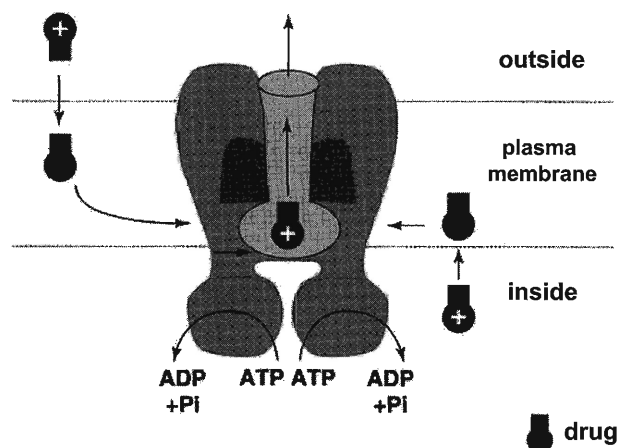


Fig. 1 Structure and function of P-glycoprotein
This model shows that P-gp-mediated efflux transport of drug substrates can occur at the level of the plasma membrane or from the intracellular compartment. ATP, adenosine triphosphate; ADP, adenosine diphosphate; Pi, inorganic phosphate.

は排出されないことが知られている。また代謝拮抗薬やアルキル化薬も影響を受けない。

2) *ABCG2* 遺伝子および BCRP

BCRP は乳がん細胞から検出された蛋白で、第 4 染色体に位置する *BCRP* 遺伝子の産物であり、比較的近年同定されたものである⁴⁾。この蛋白は 6 つの膜貫通領域と 1 つの ATP 結合部位を有しており、半分の構造を有するハーフトランスポーターであり、薬物を能動輸送する。

BCRP は正常組織においては消化管、肝臓、腎臓、胎盤などに発現し、アンスラサイクリン系、エポドフィロトキシン系、ミトキサントロンなど広範囲の薬物の耐性発現に関与していることが知られている。

3) *ABCC1* 遺伝子および MRP1

MRP は多種類あるが、うち MRP1 から MRP5 までが薬剤耐性に関与している。その中で最もよく詳細が判明している MRP1 は Cole ら⁵⁾によって同定されたもので、P-gp と同様に細胞膜蛋白であり、ATP 依存性に薬物を能動輸送する。N 末端に細胞膜を 2 回貫通する領域をもち C 末端には P-gp と類似構造があるが、アミノ酸上の相同性は 20% 以下であり、遺伝子は第 16 番染色体上にある。

MRP1 は正常組織では、消化管、肝臓、腎臓などの上皮細胞に存在する。MRP1 を介して排出される抗がん薬としては、アンスラサイクリン系、エポドフィロトキシン系、ミトキサントロンなど広範囲

Table Intracellular Daunorubicin/Rhodamine123 (DNR/Rh123) Content of Blast Cells (Relative Mean Fluorescence Intensity) With and Without MS-209*

DNR/Rh123	P-gp positivity, %		
	<20	20 to 40	>40
No of samples	13	11	9
DNR accumulation			
DNR	42.1±15.4	27.0±11.5†	25.2±11.1†
DNR + MS-209	38.8±11.6	33.3±14.0§	39.2±16.6§
DNR retention			
DNR	15.5±6.6	8.5±4.4†	10.0±3.7†
DNR + MS-209	15.7±6.6	10.0±5.3	16.5±7.5§
Rh123 accumulation			
Rh123	10.6±10.3	8.3±2.7	9.4±8.7
Rh123 + MS-209	11.0±11.3	8.8±5.7	8.5±7.2
Rh123 retention			
Rh123	8.1±6.9	3.3±3.4†	0.6±0.4‡
Rh123 + MS-209	7.5±5.6	8.4±6.1§	7.9±5.7§

*MS-209 is a compound synthesized in Japan as a multi-drug resistance-reversing agent. This compound inhibits the action of P-glycoprotein (P-gp).

†‡Significant when compared with results obtained for P-gp⁻ (<20%) blast cells: †P<0.05; ‡P<0.01.

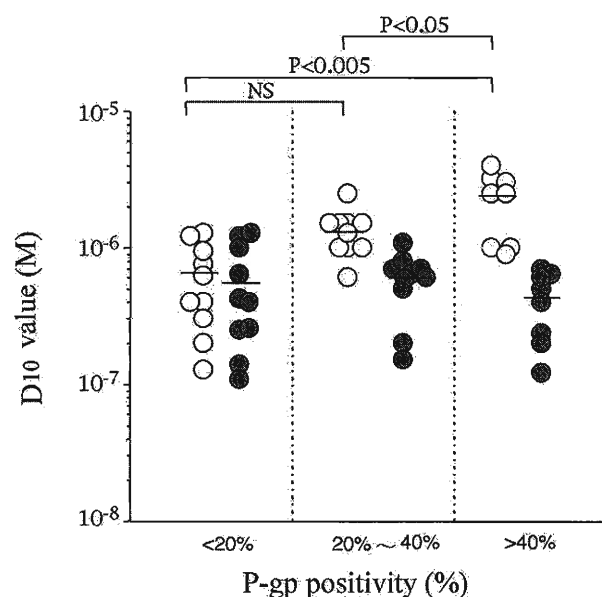
§||Significant when compared with results obtained for blast cells without MS-209: §P<0.01; ||P<0.001.

にわたっているが、パクリタキセルに対しては耐性がなく、この点で P-gp と異なる。

3. 白血病細胞における ABC トランスポーターの発現

急性骨髄性白血病 (acute myelogenous leukemia: AML) 細胞では、発症時、患者の 20~40% に P-gp が発現している⁶⁾⁷⁾。P-gp の発現頻度は約 8% と小児では低く⁸⁾、一方高齢者では高い⁷⁾。FAB 分類で見ると M3 や急性リンパ性白血病では P-gp 発現例が少なく、M4, M5 では多いことが知られている。表面形質との関連については CD34 や CD7 の陽性細胞に P-gp 発現例が多い⁶⁾。また二次性白血病や refractory anemia with excess of blasts (RAEB), RAEB in transformation (RAEB-T), 慢性骨髄単球性白血病など、高頻度に急性白血病に移行する骨髄異形成症候群 (myelodysplastic syndrome: MDS) の細胞に P-gp 発現頻度が高い。さらに不良な予後と関連する 5 番や 7 番の染色体異常、たとえば 5, -7 などを持つ症例には P-gp 発現頻度が高く⁹⁾、t(15; 17), t(8; 21) など良好な予後と関連するとされる染色体異常を有する症例では P-gp 発現頻度は低い。

白血病細胞をダウノルビシンと共に一定時間孵置



Mean D10 value:

○ - MS-209:	$6.3 \times 10^{-7} \text{M}$	$1.3 \times 10^{-6} \text{M}$	$2.3 \times 10^{-6} \text{M}$
● + MS-209:	$5.6 \times 10^{-7} \text{M}$	$6.0 \times 10^{-7} \text{M}$	$4.2 \times 10^{-7} \text{M}$
Total:	n=10	n=10	n=8

Fig. 2 Daunorubicin sensitivity (the drug concentration that decreases the colony number to 10% of the control [D10]) of leukemic blast progenitors with and without MS-209 and P-gp positivity.

On incubation with MS-209, the D10 ratio increased 2.2-fold in the low-grade P-gp⁺ group and 5.5-fold in the high-grade P-gp⁺ group, whereas the D10 ratio did not increase in the P-gp⁻ group. ○, D10 values in the absence of MS-209; ●, D10 values in the presence of MS-209. S indicates significant; NS, not significant. (From Wang YH et al¹⁰⁾)

して、細胞内ダウノルビシンの濃度を測定すると、P-gp 陽性細胞では P-gp 陰性細胞に比べてダウノルビシンの細胞内濃度が有意に低く白血病細胞が抗がん薬に対し耐性を示す (Table)¹⁰⁾。白血病性コロニー法を用いて、白血病性前駆細胞の抗がん薬の薬剤感受性を調べると、コロニーを形成する白血病性前駆細胞においても P-gp 陽性細胞では陰性細胞に比較して薬剤感受性が低い (Fig. 2)¹⁰⁾。

白血病性幹細胞は正常造血幹細胞と同様に CD34+CD38- の細胞表面形質を有し¹¹⁾、MDR1 発現は AML の 80% 以上の症例にみられ、ABCG2 および ABCC1 遺伝子も半数以上の症例に発現していることが報告されている¹¹⁾。なかでも最も未熟な幹細胞分画とされる CD34+CD38-CD123+ 分画で、P-gp, BCRP, MRP の発現が最も高い¹²⁾。しかしながら、その白血病幹細胞における P-gp や MRP1 の発現程度は、正常造血幹細胞におけるそれらの発

現に比較すると有意に低い¹¹⁾¹³⁾。

4. 白血病細胞における ABC トランスポーターの発現と臨床成績

P-gp の発現程度と治療成績との関連をみると、完全寛解率は P-gp 陰性群で明らかに高く、P-gp 発現例では寛解の導入が困難なことが多い (Fig. 3)^{6)14)~17)}。初回治療で寛解に入った症例では白血病細胞内 DNR 濃度が高く寛解に入りやすい状態にあった。CD34+CD38- の白血病幹細胞分画でも *MDR1* 遺伝子や *BCRP1* 遺伝子発現が高い症例では寛解に入りにくいことが報告¹⁸⁾されている。このように成人白血病では P-gp の存在は寛解導入の難易を左右する強力な因子といえることができる。

さらに P-gp 発現例では生存期間や無病生存期間が有意に短い¹⁴⁾。白血病細胞の残存程度を寛解時および地固め療法後に経過を追って検討すると、P-gp 発現例では治療後も白血病細胞が多く残存する症例が有意に多く、再発率は高く生存期間も短い¹⁹⁾。最近では P-gp の発現よりも P-gp のロダミン排出機能が治療効果とより強く関連するとの報告も多く、P-gp 機能の亢進している症例では生存率が有意に低値を示すとの報告²⁰⁾²¹⁾がある。さらに P-gp のみならず、ABC トランスポーター全体の活性を測定できる JCI アッセイがより正確に MDR を判断するのに適切ではないかと考えられ、正常染色体を示す AML 症例では JCI アッセイを用い測定した ABC トランスポーター活性が独立した予後因子であり、活性が高い症例では生存期間が短いことが報告された²²⁾。

再発時には P-gp の発現頻度が増加しているか否かについては一定の見解が得られていない¹⁶⁾²³⁾。著者らの検討では初発時に比較して再発時に P-gp が増強していた症例は再発例の約半数にみられたが、再発時の陽性化は再寛解率へ影響を及ぼしていない¹⁶⁾。

MDR1 遺伝子の一塩基多型は抗がん薬の血中濃度を左右することから、一塩基多型が AML の治療成績にも影響を及ぼすのではないかと考えられる。事実、exon26/3435 が wild type である CC homozygous を示す患者では他のタイプと比べて生存率が低く、再発率が高いことが報告されている²⁴⁾。この結果は P-gp の一塩基多型もまた治療への反応性を左右する重要な因子であることを示している。

白血病における BCRP の臨床的意義については、BCRP が発現している AML 症例では寛解に入り

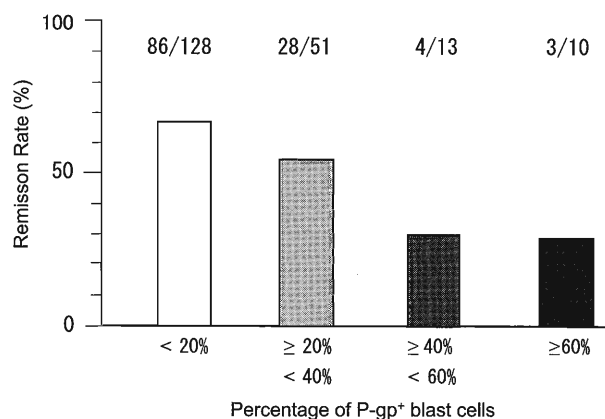


Fig. 3 Remission rate in AL patients and P-gp positivity

The complete remission rates decreased in parallel with increasing P-gp-positive percentages.

Data listed above the bar indicate the number of patients who entered remission out of total number of patients. (From Motoji T et al¹⁵⁾)

くく、また予後が悪いと報告され²⁵⁾²⁶⁾、再発時にも BCRP の増加が報告されている²⁷⁾。白血病における MRP1 の発現と治療反応性や予後については一定の結果が得られていないが、発現している症例では予後が悪いとする報告²⁸⁾²⁹⁾が多いようである。

5. 白血病細胞に対する耐性克服法

P-gp 陽性細胞の抗癌薬に対する耐性を解除し薬剤感受性を高める方法、すなわち耐性克服法について現時点で臨床的に応用可能と思われる方法は耐性克服薬の使用である。臨床に応用されてきた耐性克服薬は P-gp と結合して薬剤の排出をブロックする作用を持ち、これによって細胞内薬剤濃度を高めるものである。耐性克服薬として日本で開発されたキノリン化合物である MS-209 について in vitro で耐性克服効果を検討すると、P-gp 陽性細胞に MS-209 を添加した場合には非添加群に比べて細胞内薬剤濃度は有意に高くなった¹⁰⁾³⁰⁾。Table に示すようにダウノルビシン、ロダミンの細胞内含有量は P-gp 陽性率が高くなるにつれて減少するが、ここに MS-209 を添加すると P-gp 陽性率が高い群でも P-gp 陰性細胞と同じ程度にまで細胞内ダウノルビシン、ロダミン含有量を増加させた。耐性克服薬の効果は白血病コロニー法を用いた白血病性前駆細胞の薬剤感受性についても同様に非常に有効であった¹⁰⁾ (Fig. 2)。他の方法として *MDR1* アンチセンスによる P-gp 産生抑制も有効な耐性克服方法であり、in vitro では高い効果が得られている¹⁵⁾³¹⁾ (Fig. 4)。

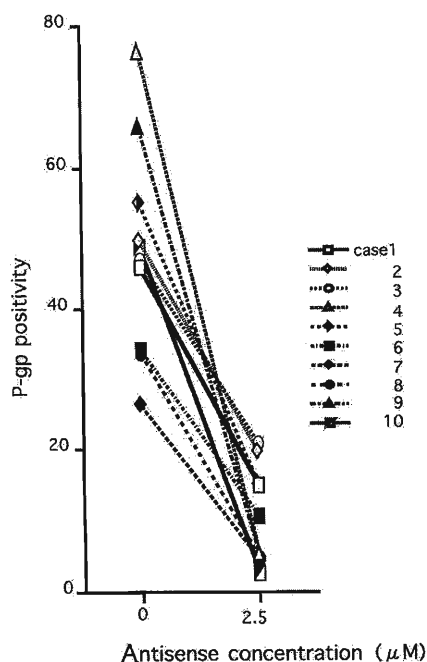


Fig. 4 The percentages of P-gp-positive cells in AL leukemia cells before and after antisense oligonucleotide treatments. (From Motoji T et al¹⁵⁾)

6. 耐性克服薬の臨床治験

耐性克服薬を臨床治験に用いた結果がいくつか報告³²⁾³³⁾されている。有効であったとする代表的な報告³²⁾では、不応性や再発例 AML、二次性白血病などの症例 226 人に対し大量シタラビン、ダウノルビシンを投与し、耐性克服薬としてシクロスポリンを併用したもので、寛解率はシクロスポリン非併用群対併用群が 33% 対 39% と有意差は認められなかったものの、薬剤不応例が 47% 対 31% と減少し、無病再発期間、全生存期間が非併用群に比較し有意に延長した。また高リスク MDS についてシタラビン、ミトキサントロンによる化学療法に塩酸キニーネを耐性克服薬として投与した無作為試験では、P-gp 陽性症例に限ってみると全生存率が塩酸キニーネ併用群対非併用群：52% 対 18%、全生存期間中央値も 13 ヶ月対 8 ヶ月といずれも全生存期間の延長がみられ、全生存期間、無病再発期間も非併用群に比較して併用群で有意に延長した³⁴⁾。しかし耐性克服薬を用いても全生存期間が延長しなかったという報告もみられる³⁵⁾³⁶⁾。よい結果が得られていない理由のひとつは、シクロスポリンや PSC833 を併用すると抗癌薬の血中からの排出が減少し血中濃度が高くなり、毒性が強くてしまうことである。

最近、開発された P-gp により親和性の高い新規薬剤、zosuquidar (ゾスキダル) は、P-gp の基質と

は反応せず抗がん薬の血中濃度を変化させないので、抗癌薬の量を変える必要がない。in vitro で P-gp は 90% 以上抑制され³⁷⁾、AML にダウノルビシンとシタラビンと同時にゾスキダルを投与した結果では、11/16 例と高率に完全寛解が得られたという報告³⁸⁾もあるが、一方では AML とハイリスク MDS でゾスキダルを投与しても生存率には有意差はなかったとする報告³⁹⁾もある。この結果について、ゾスキダルは半減期が短いので P-gp の抑制が不十分である可能性、またゾスキダルは MRP1 や BCRP の機能は阻害しないので、耐性克服効果としては不十分であった可能性が指摘されている。ABC トランスポーターは多数存在するので、一つの排出機能を抑制しても抗がん薬は他の排出機能を利用するようになり不十分なのかもしれない。幅広い範囲のトランスポーターを同時に抑制する薬剤として VX710 (Biricodar) や GF120918 (Elacridar) などが開発されてきており、そのような機能抑制薬を用いる方法も必要であろう。また P-gp の発現を抑制する分子標的療法薬や P-gp の作用を阻害する tipifarnib など⁴⁰⁾今後効果が期待される。

おわりに

薬剤耐性の代表的な機序である ABC トランスポーター、すなわち P-gp を中心に急性白血病に関する現在までの知見を述べた。急性白血病において P-gp の自然耐性に関する知見は明らかになったが、獲得耐性への関与についてはまだ明らかにされていない。臨床治験での耐性克服薬の効果はいまだ不十分であり、ABC トランスポーターの機能抑制についての基礎的な研究を進めることが、より有効かつ適切な耐性克服方法の確立に結びつくものと期待する。

開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) de Jonge-Peeters SD, Kuipers F, de Vries EG et al: ABC transporter expression in hematopoietic stem cells and the role in AML drug resistance. *Crit Rev Oncol Hematol* **62**: 214-226, 2007
- 2) Juliano RL, Ling V: A surface glycoprotein modulating drug permeability in Chinese hamster ovary cell mutant. *Biochem Biophys Acta* **455**: 152-162, 1976
- 3) Germann UA: Molecular analysis of the multidrug transporter. *Cytotechnology* **12**: 33-62, 1993
- 4) Doyle LA, Yang W, Abruzzo LV et al: A multidrug resistance transporter from human MCF-7 breast cancer cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* **95**:

- 15665–15670, 1998
- 5) **Cole SP, Bhardwaj G, Gerlach JH et al:** Overexpression of a transporter gene in a multidrug-resistant human lung cancer cell line. *Science* **258**: 1650–1654, 1992
 - 6) **Del Poeta G, Stasi R, Aronica G et al:** Clinical relevance of P-glycoprotein expression in de novo acute myeloid leukemia. *Blood* **87**: 1997–2004, 1996
 - 7) **Hunault M, Zhou D, Delmer A et al:** Multidrug resistance gene expression in acute myeloid leukemia: major prognosis significance for in vivo drug resistance to induction treatment. *Ann Hematol* **74**: 65–71, 1997
 - 8) **Sievers EL, Smith FO, Woods WG et al:** Cell surface expression of the multidrug resistance P-glycoprotein (P-170) as detected by monoclonal antibody MRK-16 in pediatric acute myeloid leukemia fails to define a poor prognostic group: a report from the Childrens Cancer Group. *Leukemia* **9**: 2042–2048, 1995
 - 9) **Leith CP, Kopecky KJ, Godwin J et al:** Acute myeloid leukemia in the elderly: assessment of multidrug resistance (MDR1) and cytogenetics distinguishes biologic subgroups with remarkably distinct responses to standard chemotherapy. A Southwest Oncology Group Study. *Blood* **89**: 3323–3329, 1997
 - 10) **Wang YH, Motoji T, Motomura S et al:** Recovery of drug sensitivity by MS-209, a new multidrug resistance-reversing agent, on acute myelogenous leukaemic blasts and K562 cells resistance to adriamycin cell line. *Eur J Haematol* **58**: 186–194, 1997
 - 11) **de Grouw EP, Raaijmakers MH, Boezeman JB et al:** Preferential expression of a high number of ATP binding cassette transporters in both normal and leukemic CD34+CD38– cells. *Leukemia* **20**: 750–754, 2006
 - 12) **de Figueiredo-Pontes LL, Pintão MC, Oliveira LC et al:** Determination of P-glycoprotein, MDR-related protein 1, breast cancer resistance protein, and lung-resistance protein expression in leukemic stem cells of acute myeloid leukemia. *Cytometry B Clin Cytom* **74**: 163–168, 2008
 - 13) **Steinbach D, Legrand O:** ABC transporters and drug resistance in leukemia: was P-gp nothing but the first head of the Hydra? *Leukemia* **21**: 1172–1176, 2007
 - 14) **Campos L, Guyotat D, Archimbaud E et al:** Clinical significance of multidrug resistance P-glycoprotein expression on acute nonlymphoblastic leukemia cells at diagnosis. *Blood* **79**: 473–476, 1992
 - 15) **Motoji T, Motomura S, Wang YH:** Multidrug resistance of acute leukemia and a strategy to overcome it. *Int J Hematol* **72**: 418–424, 2000
 - 16) **Motoji T, Motomura S, Wang YH et al:** Clinical significance of P-glycoprotein in acute leukemia and a strategy to overcome drug resistance. In *Frontiers in Cancer Research* (Jeffries LP ed), pp123–151, Nova Science Publishers, New York (2006)
 - 17) **Tsuji K, Wang YH, Takanashi M et al:** Overexpression of lung resistance-related protein and P-glycoprotein and response of induction chemotherapy in acute myelogenous leukemia. *Hematology report* **4e**: 18, 2012
 - 18) **Ho MM, Hogge DE, Ling V:** MDR1 and BCRP1 expression in leukemic progenitors correlates with chemotherapy response in acute myeloid leukemia. *Exp Hematol* **36**: 433–442, 2008
 - 19) **Venditti A, Buccisano F, Del Poeta G et al:** Level of minimal residual disease after consolidation therapy predicts outcome in acute myeloid leukemia. *Blood* **96**: 3948–3952, 2000
 - 20) **Brozek J, Bryl E, Płoszyńska A et al:** P-glycoprotein activity predicts outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* **31**: 493–499, 2009
 - 21) **Pallis M, Hills R, White P et al:** Analysis of the interaction of induction regimens with p-glycoprotein expression in patients with acute myeloid leukaemia: results from the MRC AML15 trial. *Blood Cancer J* **1**: e23, 2011
 - 22) **Hirsch P, Tang R, Marzac C et al:** Prognostic impact of high ABC transporter activity in 111 adult acute myeloid leukemia patients with normal cytogenetics when compared to *FLT3*, *NPM1*, *CEPBA* and *BAALC*. *Haematologica* **97**: 241–245, 2012
 - 23) **van den Heuvel-Eibrink MM, Wiemer EA, de Boevere MJ et al:** MDR1 gene-related clonal selection and P-glycoprotein function and expression in relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Blood* **97**: 3605–3620, 2001
 - 24) **Illmer T, Schulaer US, Thiede C et al:** MDR1 gene polymorphisms affect therapy outcome in acute myeloid leukemia patients. *Cancer Res* **62**: 4955–4962, 2002
 - 25) **Damiani D et al:** The prognostic value of P-glycoprotein (ABCB) and breast cancer resistance protein (ABCG2) in adults with *de novo* acute myeloid leukemia with normal karyotype. *Haematologica* **91**: 825–828, 2006
 - 26) **Steinbach D, Sell W, Voigt A et al:** BCRP gene expression is associated with a poor response to remission induction therapy in childhood acute myeloid leukemia. *Leukemia* **16**: 1443–1447, 2002
 - 27) **van den Heuvel-Eibrink MM, Wiemer EA, Prins A et al:** Increased expression of the breast cancer resistance protein (BCRP) in relapsed or refractory acute myeloid leukemia (AML). *Leukemia* **16**: 833–839, 2002
 - 28) **Zhou DC, Zittoun R, Marie JP:** Expression of multidrug resistance-associated protein (MRP) and multidrug resistance (MDR1) genes in acute myeloid leukemia. *Leukemia* **9**: 1661–1666, 1995
 - 29) **Schaich M, Soucek S, Thiede C et al:** MDR1 and MRP1 gene expression are independent predictors for treatment outcome in adult acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* **128**: 324–332, 2005
 - 30) **Tsuji K, Motoji T, Sugawara I et al:** Significance of lung resistance-related protein in the clinical out-

- come of acute leukaemic patients with reference to P-glycoprotein. *Br J Haematol* **110**: 370–378, 2000
- 31) **Motomura S, Motoji T, Takanashi M et al**: Inhibition of P-glycoprotein and recovery of drug sensitivity of human acute leukemic blast cells by multidrug resistance gene (mdr1) antisense oligonucleotides. *Blood* **91**: 3163, 1998
 - 32) **List AF, Kopecky KJ, Willman CL et al**: Benefit of cyclosporine modulation of drug resistance in patients with poor-risk acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group study. *Blood* **98**: 3212–3220, 2001
 - 33) **Matsouka P, Pagoni M, Zikos P et al**: Addition of cyclosporin-A to chemotherapy in secondary (post-MDS) AML in the elderly. A multicenter randomized trial of the Leukemia Working Group of the Hellenic Society of Hematology. *Ann Hematol* **85**: 250–256, 2006
 - 34) **Wattel E, Solary E, Hecquet B et al**: Quinine improves the results of intensive chemotherapy in myelodysplastic syndromes expressing P glycoprotein: results of a randomized study. *Br J Haematol* **102**: 1015–1024, 1998
 - 35) **Kolitz JE, George SL, Marcucci G et al**: P-glycoprotein inhibition using valspodar (PSC-833) does not improve outcomes for patients younger than age 60 years with newly diagnosed acute myeloid leukemia: Cancer and Leukemia Group B study 19808. *Blood* **116**: 1413–1421, 2010
 - 36) **Greenberg PL, Lee SJ, Advani R et al**: Mitoxantrone, etoposide, and cytarabine with or without valspodar in patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome: a phase III trial (E2995). *J Clin Oncol* **22**: 1078–1086, 2004
 - 37) **Lancet JE, Baer MR, Duran GE et al**: A phase I trial of continuous infusion of the multidrug resistance inhibitor zosuquidar with daunorubicin and cytarabine in acute myeloid leukemia. *Leuk Res* **33**: 1055–1061, 2009
 - 38) **Gerrard G, Payne E, Baker RJ et al**: Clinical effects and P-glycoprotein inhibition in patients with acute myeloid leukemia treated with zosuquidar trihydrochloride, daunorubicin and cytarabine. *Haematologica* **89**: 782–790, 2004
 - 39) **Cripe LD, Li X, Litzow M et al**: A randomized, placebo-controlled, double blind trial of the MDR modulator, zosuquidar, during conventional induction and post-remission therapy for pts >60 years of age with newly diagnosed acute myeloid leukemia (AML) or high-risk myelodysplastic syndrome (HR-MDS): ECOG 3999. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* **108**: 423, 2006
 - 40) **Medeiros BC, Landau HJ, Morrwo M et al**: The farnesyl transferase inhibitor, tipifarnib, is a potent inhibitor of the MDR1 gene product, Pglycoprotein, and demonstrates significant cytotoxic synergism against human leukemia cell lines. *Leukemia* **21**: 739–746, 2007