



Rola wybranych polimorfizmów genu MGMT w rozwoju chorób nowotworowych

Role of selected MGMT polymorphisms in cancer development

Paweł Kiczmer, Błażej Szydło, Joanna K. Strzelczyk, Karolina Gołąbek, Zofia Ostrowska

Katedra i Zakład Biologii Medycznej i Molekularnej, Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze,
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

STRESZCZENIE

Materiał genetyczny komórki jest nieustannie narażony na działanie czynników mutagennych. Odpowiednie mechanizmy chroniące przed szkodliwym wpływem mutagenów są niezwykle ważne dla prawidłowego funkcjonowania oraz kontroli proliferacji komórek. Jednym z mechanizmów naprawczych jest działanie enzymu MGMT, który odpowiada za ochronę DNA komórki przed czynnikami alkilującymi. Różnice w aktywności enzymu, wynikające z występowania wielu odmian polimorficznych jego genu, mogą prowadzić niekiedy do zwiększonego ryzyka zachorowania na nowotwory.

Tematem pracy jest omówienie roli niektórych polimorfizmów genu MGMT w rozwoju oraz terapii chorób nowotworowych.

SŁOWA KLUCZOWE

polimorfizm, nowotwory, MGMT

STRESZCZENIE

Cell DNA is constantly exposed to mutagenic factors. DNA repair mechanisms are very important to provide proper cell functioning and proliferation control. One of the DNA repair mechanisms is based on the O6-methylguanine-DNA methyltransferase enzyme, which provides protection against alkylating agents. Differences in MGMT enzyme activity may be caused by MGMT gene polymorphisms. MGMT polymorphisms may increase cancer risk, e.g. lung cancer or

Received: 02.12.2016

Revised: 01.01.2017

Accepted: 03.01.2017

Published online: 21.12.2017

Adres do korespondencji: Paweł Kiczmer, Katedra i Zakład Biologii Medycznej i Molekularnej, Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. Jordana 19, 41-808 Zabrze, tel. +48 505 077 038, e-mail: PKiczmer@wp.eu

Copyright © Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
www.annales.sum.edu.pl



esophageal cancer. In this review we have described the role of some MGMT polymorphisms in cancer development and therapy.

KEY WORDS

cancer, polymorphism, MGMT

WSTĘP

W ciągu życia komórki materiał genetyczny nieustannie narażony jest na działanie czynników mutagenicznych, mogących powodować jego uszkodzenie. Do czynników takich należą niektóre substancje chemiczne i oddziaływania fizyczne, a także czynniki biologiczne. Komórki wyposażone są w liczne mechanizmy chroniące je przed działaniem mutagenów. Jeden z nich związany jest z działaniem enzymu MGMT (metylotransferaza O⁶-metyloguaniny DNA), znanym również jako AGT, AGAT czy ATaza [1,2]. MGMT odpowiada za ochronę komórki przed czynnikami alkilującymi w mechanizmie bezpośredniego odwrócenia uszkodzenia DNA (*damage response and repair* – DRR) [1,2]. Zniesienie bądź zaburzenia funkcji tego enzymu wiążą się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia wielu chorób, w tym nowotworowych [1]. Różnice aktywności enzymu, wynikające z różnych odmian polimorficznych jego genu, są tematem niniejszego artykułu.

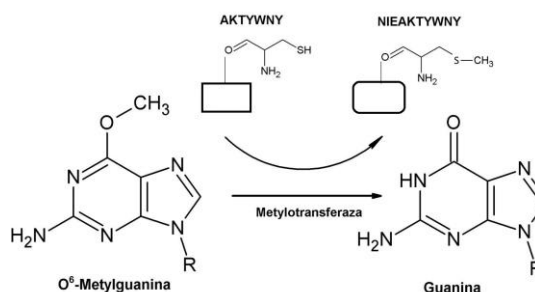
Mechanizm działania enzymu MGMT

MGMT uczestniczy w usuwaniu grup alkilowych z atomu O⁶ guaniny i przenoszeniu ich na cysteinę, zapobiegając tym samym spontanicznym mutacjom G:C → A:T, które zachodzą poprzez nieprawidłową alkilację guaniny (ryc. 1) [29].

Gen kodujący *MGMT* położony jest na chromosomie 10 w pozycji 10q26 [1]. Składa się on z 5 eksonów i 4 intronów [2]. Białko kodowane przez ten gen zbudowane jest z 207 aminokwasów i zawiera konserwatywny fragment tworzący centrum aktywne, złożone z proliny, cysteiny, histydyny i argininy [3]. W strukturze enzymu występuje atom cynku, którego obecność zwiększa aktywność enzymatyczną MGMT. Usunięcie cynku nie skutkuje jednak całkowitą utratą aktywności tego enzymu. MGMT wykazuje największą aktywność w tkance wątroby, najmniejszą natomiast w szpiku kostnym [3].

Ekspresja *MGMT* jest indukowana przez glikokortykosteroidy, cykliczny AMP (adenozynomonofosforan), kinazę białkową C oraz białka aktywatorowe AP-1 i AP-2 (*activator protein-1,2*) [3]. Białka AP-1 to grupa dimerycznych czynników transkrypcyjnych, do której należą czynniki Jun, Fos i ATF (*activating*

transcription factor). Poprzez wiązanie się ze swoim miejscem regulatorowym DNA, wpływają między innymi na proliferację komórek [4]. Białko AP-2 ulega ekspresji w grzebieniu nerwowym (multipotentne komórki neuroektodermy). Jego ekspresja jest regulowana przez kwas retinowy. Łącząc się ze specyficznymi miejscami DNA za pomocą sekwencji zlokalizowanej na końcu C białka, aktywuje on transkrypcję genu [5]. Za zwiększenie ekspresji *MGMT* odpowiada także długotrwałe narażenie na czynniki alkilujące [2].



Ryc. 1. Mechanizm działania MGMT, zmienione za [29].
Fig. 1. Mechanism of MGMT function, as amended by [29].

Polimorfizmy genu *MGMT*

Zaobserwowana zmienność osobnicza aktywności MGMT może wynikać z wariantów polimorficznych w obrębie jego genu [6]. Najczęściej spotykanym typem jest polimorfizm pojedynczego nukleotydu (*single nucleotide polymorphism* – SNP) [6].

Pierwszym omawianym polimorfizmem jest Rs12917, który prowadzi do zmiany aminokwasu w pozycji 84 z leucyny na fenyloalaninę. Wpływ tej zmiany na aktywność enzymu nie został jednoznacznie określony. Niektórzy badacze sugerują, że nie wpływa ona na aktywność i właściwości fizykochemiczne białka [8], inni jednak sugerują, że obecność fenyloalaniny może przyczyniać się do zwiększenia powinowactwa białka do Zn²⁺ [2,7,9], co powoduje zwiększenie aktywności enzymatycznej. Kliniczne konsekwencje wystąpienia tego polimorfizmu także wymagają szerszych badań. Zienolddiny i wsp. [10] w badaniu na grupie 343 pacjentów oraz grupie kontrolnej 414 zdrowych osób dowiedli, że nosiciele wariantu T Rs12917 MGMT częściej chorują na niedrobnokomórkowego raka płuc, co potwierdzają badania Liu i wsp. [11]. Szersze badania nie wykazały jednak istotnej zależności [12]. Niektórzy autorzy sugerują, że wariant T polimorfi-



zmu Rs12917 może predysponować do rozwoju raka jelita grubego u rasy kaukaskiej [13], jednak metaanaliza Du i wsp. [12] nie wykazała istotnego związku z zachorowaniem na ten nowotwór, stwierdzono jednak zwiększone ryzyko zachorowania na raka przełyku u nosicieli wariantu T. Interesujące wyniki otrzymali Huang i wsp. [14] dowodząc, że u osób rasy kaukaskiej z wariantami alleli T Rs12917 występowało zmniejszone ryzyko zachorowalności na nowotwory głowy i szyi przy narażeniu na alkohol i dym tytoniowy. Inne badania wykazały, że posiadacze genotypu CC polimorfizmu Rs12917 są bardziej narażeni na wystąpienie glejaka, niż osoby o genotypach CT oraz TT [9].

Kolejny opisywany polimorfizm Rs2308321, prowadzący do zmiany aminokwasu 143 z izoleucyny na walinę, wydaje się interesujący, gdyż lokalizuje się bardzo blisko wchodzącej w skład centrum aktywnego Cys145, będącej akceptorem grup alkilowych [8]. Wpływ polimorfizmu Rs2308321 na rozwój nowotworów nie jest jednoznacznie określony. Zhong i wsp. [1] wykazali dodatnią korelację między wariantem G Rs2308321 a ryzykiem zachorowania na raka płuc, co potwierdza badanie Kaur i wsp. [15]. Zdaniem autorów zmniejszona aktywność naprawcza produktu tego genu zwiększa ryzyko zachorowania przy narażeniu na karcynogeny zawarte w dymie tytoniowym. Doecke i wsp. [16] zaobserwowali wyższe prawdopodobieństwo zachorowania na gruczolakoraka przełyku u nosicieli allelu G Rs2308321 [16]. W przypadku wystąpienia homozygotycznego wariantu G, ryzyko zachorowania na gruczolakoraka przełyku było większe o 60–100% w porównaniu z grupą kontrolną [16]. Metaanaliza 31 badań (n = 14 447, grupa kontrolna = 22 579) dokonana przez Du i wsp. [12] wykazała brak istotnego związku występowania allelu G Rs2308321 z ryzykiem zachorowania na raka przełyku, okrężnicy, endometrium, prostaty i żołądka. Stwierdzono natomiast wzrost ryzyka rozwoju raka płuca u nosicieli wariantu G tego polimorfizmu [12]. Kontrowersyjne wyniki otrzymali Huang i wsp. [14], którzy powiązali wystąpienie tego polimorfizmu ze zmniejszonym ryzykiem zachorowania na nowotwory głowy i szyi.

W przypadku niektórych polimorfizmów *MGMT* nie stwierdzono wpływu na ryzyko zachorowania na nowotwory. Do takich polimorfizmów należą między innymi Rs527559815 i Rs2308237 [12]. Niektórzy autorzy sugerują jednak, że współwystępowanie polimorfizmu Rs527559815 z wariantem T Rs12917 może zwiększać ryzyko zachorowania na raka pęcherza moczowego [17].

Kolejny polimorfizm genu *MGMT* Rs11016879 jest wiązany z częstością występowania raka płaskonabłonkowego przełyku (ESCC). Według Ma i wsp. [18] u nosicieli wariantu A tego polimorfizmu zwiększa się ryzyko zachorowania na ESCC. W grupie kontrolnej

(n = 326) wariant AA wystąpił w 58 przypadkach (17,8%), z kolei w grupie badanej (n = 128) w 26 (20,3%). Znacznie częściej spotykany był wariant heterozygotyczny, który stwierdzono u 150 pacjentów z grupy kontrolnej (46%) i 85 z badanej (66,4%). Genotyp GG występował częściej u osób zdrowych (n = 118; 36,2%) niż w grupie badanej, gdzie odnotowano go u 17 osób (11,8%). Autorzy donoszą także o roli innych polimorfizmów w ryzyku zachorowania na ESCC. U nosicieli homozygotycznego wariantu AA polimorfizmu Rs12771882 oraz u nosicieli heterozygotycznego wariantu CT polimorfizmu Rs7075748 zaobserwowano zwiększone ryzyko zachorowania [18]. Zmniejszone ryzyko wystąpienia ESCC wykazano u nosicieli polimorfizmów Rs7069143, Rs11016878 oraz Rs7071825. Zwiększone prawdopodobieństwo pojawienia się przerzutów odległych raka przełyku wykryto u nosicieli wariantu C polimorfizmu Rs7068306, wariantu A polimorfizmu Rs10734088 oraz wariantu C polimorfizmu Rs4751115. Z kolei nosiciele wariantu A polimorfizmu Rs2053139 charakteryzowali się zmniejszonym ryzykiem wystąpienia przerzutów w przebiegu ESCC [18].

Polimorfizmy *MGMT* mogą mieć związek z czasem przeżycia pacjentów chorych na nowotwory złośliwe. Wstępne wyniki zaprezentowali Fogli i wsp. [19], którzy wykazali, że wystąpienie allelu A polimorfizmu Rs34180180 związane jest z krótszym przeżyciem u pacjentów chorujących na inwazyjnego glejaka. W grupie badanej (n = 87) autorzy stwierdzili 7 homozygot AA, 4 heterozygoty oraz 76 homozygot GG. Średnie przeżycie pacjentów będących homozygotami AA wynosiło 8,52 mies., natomiast w przypadku nosicieli allelu G 18,48 mies. [19]. Autorzy wiążą różnice w czasie przeżycia z różnym stopniem metylacji genu *MGMT*, będącej epigenetycznym mechanizmem regulacji ekspresji genów [20]. Stopień metylacji wynosił 20,1% u homozygot A oraz 14,2% u homozygot wariantu G. Z uwagi na niewielką liczebność próby badanej, wymagane są dalsze analizy związku tego polimorfizmu z czasem przeżycia pacjentów [19].

Kolejny omawiany polimorfizm genu *MGMT*, Rs16906252, także związany jest z jego metylacją [20]. Ogino i wsp. [21] donoszą o związku allelu T tego polimorfizmu z większym jej stopniem w tkance raka jelita grubego. Inaktywacja *MGMT* w zdrowej tkance zwiększa jej wrażliwość na czynniki mutagenne, zwiększając ryzyko zachorowania na nowotwór. Jednak w przypadku wystąpienia raka obniżona aktywność *MGMT* przynosi pewne korzyści, zwiększając wrażliwość guza na leki alkilujące, przez co uzyskano lepsze wyniki leczenia nowotworów środkami alkilującymi [22,23]. Wystąpienie allelu T omawianego polimorfizmu prowadzi do zwiększenia stopnia metylacji, a tym samym do zmniejszenia ekspresji *MGMT* u chorych na międzybłonniaka opłucnej. Naj-



wyższym stopniem metylacji charakteryzują się nosiciele homozygoty TT [24]. Rapkins i wsp. wykazali również, że wariant T opisywanego polimorfizmu jest związany ze zwiększonym stopniem metylacji genu *MGMT* u pacjentów z rozpoznaniem glejakiem wielopostaciowym. Spośród 163 pacjentów 34 było nosicielami allelu T (CT lub TT). Autorzy stwierdzili, że obecność allelu T koreluje z dłuższym średnim czasem przeżycia pacjentów z glejakiem wielopostaciowym poddawanych terapii temozolomidem (TMZ) [23]. Wyniki te znajdują potwierdzenie w innych publikacjach. Lan i wsp. zaobserwowali zmniejszenie ekspresji *MGMT* za pośrednictwem hamującego wpływu sulforafanu (SFN) na szlak sygnałowy NF- κ B, co prowadziło do obniżenia stopnia odporności komórek glejaka na TMZ u myszy [25]. Podobnie jak SFN, także resweratrol charakteryzuje się hamującym wpływem na działanie *MGMT* poprzez hamowanie szlaku NF- κ B w linii komórkowej T98-G glejaka wielopostaciowego *in vitro* [26]. Celebi i wsp. oraz Dikshit i wsp. [27,28] potwierdzili z kolei brak związku inak-

tywacji genu *MGMT* na drodze hipermetylacji w tkankach raka krtani z odpowiedzią na leczenie cytostaticzne oraz przeżywalność pacjentów.

PODSUMOWANIE

Rolą *MGMT* jest ochrona organizmu przed czynnikami mutagennymi. Upośledzenie funkcji tego enzymu może zwiększać ryzyko zachorowania na nowotwór. Występowanie niektórych polimorfizmów genu *MGMT* może stanowić czynnik ryzyka zachorowania na nowotwór. Istnieje zatem potrzeba dalszych badań nad polimorfizmami tego genu i ich rolą w patogenezie nowotworów. Dokładniejsza analiza polimorfizmów genu *MGMT* i ich związku z częstością występowania nowotworów może pozwolić w przyszłości lepiej zrozumieć proces karcynogenezy i progresję nowotworu.

Tabela I. Wybrane polimorfizmy genu *MGMT*
Table I. Selected *MGMT* polymorphisms

Polimorfizm	Allel	Nowotwór	OR (95%CI)	Źródło
Rs12917 (Leu48Phe)	T	rak jelita grubego	0.837 (0,70–1,00)	[1]
			1,70 (1,06–2,72)	[13]
		niedrobnokomórkowy rak płuc	1,30 (0,94–1,79)	[10]
			1,06 (0,95–1,20)	[11]
		nowotwory głowy i szyi	0,71 (0,51–0,98)	[14]
Rs2308321 (Ile143Val)	G	rak płuc	1.051 (0,93–1,18)	[1]
			1.15 (0,998–1,32)	[15]
		gruczolakorak przelyku nowotwory głowy i szyi	1.90 (0,90–3,90)	[16]
			0,66 (0,47–0,92)	[14]
Rs11016879	A	rak płaskonabłonkowy przelyku (ESCC)	1,67 (1,25–2,23)	[18]
Rs2053139	A	ESCC	0,51 (0,29–0,90)	[18]
Rs7069143	C	ESCC	0,70 (0,52–0,94)	[18]
Rs3793909	C	ESCC	0,65 (0,43–1,0)	[18]
Rs12771882	A	ESCC	0,72 (0,52–0,99)	[18]
Rs551491	C	ESCC	0,71 (0,53–0,95)	[18]
Rs7071825	A	ESCC	0,62 (0,51–0,91)	[18]
Rs11016878	A	ESCC	0,39 (0,18–0,84)	[18]
Rs7068306	C	ESCC	2,20 (1,24–3,91)	[18]
Rs10734088	A	ESCC	1,97 (1,11–3,48)	[18]
Rs4751115	C	ESCC	2,18 (1,25–3,79)	[18]
Rs34180180	A	glejak wielopostaciowy	krótsze przeżycie	[19]
Rs16906252	T	glejak wielopostaciowy	dłuższe przeżycie	[23]



PIŚMIENICTWO:

1. Zhong Y., Huang Y., Huang Y., Zhang T., Ma C., Zhang S., Fan W., Chen H., Qian J., Lu D. Effects of O6-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) polymorphisms on cancer: a meta-analysis. *Mutagenesis* 2010; 25(1): 83–95.
2. Sharma S., Salehi F., Scheithauer B.W., Rotondo F., Syro L.V., Kovacs K. Role of MGMT in tumor development, progression, diagnosis, treatment and prognosis. *Anticancer Res.* 2009; 29(10): 3759–3768.
3. Gerson S.L. MGMT: its role in cancer aetiology and cancer therapeutics. *Nat. Rev. Cancer.* 2004; 4(4): 296–307.
4. Shaulian E., Karin M. AP-1 as a regulator of cell life and death. *Nat. Cell. Biol.* 2002; 4(5): E131–136.
5. Williams T., Tjian R. Analysis of the DNA-binding and activation properties of the human transcription factor AP-2. *Genes. Dev.* 1991; 5(4): 670–682.
6. Ahmadian A., Gharizadeh B., Gustafsson A.C., Sterky F., Nyrén P., Uhlén M., Lundeberg J. Single-nucleotide polymorphism analysis by pyrosequencing. *Anal. Biochem.* 2000; 280(1): 103–110.
7. Bugni J.M., Han J., Tsai M.S., Hunter D.J., Samson L.D. Genetic association and functional studies of major polymorphic variants of MGMT. *DNA Repair (Amst)* 2007; 6(8): 1116–1126.
8. Egyhazi S., Ma S., Smoczynski K., Hansson J., Platz A., Ringborg U. Novel O6-methylguanine-DNA methyltransferase SNPs: a frequency comparison of patients with familial melanoma and healthy individuals in Sweden. *Hum. Mutat.* 2002; 20(5): 408–409.
9. Liu K., Jiang Y. Polymorphisms in DNA Repair Gene and Susceptibility to Glioma: A Systematic Review and Meta-Analysis Based on 33 Studies with 15 SNPs in 9 Genes. *Cell. Mol. Neurobiol.* 2017; 37(2): 263–274.
10. Zienolddiny 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(3): 560–567.
11. Liu J., Zhang R., Chen F., Yu C., Sun Y., Jia C., Zhang L., Salahuddin T., Li X., Lang J., Song X. MGMT Leu84Phe polymorphism contributes to cancer susceptibility: evidence from 44 case-control studies. *PLoS One* 2013; 8(9): e75367.
12. Du L., Wang H., Xiong T., Ma Y., Yang J., Huang J., Zeng D., Wang X., Huang H., Huang J. The polymorphisms in the MGMT gene and the risk of cancer: a meta-analysis. *Tumour. Biol.* 2013; 34(5): 3227–3237.
13. Lu Y., Cao M., Gao K., Jiang J., Shi X. The role of O(6)-methylguanine-DNA methyltransferase polymorphisms in colorectal cancer susceptibility: a meta analysis. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2015; 8(1): 791–799.
14. Huang W.Y., Olshan A.F., Schwartz S.M., Berndt S.I., Chen C., Llaça V., Chanock S.J., Fraumeni J.F. Jr, Hayes R.B. Selected genetic polymorphisms in MGMT, XRCC1, XPD, and XRCC3 and risk of head and neck cancer: a pooled analysis. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2005; 14(7): 1747–1753.
15. Kaur T.B., Travaline J.M., Gaughan J.P., Richie J.P. Jr, Stellman S.D., Lazarus P. Role of polymorphisms in codons 143 and 160 of the O6-alkylguanine DNA alkyltransferase gene in lung cancer risk. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2000; 9(3): 339–342.
16. Doeckel J., Zhao Z.Z., Pandeya N., Sadeghi S., Stark M., Green A.C., Hayward N.K., Webb P.M., Whiteman D.C. Polymorphisms in MGMT and DNA repair genes and the risk of esophageal adenocarcinoma. *Int. J. Cancer* 2008; 123(1): 174–180.
17. Li C., Liu J., Li A., Qian L., Wang X., Wei Q., Zhou J., Zhang Z. Exon 3 polymorphisms and haplotypes of O6-methylguanine-DNA methyltransferase and risk of bladder cancer in southern China: a case-control analysis. *Cancer Lett* 2005; 227(1): 49–57.
18. Ma W.J., Lv G.D., Zheng S.T., Huang C.G., Liu Q., Wang X., Lin R.Y., Sheyhidin I., Lu X.M. DNA polymorphism and risk of esophageal squamous cell carcinoma in a population of North Xinjiang, China. *World J. Gastroenterol.* 2010; 16(5): 641–647.
19. Fogli A., Chautard E., Vours-Barriere C., Pereira B., Müller-Barthélémy M., Court F., Biau J., Pinto A.A., Kémény J.L., Khalil T., Karayan-Tapon L., Verrelle P., Costa B.M., Arnaud P. The tumoral A genotype of the MGMT rs34180180 single-nucleotide polymorphism in aggressive gliomas is associated with shorter patients' survival. *Carcinogenesis* 2016; 37(2): 169–176.
20. Chodurek E., Gołabek K., Orchel J., Orchel A., Dzierżewicz Z. Znaczenie epigenetyki w patogenezie czerniaka. *Ann. Acad. Med. Siles.* 2012; 66(3): 44–56.
21. Ogino S., Hazra A., Tranah G.J., Kirkner G.J., Kawasaki T., Nosho K., Ohnishi M., Suemoto Y., Meyerhardt J.A., Hunter D.J., Fuchs C.S. MGMT germline polymorphism is associated with somatic MGMT promoter methylation and gene silencing in colorectal cancer. *Carcinogenesis* 2007; 28(9): 1985–1990.
22. Esteller M., Herman J.G. Generating mutations but providing chemosensitivity: the role of O6-methylguanine DNA methyltransferase in human cancer. *Oncogene* 2004; 23(1): 1–8.
23. Rapkins R.W., Wang F., Nguyen H.N., Cloughesy T.F., Lai A., Ha W., Nowak A.K., Hitchins M.P., McDonald K.L. The MGMT promoter SNP rs16906252 is a risk factor for MGMT methylation in glioblastoma and is predictive of response to temozolomide. *Neuro. Oncol.* 2015; 17(12): 1589–1598.
24. Kristensen L.S., Nielsen H.M., Hager H., Hansen L.L. Methylation of MGMT in malignant pleural mesothelioma occurs in a subset of patients and is associated with the T allele of the rs16906252 MGMT promoter SNP. *Lung Cancer* 2011; 71(2): 130–136.
25. Lan F., Yang Y., Han J., Wu Q., Yu H., Yue X. Sulforaphane reverses chemo-resistance to temozolomide in glioblastoma cells by NF-kappaB-dependent pathway downregulating MGMT expression. *Int. J. Oncol.* 2016; 48(2): 559–568.
26. Huang H., Lin H., Zhang X., Li J. Resveratrol reverses temozolomide resistance by downregulation of MGMT in T98G glioblastoma cells by the NF-kappaB-dependent pathway. *Oncol. Rep.* 2012; 27(6): 2050–2056.
27. Onerci Celebi O., Tezel G.G., Hosal A.S., Cengiz M., Gullu I.H., Hayran M. Detection of O6-methylguanine-DNA methyltransferase gene promoter region methylation pattern using pyrosequencing and the effect of methylation pattern on survival, recurrence, and chemotherapy sensitivity in patients with laryngeal cancer. *Pathol. Res. Pract.* 2016; 212(5): 456–462.
28. Dikshit R.P., Gillio-Tos A., Brennan P., De Marco L., Fiano V., Martinez-Peñuela J.M., Boffetta P., Merletti F. Hypermethylation, risk factors, clinical characteristics, and survival in 235 patients with laryngeal and hypopharyngeal cancers. *Cancer* 2007; 110(8): 1745–1751.
29. <http://what-when-how.com/molecular-biology/06-methylguanine-dna-methyltransferase-mgmt-molecular-biology/> [dostęp 05.06.2016].