

## Efficacy of Multi-Drug Resistance Transporters and Glutathione S-Transferase P-1 at Developing Bortezomib Resistance in Multiple Myeloma Cell Lines

Gül KOZALAK \* & Emine OKSUZOGLU

Molecular Biology Division, Department of Biology, Faculty of Science and Letters,  
Aksaray University, 68100, Aksaray, Turkey

**SUMMARY.** Multiple myeloma (MM) is a hematologic cancer characterized by the accumulation of malignant plasma cells. Bortezomib is the most effective chemotherapeutic drug used in treatment. However, drug resistance hinders efficient chemotherapy. One of the factors causing resistance is overexpression of multi-drug-resistance genes. In this study, the expression of P-gp, MRP-1, MRP-2, MRP-3, MRP-6, MRP-7 and GSTP1 genes were investigated in MM cells. MTT assay was performed to determine bortezomib cytotoxicity in multiple myeloma KMS20 (bortezomib-resistant) and KMS28 (bortezomib-sensitive) cell lines. RNA isolation and cDNA synthesis were realized and the expressions of genes were analyzed by Realtime-qPCR. The results of the study suggest that P-gp is the main factor responsible for bortezomib resistance. MRP-1 expression appeared after P-gp expression reached a certain limit. This study is the first report indicating that MRP-7 is associated with bortezomib resistance in MM. Furthermore, the results demonstrated that bortezomib may be excreted from the cells by MRP-transporters after binding to glutathione with GSTP1. These findings will allow to develop new treatment strategies to prevent bortezomib resistance in MM.

**RESUMEN.** El mieloma múltiple (MM) es un cáncer hematológico caracterizado por la acumulación de células plasmáticas malignas. Bortezomib es el fármaco quimioterapéutico más eficaz utilizado en el tratamiento. Sin embargo, la resistencia a los medicamentos dificulta la quimioterapia eficaz. Uno de los factores que causan la resistencia es la sobreexpresión de genes de resistencia a múltiples fármacos. En este estudio, se investigó la expresión de los genes P-gp, MRP-1, MRP-2, MRP-3, MRP-6, MRP-7 y GSTP1 en células MM. Se realizó el ensayo MTT para determinar la citotoxicidad de bortezomib en líneas celulares de mieloma múltiple KMS20 (resistente a bortezomib) y KMS28 (sensible a bortezomib). Se realizó el aislamiento de ARN y la síntesis de ADNc y se analizaron las expresiones de genes mediante Realtime-qPCR. Los resultados del estudio sugieren que la P-gp es el principal factor responsable de la resistencia a bortezomib. La expresión de MRP-1 apareció después de que la expresión de P-gp alcanzara un cierto límite. Este estudio es el primer informe que indica que MRP-7 está asociado con la resistencia a bortezomib en MM. Además, los resultados demostraron que los transportadores MRP pueden excretar bortezomib de las células después de unirse al glutatión con GSTP1. Estos hallazgos permitirán desarrollar nuevas estrategias de tratamiento para prevenir la resistencia a bortezomib en MM.

**KEY WORDS:** bortezomib, cancer, glutathione S-transferase P-1, MDR transporters, multi drug resistance, multiple myeloma.

\* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: gulkozalak@gmail.com