

# Znaczenie wybranych polimorfizmów genu *ABCB1* (*MDR1*) w nieswoistym zapaleniu jelit

## Importance of selected polymorphisms of *ABCB1* (*MDR1*) gene in inflammatory bowel diseases

Michał Dudarewicz, Małgorzata Barańska, Jadwiga Skrętkowicz

Zakład Farmakogenetyki Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Przegląd Gastroenterologiczny 2010; 5 (6): 310–314

DOI: 10.5114/pg.2010.18473

**Słowa kluczowe:** nieswoiste zapalenie jelit, glikoproteina P, polimorfizm genetyczny, gen *ABCB1* (*MDR1*).

**Key words:** inflammatory bowel diseases, glycoprotein P, genetic polymorphisms, *ABCB1* (*MDR1*) gene.

**Adres do korespondencji:** mgr Małgorzata Barańska, Zakład Farmakogenetyki, Uniwersytet Medyczny, ul. Muszyńskiego 1, 90-151 Łódź, tel. +48 42 677 91 77, faks +48 42 678 83 98, e-mail: malgorzata.baranska@umed.lodz.pl

### Streszczenie

Terminem „nieswoiste zapalenie jelit” (NZJ) określa się wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG) oraz chorobę Leśniowskiego-Crohna (ChLC), jak również inne nieokreślone formy zapalenia jelit. Przyjmuje się, że w powstawaniu i rozwoju NZJ uczestniczą czynniki genetyczne, środowiskowe, immunologiczne oraz bakteryjne. Wydaje się, że w patogenezie NZJ istotną rolę odgrywa m.in. białko oporności wielolekowej – glikoproteina P kodowana przez gen *ABCB1* (*MDR1*). Glikoproteina P bierze udział nie tylko w transporcie leków, ale również współtworzy barierę dla ksenobiotyków w nabłonku jelitowym. Zarówno polimorfizmy genu *ABCB1* (*MDR1*), jak i tworzone przez nie haplotypy mogą zmieniać aktywność końcowego produktu. Na podstawie wyników badań, których przegląd przedstawiono w niniejszej pracy, można stwierdzić, że czynniki genetyczne, które zmniejszają ilość glikoproteiny P w nabłonku przewodu pokarmowego, mogą mieć znaczenie w rozwoju NZJ.

### Nieswoiste zapalenie jelit

Terminem „nieswoiste zapalenie jelit” (NZJ) określa się wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG) oraz chorobę Leśniowskiego-Crohna (ChLC), jak również inne nieokreślone formy, m.in. mikroskopowe zapalenie jelit. Wrzodziejące zapalenie jelita grubego cechuje ciągłość zmian zapalnych, które rozwijają się głównie w błonie śluzowej i szerzą od odbytu w kierunku proksymalnym. Zmiany mogą dotyczyć samej odbytnicy, odbytnicy i esicy, sięgać do zgięcia śledzionowego lub powyżej, niekiedy obejmują całe jelito grube. Granica pomiędzy chorą a zdrową częścią jelita jest wyraźnie zaznaczona. W chorobie Leśniowskiego-Crohna zmiany

### Abstract

Inflammatory bowel diseases (IBD) include ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD) as well as unspecified forms. UC and CD are complex genetic disorders resulting from interaction between genetic, environmental, immunological and bacterial factors. One of the drug transporters, P-glycoprotein (P-gp), is thought to be involved in the pathogenesis of IBD. It is known that P-gp also constitutes a barrier against xenobiotics in the intestinal epithelial cells. P-gp is encoded by the gene *ABCB1* (*MDR1*). *ABCB1* (*MDR1*) polymorphisms and haplotypes may affect both the synthesis level and activity of P-gp in epithelial cells of the gastrointestinal tract. According to the data presented in this paper, it can be concluded that reduced P-gp level in the epithelium may be one of the factors responsible for the development of inflammatory bowel diseases.

zapalne mogą się pojawić na dowolnym odcinku przewodu pokarmowego, obejmują całą grubość ściany jelita i mają charakter ogniskowy, tzn. występują w otoczeniu prawidłowej błony śluzowej. W ok. 70% przypadków zapalenie występuje w końcowym odcinku jelita krętego, przy czym u 30% pacjentów jest to jedyna lokalizacja choroby. W przeciwieństwie do WZJG, odbytnica w ChLC ma wygląd prawidłowy u połowy chorych [1].

Zachorowalność na NZJ dotyczy mieszkańców różnych regionów świata, ale przede wszystkim wysoko rozwiniętych krajów Europy i Ameryki Północnej [2, 3]. W Europie Wschodniej, w tym także w Polsce, wzrost

zachorowalności na NZJ jest znaczny, ale brakuje aktualnych, wiarygodnych badań epidemiologicznych [4].

## Geny kandydaci

Etiopatogeneza nieswoistego zapalenia jelit jest wieloczynnikowa i złożona. Przyjmuje się, że w jego powstawaniu i rozwoju uczestniczą czynniki genetyczne, środowiskowe, immunologiczne, bakteryjne i psychologiczne [4]. Za udziałem czynników genetycznych przemawiają m.in. obserwacje u bliźniąt jedno- i dwujajowych oraz rodzinne występowanie omawianych chorób. Stwierdzono większe ryzyko wystąpienia NZJ u krewnych I stopnia osób chorych (dzieci, rodzeństwo) [2, 3, 5–9].

Pierwszym poznany genem, który został powiązany z ChLC, był gen zlokalizowany na chromosomie 16, tj. *NOD2/CARD15* (*nucleotide-binding oligomerization domain; caspase recruitment domain*) [10, 11]. Identyfikacja genu związanego z ChLC pozwoliła na zbadanie jego polimorfizmu i określenie alleli warunkujących zwiększoną podatność na tę chorobę. Trzy mutacje w sekwencji genu *NOD2/CARD15* – Arg702Trp, Gly908Arg i Leu1007fsinsC – okazały się czynnikami silnie związanymi z ChLC [12, 13]. Osoby z ChLC będące nosicielami przynajmniej jednej z trzech mutacji genu *NOD2/CARD15* mają zwiększone ryzyko powstania zwężeń i zajęcia jelita cienkiego. Nosicielstwo alleli ryzyka nie oznacza jednak, że choroba się rozwinie, bowiem częstość każdego z nich u osób chorych różnego pochodzenia etnicznego nie przekracza 18% [12].

Zależność między wymienionymi mutacjami a ChLC można wytłumaczyć zaburzeniem interakcji między produktem zmutowanego genu *NOD2/CARD15* i bakteryjną florą jelitową [14, 15]. Białko NOD2 jest uważane za wewnątrzkomórkowy czujnik określonego fragmentu peptydoglikanu bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych, stanowiący element wrodzonej odporności [13, 15]. Mutacje Arg702Trp, Gly908Arg i Leu1007fsinsC powodują zmniejszenie lokalnej odpowiedzi na fragment peptydoglikanu bakterii, czego konsekwencją może być utrata kontroli nad bakteriami, rozprzestrzenianie się procesu zapalnego i rozwój choroby Leśniowskiego-Crohna [15, 16].

W patogenezie NZJ istotną rolę wydają się odgrywać również geny: *ATG16L1* (*autophagy related 16-like protein*), gen dla receptora IL-23 i NKX2-3 (*NK2 Transcription Factor Related, locus 3*) [17]. W doświadczeniach przeprowadzonych u myszy z wyłączonym odpowiednikiem ludzkiego genu *ABCB1* (*MDR1*) (*ATP – binding cassette subfamily B member 1; Multidrug Resistance 1*), który koduje białko oporności wielolekowej (glikoproteinę P), stwierdzono samoistnie rozwijające się zapalenie okrężnicy.

Gen *ABCB1* (*MDR1*) został uznany za potencjalnego kandydata do badań nad patogenezą NZJ nie tylko ze względu na tę zależność [12, 18]. Z wyników badań ludzkiego genomu przedstawionych w ostatnich latach (metaanaliza z 2004 r.) wynika również, że lokalizacja genu *ABCB1* (*MDR1*) na długim ramieniu chromosomu 7 (rejon 7q21.1) jest najbardziej prawdopodobnym *locus* podatności na NZJ [19].

## Polimorfizm genetyczny *ABCB1* (*MDR1*)

W centrum badań farmakogenetycznych początkowo znajdowały się enzymy metabolizujące leki, jednak w ciągu ostatnich lat wzrosło zainteresowanie transporterami błonowymi, które obecnie są uważane za dopełnienie skutecznej obrony organizmu przed ksenobiotykami [20–22]. Transportery błonowe regulują przepływ nie tylko substancji egzogennych, ale również endogennych między komórką a jej otoczeniem. Najważniejszą i najlepiej poznaną grupą transporterów są białka nadrodziny ABC, a wśród nich glikoproteina P kodowana przez gen *ABCB1* (*MDR1*) [23].

Istotne dla funkcji transportowej glikoproteiny P są dwa parametry:

- poziom ekspresji genu *ABCB1* (*MDR1*), który determinuje ilość powstającego białka,
- oraz funkcjonalność glikoproteiny P, za którą kryje się spektrum substratowe i efektywność procesu przeniesienia przez błonę [23].

Największe kliniczne znaczenie mają obecnie polimorfizmy (*single nucleotide polymorphisms* – SNPs) zlokalizowane w egzonach: 21, 26 i 12, tj. G2677T/A, C3435T i C1236T. Pierwszym, opisanym już w 1998 r. polimorfizmem był polimorfizm występujący w egzonie 21 w pozycji 2677 [24]. W toku dalszych badań ustalono, iż polimorfizm G2677T/A prowadzi do zmiany sekwencji aminokwasowej z alaniny na serynę lub treoninę. Została również określona częstość występowania poszczególnych alleli, których rozkład w populacji kaukaskiej przedstawia się następująco: 56,5% dla wariantu G2677, 41,5% dla 2677T oraz 2% dla 2677A [25]. W populacji polskiej częstości występowania poszczególnych alleli zostały również oznaczone i wynoszą: 59,5% (G2677), 38,5% (2677T) i 2% (2677A) [26].

Wyniki badań dotyczących znaczenia czynnościowego polimorfizmu G2677T/A nie są jednoznaczne, ponieważ niektórzy autorzy wykazali mniejszą ekspresję genu *ABCB1* (*MDR1*) dla wariantów 2677T i 2677A, inni natomiast stwierdzili, że obecność tych alleli albo nie wpływała na ekspresję genu *ABCB1* (*MDR1*) albo powodowała jej zwiększenie. Badania *in vitro*, w których oceniano wpływ polimorfizmu G2677T/A na aktywność glikoproteiny P, wykazały, że nie zaburza on istotnie funkcjonowania białka P [20].

W 2000 r. opisano polimorfizm w egzonie 26 w pozycji 3435 [27]. Jest to typ mutacji cichej, która nie powoduje zmian w sekwencji białka. Mutacja w pozycji 3435 zachodzi na końcu kodonu i polega na tranzycji C→T [22]. Badania przeprowadzone *in vitro* wskazują na znaczenie czynnościowe polimorfizmu C3435T. Z allelem 3435T wiąże się zmniejszona ekspresja genu *ABCB1* (*MDR1*) i aktywność glikoproteiny P. Zależność między polimorfizmem C3435T a zmniejszoną ekspresją i aktywnością glikoproteiny P tłumaczy się istnieniem niezrównoważonego sprzężenia z polimorfizmem G2677T/A i kolejną cichą mutacją w egzonie 12 w pozycji 1236, których współdziałanie odpowiada za spadek ekspresji. Istnieje też hipoteza mówiąca, że wariant 3435T zmienia ekspresję *ABCB1* (*MDR1*) poprzez wpływ na proces składania mRNA, jego stabilność lub efektywność translacji [23, 27]. Częstość występowania alleli C3435 i 3435T w populacji kaukaskiej wynosi odpowiednio: 46,1% i 53,9%. Populacja polska nie różni się znacząco pod tym względem od populacji niemieckiej, brytyjskiej, rosyjskiej i hiszpańskiej. Jamroziak i wsp. donoszą jednak o zwiększonej częstości występowania allela C3435 wśród mieszkańców środkowej Polski. Wariant C3435 jest także istotnie bardziej rozpowszechniony wśród Afroamerykanów, Ghanijczyków, Japończyków oraz Chińczyków [26, 28].

W świetle dotychczasowych badań niewiele wiadomo na temat wpływu polimorfizmu w pozycji 1236 na ekspresję genu *ABCB1* (*MDR1*) oraz aktywność glikoproteiny P. Podobnie jak C3435T, polimorfizm C1236T jest typem mutacji cichej [20]. Znana jest częstość występowania polimorfizmu C1236T w populacji kaukaskiej: nosiciele allela C1236 stanowią 59%, natomiast allela 1236T – 41% populacji [25]. Od kilku lat polimorfizm w pozycji 1236 jest przedmiotem badań z wykorzystaniem analizy haplotypowej, która zajmuje się istnieniem niezrównoważonego sprzężenia między polimorfizmami C1236T, G2677T/A i C3435T [10, 23].

### Polimorfizm G2677T/A w nieswoistym zapaleniu jelit

W badaniu, które przeprowadzili Potočnik i wsp. w populacji słoweńskiej, wykazano związek allela 2677T z WZJG. Allel ten występuje statystycznie istotnie częściej wśród osób chorych [8]. Onnie i wsp., analizując wyniki badań w populacji brytyjskiej, także zauważyli większy odsetek nosicieli zmutowanego allela 2677T w grupie chorych. Co więcej, Brytyjczycy będący nosicielami genotypu 2677TT są narażeni na prawie 2-krotny wzrost ryzyka zaostrzeń WZJG (hospitalizacja, zabieg chirurgiczny) oraz rozwinięcia się lekooporności [3]. Wyniki Ho i wsp. uzyskane w populacji szkockiej nie potwierdzają tych zależności, wręcz przeciwnie – sugerują

związek allela typu dzikiego ze zwiększoną częstością występowania WZJG [18].

Wyniki projektów zrealizowanych w różnych krajach Europy, w których oceniano wpływ polimorfizmu G2677T/A na chorobę Leśniowskiego-Crohna, nie potwierdzają istnienia zależności między obecnością mutacji a występowaniem choroby [3, 5, 7, 18, 29].

### Polimorfizm C3435T w nieswoistym zapaleniu jelit

Ho i wsp. wysunęli hipotezę, iż mniejsza zawartość glikoproteiny P w nabłonku okrężnicy zwiększa podatność na rozwój WZJG, natomiast zwiększona stanowi czynnik chroniący przed zachorowaniem [18]. Zespół Hoffmeyera udowodnił, że istnieje związek pomiędzy polimorfizmem C3435T genu kodującego glikoproteinę P a zmianą funkcji transportera. U homozygot 3435TT stwierdza się mniejszą zawartość i aktywność glikoproteiny P w porównaniu z nosicielami genotypu CC3435 [22, 23].

Przez minione dziesięciolecie próbowano wyjaśnić, czy niska ekspresja genu dla glikoproteiny P u osób z genotypem 3435TT jest związana z większą podatnością na rozwój NZJ [23]. W badaniu z 2003 r. przeprowadzonym przez zespół niemieckich naukowców wykazano, że z genotypem 3435TT wiąże się dwukrotnie wyższe ryzyko zachorowania na WZJG, natomiast dla nosicieli pojedynczego allela 3435T ryzyko wynosi 1,4 [2]. Statystycznie istotną zależność stwierdzili również Ho i wsp. w populacji szkockiej, potwierdzając jednocześnie związek WZJG z częstszym występowaniem allela T ( $p = 0,02$ , OR = 1,28) i genotypu TT ( $p = 0,04$ , OR = 1,60). Co ważne, ryzyko zachorowania na postać WZJG ze zmianami szerzącymi się proksymalnie zostało oszacowane przez szkockich badaczy na 1,70 ( $p = 0,009$ ) dla nosicieli allela 3435T i na aż 2,64 ( $p = 0,003$ ) dla homozygot 3435TT [18]. Farnood i wsp., badając populację irańską, również zaobserwowali zwiększoną zapadalność na WZJG u nosicieli allela 3435T ( $p < 0,001$ , OR = 1,52) i homozygot 3435TT ( $p = 0,044$ , OR = 1,62). Jednocześnie badacze ci podkreślają funkcję ochronną genotypu CC3435 przed rozwojem WZJG, którego częstość wśród Irańczyków wynosiła 44% [6]. W 2006 r. ukazały się wyniki metaanalizy, która objęła blisko 7 tys. osób. Autorzy tej pracy stwierdzili, że z zapadalnością na WZJG jest związane istotnie częstsze występowanie wariantu 3435T ( $p = 0,013$ ), obliczone ryzyko zachorowania dla nosicieli zmutowanego allela wynosi 1,12 [3].

Wyniki badań wiążących polimorfizm C3435T z chorobą Leśniowskiego-Crohna nie są jednoznaczne. Ardizzone i wsp. poddali ocenie 520 osób pochodzenia włoskiego i stwierdzili, że allel 3435T i postać ChLC o zmianach zlokalizowanych w jelicie krętym i grubym

są ze sobą związane. Włosi będący nosicielami zmutowanego wariantu są ponad 3-krotnie ( $OR = 3,34$ ) bardziej narażeni na rozwój ChLC o takiej lokalizacji niż osoby z prawidłowym genotypem [12]. Istnienia takiej zależności nie potwierdziły wyniki hiszpańskiego projektu, w którym to allel C3435 oraz genotyp CC3435 były związane z zachorowalnością na ChLC. Ponadto autorzy pracy postulują swoistą „dwulicowość” tego polimorfizmu, uznając allel 3435T za czynnik ryzyka rozwoju WZJG, natomiast allel C3435 – choroby Leśniowskiego-Crohna [7].

## Haplotypy w nieswoistym zapaleniu jelit

Dzięki analizie haplotypowej możliwa stała się dokładniejsza ocena wpływu kilku polimorfizmów w obrębie pojedynczego genu, nawet jeśli nie wszystkie SNPs zostały w nim zdefiniowane i włączone bezpośrednio do analizy. Badania, w których oznacza się haplotypy, uważane są za bardziej kompleksowe oraz dające pełniejszy obraz niż ocena każdego wariantu polimorficznego z osobna [23].

W ostatnich latach coraz więcej badań zajmuje się określaniem struktury haplotypów genu *ABCB1* (*MDR1*) kodującego glikoproteinę P. Intensywnym analizom poddaje się szczególnie polimorfizmy w trzech pozycjach: C1236T, G2677T/A i C3435T. Badania prowadzone są m.in. wśród chorych na padaczkę skroniową, raka jelita grubego, z hipercholesterolemią oraz wśród osób zakażonych wirusem HIV i dzieci po przeszczepie wątroby.

Dotychczas nieliczne zespoły badawcze poszukiwały zależności między NZJ a strukturą haplotypową genu kodującego glikoproteinę P. Potochnik i wsp. wykazali istotnie większe ryzyko rozwoju WZJG ( $p = 0,024$ ,  $OR = 1,6$ ) i odpornej na leczenie ChLC ( $p = 0,044$ ,  $OR = 3,1$ ) wśród Słoweńców będących nosicielami kombinacji alleli 1236T–2677T–3435T [8]. Ocenę polimorfizmu C3435T sprzężonego z polimorfizmem G2677T przeprowadzili w szkockiej populacji Ho i wsp. Wyniki badań wskazują, że nosiciele haplotypu G2677–3435T narażeni są na większe ryzyko zachorowania na WZJG ( $p = 0,03$ ,  $OR = 1,44$ ), podczas gdy haplotyp 2677T–C3435 występował znamiennej częściej ( $p = 0,002$ ) u osób zdrowych i być może pełni rolę ochronną przed zachorowaniem ( $OR = 0,35$ ). W przypadku ChLC nie stwierdzono istnienia takich zależności [18].

Względne ryzyko zachorowania na WZJG u homozygot dla haplotypu GG2677–3435TT wynosiło 8,88 ( $p = 0,017$ ). Podobne wyniki uzyskano w odniesieniu do ChLC:  $OR = 6,82$ ,  $p = 0,08$ , jednak nie są one miarodajne, ponieważ wymieniony haplotyp występował w badanej populacji bardzo rzadko (8 chorych na WZJG oraz 5 na ChLC w porównaniu z jedną osobą z grupy kontrol-

nej) [18]. Wyniki uzyskane przez Ho i wsp. zostały potwierdzone przez zespół Fiedlera i wsp. W populacji niemieckiej stwierdzono, że osoby, u których rozpoznano chorobę przed 25. rokiem życia i będące nosicielami haplotypu GG2677–3435TT, są szczególnie narażone na rozwój WZJG ( $OR = 7,0$ ,  $p = 0,034$ ). Zaobserwowano również, że takie sprzężenie genotypów występuje w chorobie o ciężkim przebiegu [9]. Urcelay i wsp. na podstawie przeprowadzonych badań stwierdzili natomiast, że w populacji hiszpańskiej homozygotyczny genotyp 2677TT–CC3435 predysponuje do zachorowania na ChLC [7].

## Podsumowanie

Zarówno polimorfizmy genu kodującego glikoproteinę P, jak i jego struktura haplotypowa mogą wpływać na ekspresję genu *ABCB1* (*MDR1*) oraz na aktywność glikoproteiny P. Na podstawie badań, których przegląd przedstawiono w niniejszej pracy, można stwierdzić, że zmniejszona ilość glikoproteiny P w nabłonku przewodu pokarmowego może mieć znaczenie w rozwoju NZJ, w szczególności WZJG. Najbliższe lata z pewnością przyniosą kolejne istotne doniesienia, które pogłębią wiedzę na temat złożonych mechanizmów leżących u podstaw związku polimorfizmów genu *ABCB1* (*MDR1*) z etiopatogenezą nieswoistego zapalenia jelit.

## Piśmiennicwo

1. Eder P, Stawczyk K, Krela-Kaźmierczak I i wsp. Wybrane markery stanu zapalnego w nieswoistych zapaleniach jelit. *Gastroenterol Pol* 2007; 14: 429-31.
2. Schwab M, Schaeffeler E, Marx C, et al. Association between the C3435T MDR1 gene polymorphism and susceptibility for ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003; 124: 26-33.
3. Onnie CM, Fisher SA, Pattni R, et al. Associations of allelic variants of the multidrug resistance gene (*ABCB1* or *MDR1*) and inflammatory bowel disease and their effects on disease behavior: a case-control and meta-analysis study. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 263-71.
4. Petryszyn P, Semianów-Wejchert J, Annabhani A i wsp. Jakość życia, wykształcenie, profil zawodowy i status społeczny pacjentów z nieswoistymi zapaleniami jelit – przegląd piśmiennictwa. *Gastroenterol Pol* 2008; 15: 421-4.
5. Sapmaz A, Ozen Karatayli SC, Dağlı U, et al. Effects of polymorphism in G2677T/A triallelic region of *MDR1* gene in Turkish patients with inflammatory bowel disease. *Turk J Gastroenterol* 2008; 19: 168-73.
6. Farnood A, Naderi N, Moghaddam SJ, et al. The frequency of C3435T *MDR1* gene polymorphism in Iranian patients with ulcerative colitis. *Int J Colorectal Dis* 2007; 22: 999-1003.
7. Urcelay E, Mendoza JL, Martín MC, et al. *MDR1* gene: susceptibility in Spanish Crohn's disease and ulcerative colitis patients. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 33-7.
8. Potochnik U, Ferkolj I, Glavac D, et al. Polymorphisms in multidrug resistance 1 (*MDR1*) gene are associated with

- refractory Crohn disease and ulcerative colitis. *Genes Immun* 2004; 5: 530-9.
9. Fiedler T, Büning C, Reuter W, et al. Possible role of MDR1 two-locus genotypes for young-age onset ulcerative colitis but not Crohn's disease. *Eur J Clin Pharmacol* 2007; 63: 917-25.
  10. Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, et al. A frame shift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001; 411: 603-6.
  11. Hampe J, Cuthbert A, Croucher PJ, et al. Association between insertion mutation in NOD2 gene and Crohn's disease in German and British populations. *Lancet* 2001; 357: 1925-8.
  12. Arizzone S, Maconi G, Bianchi V, et al. Multidrug resistance 1 gene polymorphism and susceptibility to inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 516-23.
  13. Szeliga J, Sońdka Z, Jackowski M i wsp. Żarys immunopatogenezy choroby Leśniowskiego-Crohna ze szczególnym uwzględnieniem roli polimorfizmu genu NOD2/CARD15. *Gastroenterol Pol* 2007; 14: 129-33.
  14. Radwan P, Radwan-Kwiatek K, Skrzydło-Radomańska B. Rola mikroflory jelitowej w nieswoistych zapaleniach jelit. *Przegląd Gastroenterologiczny* 2009; 4: 1-6.
  15. Kucharzik T, Maaser C, Lügering A, et al. Recent understanding of IBD pathogenesis: implications for future therapies. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 1068-83.
  16. Brant SR, Panhuysen CI, Nicolae D, et al. MDR1 Ala893 polymorphism is associated with inflammatory bowel disease. *Am J Hum Gen* 2003; 73: 1282-92.
  17. Cho JH. The genetics and immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol* 2008; 8: 458-66.
  18. Ho GT, Nimmo ER, Tenesa A, et al. Allelic variations of the multidrug resistance gene determine susceptibility and disease behavior in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2005; 128: 288-96.
  19. van Heel DA, Fisher SA, Kirby A, et al. Inflammatory bowel disease susceptibility loci defined by genome scan meta-analysis of 1952 affected relative pairs. *Hum Mol Gen* 2004; 13: 763-70.
  20. Kerb R. Implications of genetic polymorphisms in drug transporters for pharmacotherapy. *Cancer Lett* 2006; 234: 4-33.
  21. Szakács G, Váradi A, Ozvegy-Laczka C, et al. The role of ABC transporters in drug absorption, distribution, metabolism, excretion and toxicity (ADME-Tox). *Drug Discov Today* 2008; 13: 379-93.
  22. Hoffmeyer S, Burk O, von Richter O, et al. Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 3473-8.
  23. Pańczyk M, Sałagacka A, Mirowski M. Gen MDR1 (ABCB1) kodujący glikoproteinę P (P-gp) z rodziny transporterów błonowych ABC: znaczenie dla terapii i rozwoju nowotworów. *Post Bioch* 2007; 53: 361-73.
  24. Woodahl EL, Ho RJ. The role of MDR1 genetic polymorphisms in interindividual variability in P-glycoprotein expression and function. *Curr Drug Metab* 2004; 5: 11-9.
  25. Cascorbi I, Gerloff T, Johne A, et al. Frequency of single nucleotide polymorphisms in the P-glycoprotein drug transporter MDR1 gene in white subjects. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69: 169-74.
  26. Kurzawski M, Pawlik A, Górnik W, et al. Frequency of common MDR1 gene variants in a Polish population. *Pharmacol Rep* 2006; 58: 35-40.
  27. Całka K, Balcerzak E, Sałagacka A i wsp. Białka oporności wielolekowej w szpiczaku mnogim. *Acta Haemat Pol* 2008; 39: 417-28.
  28. Jamroziak K, Balcerzak E, Młynarski W, et al. Distribution of allelic variants of functional C3435T polymorphism of drug transporter MDR1 gene in a sample of Polish population. *Pol J Pharmacol* 2002; 54: 495-500.
  29. Palmieri O, Latiano A, Valvano R, et al. Multidrug resistance 1 gene polymorphisms are not associated with inflammatory bowel disease and response to therapy in Italian patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 1129-38.