



Kliniczne znaczenie wybranych polimorfizmów genu *MDR1* u chorych na raka jelita grubego*

Clinical role of selected *MDR1* gene polymorphisms in patients with colorectal cancer

Grzegorz Stańko

Klinika Chirurgii Ogólnej i Gastroenterologicznej Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie
ul. Unii Lubelskiej 1, 71-252 Szczecin
Kierownik: dr hab. n. med., prof. PUM Marek Kamiński

SUMMARY

Introduction: Colorectal cancer is one of the most common malignancies. It is the second most common cause of cancer death in men and the third most common in women. The aetiology of colorectal cancer is multifactorial, complicated, and remains the subject of many studies. It has been estimated that only 15–30% cases of colorectal cancer are hereditary.

The aim of the study was to determine the relationship between the C3435T and G2677T/A polymorphisms of the *MDR1* gene and the risk of developing colorectal cancer.

Materials and methods: The study group comprised 47 women and 60 men with colorectal cancer. The age of patients was 47–83 years. In each case the diagnosis of colorectal cancer was confirmed by histopathological examination. The control group

comprised 110 subjects without malignant colorectal cancer. Genetic analysis was carried out using PCR-RFLP.

Results: A relationship between the presence of CT and TT genotypes of C3435T *MDR1* gene polymorphism and onset of colorectal cancer at a younger age was found. No correlation between C3435T or G2677T/A *MDR1* gene polymorphism and other clinical parameters was identified.

Conclusions: Further studies are necessary on a significantly greater number of genes and their polymorphisms. Findings from this study may be used as a part of polygenic analysis aimed at explaining the complicated processes responsible for the onset and development of colorectal cancer.

Key words: colorectal cancer, polymorphism, *MDR1*, P-glycoprotein.

STRESZCZENIE

Wstęp: Rak jelita grubego to jeden z najczęstszych nowotworów złośliwych. Stanowi drugą wśród mężczyzn i trzecią wśród kobiet przyczynę zgonu na nowotwory złośliwe. Etiologia raka jelita grubego jest wieloczynnikowa, skomplikowana i wciąż pozostaje przedmiotem wielu badań. Przyjmuje się, że jedynie 15–30% raków jelita grubego to przypadki dziedziczone.

Celem pracy było określenie związku pomiędzy polimorfizmem C3435T i G2677T/A genu *MDR1* a ryzykiem zachorowania na raka jelita grubego.

Materiał i metody: Grupę badaną stanowiło 47 kobiet oraz 60 mężczyzn chorych na raka jelita grubego. Zakres wieku w grupie badanej wynosił 47–83 lat. W każdym przypadku rozpoznanie raka jelita grubego potwierdzone zostało badaniem histopatologicznym. Grupę kontrolną stanowiło 110 osób wolnych

od nowotworu złośliwego jelita grubego. Analiza genetyczna przeprowadzona została za pomocą metody PCR-RFLP.

Wyniki: Wykazano związek pomiędzy występowaniem genotypów CT i TT polimorfizmu C3435T genu *MDR1* a zachorowaniem na raka jelita grubego w młodszym wieku. Nie wykazano związku pomiędzy polimorfizmami C3435T oraz G2677T/A genu *MDR1* a pozostałymi cechami klinicznymi.

Wnioski: Konieczne są dalsze badania, których autorzy wezmą pod uwagę znacznie większą liczbę genów oraz ich polimorfizmów. Wyniki uzyskane w niniejszej pracy mogą stać się częścią wielogenowej analizy, przyczyniając się w przyszłości do wyjaśnienia skomplikowanych procesów prowadzących do powstania i rozwoju raka jelita grubego.

Słowa kluczowe: rak jelita grubego, polimorfizm, *MDR1*, glikoproteina P.

WSTĘP

Rak jelita grubego to trzeci najczęstszy nowotwór złośliwy wśród mężczyzn i drugi najczęstszy nowotwór złośliwy wśród kobiet. Stanowi jednocześnie odpowiednio drugi i trzeci nowotwór złośliwy, biorąc pod uwagę przyczynę zgonu, na wszystkie nowotwory złośliwe [1]. Przyjmuje się obecnie, że 15–30%

raków jelita grubego to przypadki uwarunkowane genetycznie, a jedynie 5% cechuje występowanie rodzinne. Do najczęstszych zespołów występujących rodzinnie należą zespół Lynch'a, zwany również wrodzonym niepolipowatym rakiem jelita grubego (*hereditary nonpolyposis colorectal cancer*), oraz zespół rodzinnej polipowatości gruczołakowej (*familial adenomatous polyposis*) [2, 3].

* Zwieńcza wersja rozprawy doktorskiej przyjętej przez Radę Wydziału Nauk o Zdrowiu Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie. Promotor: dr hab. n. med., prof. PUM Marek Kamiński. Oryginalny maszynopis obejmuje: 102 strony, 23 tabele, 8 rycin, 134 pozycje piśmiennictwa.

Pozostała większość nowotworów złośliwych jelita grubego to przypadki sporadyczne, na których występowanie znaczący wpływ mają czynniki środowiskowe. Nieustanny kontakt błony śluzowej jelita grubego ze składnikami dostarczanymi w codziennej diecie sprawia, że to właśnie czynniki dietetyczne wydają się mieć najistotniejszy wpływ na proces karcynogenezy. Wśród wielu znanych mechanizmów obrony komórek jelita grubego przed substancjami egzogennymi na szczególną uwagę zasługuje glikoproteina P. Białko to należy do przezbłonowych protein zależnych od ATP. Stanowiąc kanał występujący w błonie komórkowej, glikoproteina P funkcjonuje jako pompa zwrotna wypompowująca substancje egzogenne, w tym ksenobiotyki, na zewnątrz komórki [4, 5].

Glikoproteina P jest białkiem kodowanym przez gen *MDR1* (gen wielolekoporności – *multidrug resistance 1*). W normalnych warunkach komórki nabłonka jelita grubego cechuje duża koncentracja glikoproteiny P na powierzchni błony komórkowej zwróconej do światła jelita [6]. W przypadku zmiany pojedynczych nukleotydów w budowie genu *MDR1* dochodzi do zmiany aktywności glikoproteiny P, a co za tym idzie do osłabienia pierwszej linii obrony przed potencjalnie szkodliwymi substancjami egzogennymi [7]. Dodatkowo duże stężenie glikoproteiny P w błonie komórkowej, jak to ma miejsce w przypadku komórek błony śluzowej jelita grubego, ma bezpośredni wpływ na odporność tych komórek w stosunku do leczenia cytostatycznego powszechnie stosowanego w przypadku nowotworów złośliwych tego narządu. Zjawisko to zostało nazwane wielolekopornością i uważane jest za jeden z podstawowych mechanizmów chemiooporności komórek nowotworowych [8, 9].

Gen *MDR1* jest genem polimorficznym. Do tej pory zidentyfikowano ponad 100 polimorfizmów pojedynczych nukleotydów (*single nucleotide polymorphism* – SNP) tego genu [10, 11]. Wśród najlepiej poznanych polimorfizmów na uwagę zasługują polimorfizmy C3435T oraz G2677T/A. W wielu dostępnych doniesieniach udowodniono istotny wpływ tych polimorfizmów na powstawanie nowotworów złośliwych [12, 13].

Celem niniejszej pracy było określenie częstości występowania polimorfizmów C3435T oraz G2677T/A genu *MDR1* w grupie chorych na raka jelita grubego oraz porównanie uzyskanych wyników z częstością tych samych polimorfizmów w grupie osób zdrowych, wolnych od raka jelita grubego w momencie badania. Podjęto również próbę określenia wpływu tych polimorfizmów na wystąpienie raka jelita grubego w odniesieniu do cech klinicznych, takich jak wiek, płeć, stopień zaawansowania TNM, stopień zróżnicowania histologicznego, lokalizacji nowotworu oraz objawów: utraty masy ciała, wystąpienia niedokrwistości, wystąpienia niedrożności.

MATERIAŁ I METODY

Pacjenci

Badaniem objętych zostało 107 pacjentów ze zdiagnozowanym rakiem jelita grubego. Pacjenci ci byli leczeni w latach 2010–2012 w Klinice Chirurgii Ogólnej i Gastroenterologicznej

Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie (PUM). Do grupy tej należało 47 kobiet oraz 60 mężczyzn. Wiek pacjentów w grupie badanej mieścił się w przedziale 47–83 lat, a średnia wieku wyniosła 70 lat. W każdym przypadku rozpoznanie nowotworu złośliwego potwierdzone było badaniem histopatologicznym. Od chorych na raka jelita grubego objętych tym badaniem uzyskano dane kliniczne na temat wieku, płci, lokalizacji guza, stopnia zaawansowania klinicznego, stopnia zróżnicowania histologicznego, objawów klinicznych (utrata masy ciała, niedokrwistość, niedrożność przewodu pokarmowego).

Grupę kontrolną stanowiło 110 osób w podobnym do grupy badanej wieku. Osoby te były wolne od nowotworu jelita grubego w momencie badania. Na prowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej PUM. Każdy z biorących udział w badaniu został poinformowany o jego celu i sposobie prowadzenia oraz wyraził na nie pisemną zgodę.

Analiza genetyczna

Badania genetyczne zostały wykonane w Pracowni Farmakogenetyki Doświadczalnej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Oznaczenie polimorfizmów C3435T oraz G2677T/A genu *MDR1* przeprowadzono za pomocą metody PCR/RFLP. Primery użyte w reakcji PCR, długość produktów amplifikacji oraz warunki reakcji PCR zostały zastosowane zgodnie z wcześniejszą opracowaną metodą [14, 15].

Rezultaty reakcji PCR/RFLP zostały przeanalizowane na żelu agarowym za pomocą systemu dokumentacji i analizy komputerowej obrazu UVI-KS4000/Imane PC firmy Syn-gen Biotech Molecular Biology Instruments.

Analiza statystyczna

Do analizy statystycznej wyników uzyskanych w niniejszej pracy użyto programu SPSS 20.0 PL, posługując się jednokryterialną analizą wariancji ANOVA. Za poziom istotny statystycznie przyjęto wartość $p < 0,05$.

WYNIKI

Wykazano brak statystycznie istotnych różnic w rozkładzie genotypów polimorfizmu C3435T genu *MDR1* w populacji badanej oraz grupie kontrolnej (tab. 1). W grupie pacjentów z rozpoznanym rakiem jelita grubego najczęstszym genotypem był heterozygotyczny wariant CT (49,5%), a następnie homozygotyczny genotyp TT (34,6%) oraz najrzadszy genotyp CC (15,9%). Częstość występowania poszczególnych alleli w grupie badanej oraz kontrolnej również nie wykazywała statystycznie istotnych różnic ($p = 0,88$). Rozkład genotypów w grupie kontrolnej był zbliżony do grupy badanej i wynosił odpowiednio 51,8% dla genotypu CT, 32,7% dla genotypu TT oraz 15,5% dla genotypu CC. Ryzyko wystąpienia raka jelita grubego dla polimorfizmu C3435T przeanalizowano, posługując się trzema modelami: recessywnym, dominującym oraz addytywnym. W żadnym z trzech modeli nie wykazano statystycznie istotnego wpływu na ryzyko wystąpienia raka jelita

TABELA 1. Częstość występowania poszczególnych genotypów oraz alleli polimorfizmu C3435T oraz G2677T/A genu *MDR1* w grupie badanej oraz w grupie kontrolnej

Parametry	Grupa badana (n = 107)		Grupa kontrolna (n = 110)		p
	wartość obserwowana n (%)	wartość oczekiwana n (%)	wartość obserwowana n (%)	wartość oczekiwana n (%)	
genotyp C3435T					
CC	17 (15,9)	16,5	17 (15,5)	17,1	
CT	53 (49,5)	48,3	57 (51,8)	48,5	0,94
TT	37 (34,6)	35,2	36 (32,7)	34,4	
Allel					
C	87 (40,7)	–	91 (41,4)	–	
T	127 (59,3)	–	129 (58,6)	–	0,88
genotyp G2677T/A					
GG	39 (36,4)	(38,6)	34 (30,9)	27,3	
GT	54 (50,5)	(45,9)	47 (42,7)	50,0	
TT	12 (11,2)	(13,6)	29 (26,4)	22,8	
TA	1 (0,9)	(0,7)	0 (0)	0	0,02
GA	1 (0,9)	1,2	0 (0)	0	
AA	0 (0)	0	0 (0)	0	
allel					
G	133 (62,2)	–	115 (52,3)	–	
T	79 (36,9)	–	105 (47,7)	–	
A	2 (0,9)	–	0 (0)	–	0,03

* p < 0,05

grubego (tab. 2). W oparciu o uzyskane dane kliniczne chorych na raka jelita grubego przeanalizowano wpływ poszczególnych czynników na wystąpienie tej choroby. Wykazano statystycznie istotny wzrost ryzyka zachorowania na raka jelita grubego w młodszym wieku w przypadku wystąpienia genotypu CT oraz TT polimorfizmu C3435T genu *MDR1*. W grupach tych rak jelita grubego występował średnio o 10 lat wcześniej. Nie wykazano zależności pomiędzy polimorfizmem C3435T genu *MDR1* a pozostałymi cechami klinicznymi chorych na raka jelita grubego (tab. 3).

TABELA 2. Współczynnik ryzyka (OR) i 95% zakres ufności (95% CI) w odniesieniu do zachorowania na raka jelita grubego dla polimorfizmów C3435T oraz G2677T/A

Parametry	OR (95% CI)	p
Polimorfizm C3435T		
Model recesywny TT vs CT + CC	1,09 (0,62–1,90)	0,77
Model dominujący TT + CT vs CC	0,97 (0,47–2,01)	0,93
Model addytywny CT vs CC	0,93 (0,43–2,01)	0,85
TT vs CC	1,03 (0,46–2,32)	0,95
Polimorfizm G2677T/A		
Model recesywny TT vs GT + GG	0,36 (0,17–0,75)	0,007
Model dominujący TT + GT vs GG	0,76 (0,43–1,33)	0,34
Model addytywny GT vs GG	1,00 (0,55–1,83)	1,00
TT vs GG	0,36 (0,16–0,82)	0,01

W przypadku polimorfizmu G2677T/A genu *MDR1* zaobserwowano statystycznie istotne różnice w rozkładzie genotypów (p = 0,02) oraz alleli (p = 0,03) w grupie badanej oraz kontrolnej. Najczęstszym genotypem zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej był heterozygotyczny wariant GT (50,5% vs 42,7%). Wykazano protekcyjny wpływ genotypu TT polimorfizmu G2677T/A na wystąpienie raka jelita grubego (OR = 0,36, 95% CI = 0,17–0,75). Nie zaobserwowano zależności pomiędzy polimorfizmem G2677T/A a badanymi cechami klinicznymi pacjentów chorych na raka jelita grubego.

DYSKUSJA

W niniejszej pracy wykazano brak związku polimorfizmu C3435T genu *MDR1* z występowaniem raka jelita grubego. Podobne wyniki uzyskano w pracy Petrovej i wsp. [16], gdzie badano częstość występowania polimorfizmu C3435T u pacjentów z rakiem jelita grubego w populacji bułgarskiej. Nie wykazano związku pomiędzy występowaniem raka jelita grubego a wymienionym polimorfizmem. Uzyskane wartości ryzyka zachorowania nie były statystycznie istotne i wyniosły 0,81 (0,43–1,52) dla heterozygot oraz 1,33 (0,77–2,30) dla homozygot TT w porównaniu do homozygot CC.

Podobne wyniki uzyskali Kurzawski i wsp. [17] analizując występowanie polimorfizmu C3435T genu *MDR1* w populacji polskiej. Również w tej pracy nie wykazano związku między częstością występowania polimorfizmu C3435T genu *MDR1* a zachorowaniem na raka jelita grubego. Różnice w rozkładzie

TABELA 3. Wybrane cechy kliniczne chorych na raka jelita grubego w porównaniu z poszczególnymi wariantami polimorficznymi genu MDR1

Cecha	Polimorfizm C3435T				Polimorfizm G2677T/A			
	CC	CT	TT	p	GG	GT	TT	p
Płeć								
Mężczyźni	10	31	19	0,77	21	31	8	0,73
Kobiety	7	22	18		18	23	4	
Wiek								
Średni	73	68	79		73	69	73	
Zakres	57–82	54–81	68–83	0,013	57–82	54–83	65–80	0,40
pT								
Tis	0	2	0		0	2	0	
T1	0	0	0		0	0	0	
T2	1	2	2	0,64	2	3	0	0,92
T3	7	22	5		12	18	3	
T4	2	7	3		4	6	2	
pN								
N0	5	16	7		8	18	1	
N1	2	10	2	0,80	5	6	3	0,50
N2	2	7	1		4	5	1	
M								
M0	8	23	9	0,14	15	22	3	0,20
M1	1	9	0		1	6	2	
Lokalizacja								
Wstępnicza	2	6	3		3	7	1	
Poprzecznica	1	6	2		2	5	2	
Zstepnica	0	3	1	0,10	2	2	0	0,86
Esica	1	15	3		6	12	1	
Odbytnica	6	3	0		5	3	1	
Typ histologiczny								
Adenocarcinoma	9	32	9	0,48	17	27	5	0,81
Pozostałe	1	1	1		1	2	0	
Stopień zróżnicowania								
G1	0	4	1		2	3	0	
G2	8	26	8	0,72	15	22	4	0,56
G3	1	2	0		0	2	1	
Niedokrwistość								
Nie	5	8	2	0,07	7	6	2	0,52
Tak	5	25	8		11	23	3	
Utrata masy ciała								
Nie	5	14	6	0,79	11	12	1	0,28
Tak	5	19	4		7	17	4	
Niedrożność								
Nie	7	18	7	0,72	9	20	3	0,33
Tak	3	15	3		9	9	2	
Radykalny zabieg								
Nie	2	6	1	0,82	3	4	1	0,89
Tak	8	27	9		15	25	4	

poszczególnych genotypów w populacji badanej oraz kontrolnej, podobne jak w niniejszej pracy, nie wykazały statystycznie istotnych różnic, jednakże wykazano istotny wzrost ryzyka zachorowania na raka jelita grubego w młodszym wieku (przed 50. r.ż.) dla homozygot TT (OR = 2,74, 95% CI = 1,02–7,53). Wyniki te częściowo pokrywają się z rezultatami uzyskanymi w niniejszej pracy.

Ciekawe wyniki uzyskano w pracy Osswalda i wsp. [18], którzy badali częstość występowania polimorfizmu C3435T wśród osób chorych na raka jelita grubego wyselekcjonowanych z populacji rosyjskiej. Wykazano statystycznie istotne zmniejszenie ryzyka zachorowania na raka jelita grubego dla badanego polimorfizmu. Ryzyko to wyniosło 0,60 (0,37–0,95) dla homozygot TT oraz 0,61 (0,41–0,92) dla heterozygot CT.

W publikacji autorstwa Andersena i wsp. [10] analizowano wpływ czynników środowiskowych w korelacji z polimorfizmem C3435T genu MDR1 na występowanie raka jelita grubego. Pod uwagę wzięto wpływ spożywania mięsa, palenia tytoniu, przyjmowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych oraz hormonalnej terapii zastępczej. Wykazano nieznaczne zwiększenie częstości zachorowania na nowotwór złośliwy jelita grubego u osób z genotypem CC spożywających zwiększone ilości czerwonego mięsa (OR = 1,08, 95% CI = 1,00–1,16). Dodatkowo wykazano przeszło 2-krotny wzrost ryzyka zachorowania na raka jelita grubego wśród homozygot CC w korelacji z przyjmowaniem NSAID (OR = 2,34, 95% CI = 1,22–4,48). W przytaczanej pracy nie udowodniono wpływu palenia tytoniu na ryzyko wystąpienia raka jelita grubego w odniesieniu

do polimorfizmu C3435T genu *MDR1*. W pracy tej wykazano ponadto zmniejszenie ryzyka wystąpienia raka jelita grubego wśród homozygot TT, które wyniosło 0,69 (0,48–1,00) i było statystycznie istotne.

W dużym opracowaniu *Wanga i wsp.* [19] będącym metaanalizą 34 badań klinicznych dotyczących polimorfizmu C3435T genu *MDR1* w odniesieniu do zachorowania na nowotwory złośliwe potwierdzono brak bezpośredniego wpływu tego polimorfizmu na występowanie raka jelita grubego. Podobne wnioski płyną z metaanalizy *Shenga i wsp.* [20], co potwierdzono w niniejszej pracy.

Analizując drugi z polimorfizmów genu *MDR1* (G2677T/A), stwierdzono statystycznie istotne różnice rozkładu poszczególnych genotypów w populacji badanej oraz w grupie kontrolnej ($p = 0,02$). Badając ryzyko zachorowania na raka jelita grubego w poszczególnych modelach porównawczych (dominującym, recesywnym, addytywnym), wykazano znamienne zmniejszenie ryzyka zachorowania na raka jelita grubego zarówno w modelu addytywnym dla homozygot TT (OR = 0,36, 95% CI = 0,16–0,82, $p = 0,01$), jak i w modelu recesywnym (OR = 0,36, 95% CI = 0,17–0,75, $p = 0,007$).

Najbardziej zbliżone do niniejszej pracy wyniki uzyskali *Osswald i wsp.* [18]. Badania przeprowadzone na populacji rosyjskiej wykazały statystycznie istotne zmniejszenie ryzyka zachorowania na raka jelita grubego w przypadku heterozygot GT w porównaniu do homozygot GG (OR = 0,65, 95% CI = 0,45–0,96).

W pozostałych 3 dostępnych publikacjach dotyczących polimorfizmu G2677T/A nie wykazano istotnego związku między polimorfizmem G2677T/A a rozwojem raka jelita grubego. Badania te zostały przeprowadzone w Bułgarii [16], Japonii [21] oraz we Włoszech [22].

Uzyskane wyniki nie dają jednoznacznej odpowiedzi na pytanie o związek pomiędzy badanymi polimorfizmami a powstawaniem komórek nowotworowych ze zdrowych komórek jelita grubego. Przyczyną tego może być konieczność wystąpienia skomplikowanego, wielogenowego układu polimorfizmów w połączeniu z zaistniałymi czynnikami środowiskowymi, aby doszło do powstania nowotworu złośliwego. Konieczne są dalsze badania, w których badacze wezmą pod uwagę znacznie większą ilość genów oraz polimorfizmów tych genów. Celowe wydaje się zestawienie licznych opublikowanych do tej pory prac na temat genetyki raka jelita grubego w jedną wielogenową analizę, w której pod uwagę brane są również czynniki środowiskowe. W tym kontekście wyniki uzyskane w niniejszej pracy mogą stać się częścią takiej analizy, przyczyniając się w przyszłości do wyjaśnienia skomplikowanych procesów prowadzących do powstania i rozwoju raka jelita grubego.

WNIOSKI

Na podstawie wyników uzyskanych w tej pracy wykazano brak bezpośredniego związku polimorfizmu C3435T genu *MDR1* na rozwój raka jelita grubego, jakkolwiek wykazano związek pomiędzy obecnością genotypów CT oraz TT

polimorfizmu C3435T genu *MDR1* a wystąpieniem raka jelita grubego w młodszym wieku. Z drugiej strony genotyp TT polimorfizmu G2677T/A cechował się protekcyjnym wpływem na wystąpienie raka jelita grubego. Nie udowodniono związku pomiędzy badanymi polimorfizmami a pozostałymi cechami klinicznymi wśród chorych na raka jelita grubego.

PIŚMIENNICTWO

- Didkowska J., Wojciechowska U., Zatoński W.: Nowotwory złośliwe w Polsce w 2009 roku. Krajowy Rejestr Nowotworów. Centrum Onkologii, Warszawa 2009.
- Katballe N., Christensen M., Wikman F.P., Orntoft T.F., Laurberg S.: Frequency of hereditary non-polyposis colorectal cancer in Danish colorectal cancer patients. Gut. 2002, 50, 43–51.
- Vasen H.F.: Clinical description of the Lynch syndrome [hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC)]. Fam Cancer. 2005, 4 (3), 219–225.
- Ambudkar S.V., Dey S., Hrycyna C.A., Ramachandra M., Pastan I., Gottesman M.M.: Biochemical, cellular, and pharmacological aspects of the multidrug transporter. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 1999, 39, 361–398.
- Thiebaut F., Tsuruo T., Hamada H., Gottesman M.M., Pastan I., Willingham M.C.: Cellular localization of the multidrug-resistance gene product P-glycoprotein in normal human tissues. Proc Natl Acad Sci USA. 1987, 84 (21), 7735–7738.
- Johnstone R.W., Ruefli A.A., Smyth M.J.: Multiple physiological functions for multidrug transporter P-glycoprotein? Trends Biochem Sci. 2000, 25 (1), 1–6.
- Maeda K., Sugiyama Y.: Impact of genetic polymorphisms of transporters on the pharmacokinetic, pharmacodynamic and toxicological properties of anionic drugs. Drug Metab Pharmacokinet. 2008, 23 (4), 223–235.
- Dudarewicz M., Barańska M., Rychlik-Szych M., Trzciński R., Dzik A.: C3435T polymorphism of the ABCB1/MDR1 gene encoding P-glycoprotein in patients with inflammatory bowel disease in a Polish population. Pharmacol Rep. 2012, 64, 343–350.
- Kerb R.: Implications of genetic polymorphisms in drug transporters for pharmacotherapy. Cancer Lett. 2006, 234, 4–33.
- Andersen V., Ostergaard M., Christensen J., Overvad K., Tjonneland A., Vogel U.: Polymorphisms in the xenobiotic transporter Multidrug Resistance 1 (MDR1) and interaction with meat intake in relation to risk of colorectal cancer in a Danish prospective case-cohort study. BMC Cancer. 2009, 9, 407–418.
- Campa D., Sainz J., Pardini B., Vodickova L., Naccarati A., Rudolph A. et al.: A comprehensive investigation on common polymorphisms in the MDR1/ABCB1 transporter gene and susceptibility to colorectal cancer. PLoS One. 2012, 7 (3), e32784.
- Kimchi-Sarfaty C., Oh J.M., Kim I.W., Sauna Z.E., Calcagno A.M., Ambudkar S.V. et al.: A "silent" polymorphism in the MDR1 gene changes substrate specificity. Science. 2007, 315 (5811), 525–528.
- Mickley L.A., Lee J.S., Weng Z., Zhan Z., Alvarez M., Wilson W. et al.: Genetic polymorphism in MDR-1: a tool for examining allelic expression in normal cells, unselected and drug-selected cell lines, and human tumors. Blood. 1998, 91 (5), 1749–1756.
- Cascorbi I., Gerloff T., Johne A., Meisel C., Hoffmeyer S., Schwab M. et al.: Frequency of single nucleotide polymorphisms in the P-glycoprotein drug transporter MDR1 gene in white subjects. Clin Pharmacol Ther. 2001, 69, 169–174.
- Bogacz A., Mrozikiewicz P.M., Deka-Pawlak D., Seremak-Mrozikiewicz A., Bartkowiak-Wieczorek J., Barlik M. et al.: Frequency of G2677T/A and C3435T polymorphisms of MDR1 gene in preeclamptic women. Ginekol Pol. 2013, 84, 781–787.
- Petrova D.T., Nedeva P., Maslyankov S., Toshev S., Yaramov N., Atanasova S. et al.: No association between MDR1 (ABCB1) 2677G>T and 3435C>T polymorphism and sporadic colorectal cancer among Bulgarian patients. J Cancer Res Clin Oncol. 2008, 134, 317–322.
- Kurzawski M., Drozdzik M., Suchy J., Kurzawski G., Bialecka M., Górnik W. et al.: Polymorphism in the P-glycoprotein drug transporter MDR1 gene in colon cancer patients. Eur J Clin Pharmacol. 2005, 61, 389–394.

18. Osswald E., John A., Laschinski G., Arjomand-Nahad F., Malzahn U., Kirchheiner J. et al.: Association of MDR1 genotypes with susceptibility to colorectal cancer in older non-smokers. *Eur J Clin Pharmacol.* 2007, 63, 9–16.
19. Wang J., Wang B., Bi J., Li K., Di J.: MDR1 gene C3435T polymorphism and cancer risk: a meta-analysis of 34 case-control studies. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2012, 138, 979–989.
20. Sheng X., Zhang L., Tong N., Luo D., Wang M., Xu M. et al.: MDR1 C3435T polymorphism and cancer risk: a meta-analysis based on 39 case-control studies. *Mol Biol Rep.* 2012, 39, 7237–7249.
21. Komoto C., Nakamura T., Sakaeda T., Kroetz D.L., Yamada T., Omatsu H. et al.: MDR1 haplotype frequencies in Japanese and Caucasian, and in Japanese patients with colorectal cancer and esophageal cancer. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2006, 21, 126–132.
22. De Iudicibus S., De Pellegrin A., Stocco G., Bartoli F., Bussani R., Decorti G.: ABCB1 gene polymorphisms and expression of P-glycoprotein and long-term prognosis in colorectal cancer. *Anticancer Res.* 2008, 28, 3921–3928.