

Genotyp ABCB1 a ryzyko i przebieg uzależnienia od heroiny

ABCB1 genotype, the risk and the course of heroin addiction

**Jacek Gąsiorowski^{1, 2}, Łukasz Łapiński^{2, 3}, Brygida Knysz⁴,
Krystyna Głowacka³, Małgorzata Ingot⁴, Aleksandra Szymczak^{2, 4},
Bartosz Szetela^{2, 4}, Andrzej Gładysz⁴, Anna Wiela-Hojeńska³**

¹ Akademia Medyczna im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Katedra Chorób Zakaźnych, Chorób Wątroby i Nabytych Niedoborów Odporności, Samodzielna Pracownia Monitorowania Zakażeń u Osób Uzależnionych

² Wrocławskie Centrum Zdrowia, Poradnia Terapii Uzależnień od Substancji Psychoaktywnych

³ Akademia Medyczna im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Katedra i Zakład Farmakologii Klinicznej

⁴ Akademia Medyczna im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych, Chorób Wątroby i Nabytych Niedoborów Odporności

Abstract – Introduction. The study estimates the influence of C3435T mutation in ABCB1 gene on the risk and the course of heroin addiction.

Material and method. ABCB1 polymorphism was estimated in 40 heroin dependents. The control group consisted of 72 healthy volunteers. C3435T mutation in ABCB1 gene was determined by the PCR-RFLP method.

Results. The main mutation at the ABCB1 3435 locus among heroin addicted did not differ in this study from the control group. The time of addiction and continuous everyday heroin use were longer in the heterozygous and mutation genotype in comparison to wild-type genotype. In addition, the study found that the prevalence of dependent on brown sugar than “Polish heroin” (domestic product from poppy straw or juice, usually shows higher contents of heroin than brown sugar) in the group of 3435CC was higher than in the group of 3435CT and 3435TT genotype. The consequence of more severe heroin addiction in the group with a minimum one deficient gene was higher prevalence of HIV and HCV infection in this group than in the wild-type genotype. Moreover, our findings indicated an overrepresentation of alcohol occasional users and amount of collapses due to heroin overdose among the group of 3435CC genotype.

Conclusion. These results can indicate that C3435T mutation in ABCB1 gene does not increase the risk of heroin addiction development but may have negative effect on the course of heroin addiction.

Key words: ABCB1, C3435T, genetic polymorphism, P-glicoprotein, heroin addiction

Streszczenie – Wstęp. Celem pracy była ocena znaczenia mutacji C3435T genu ABCB1 dla ryzyka powstania i przebiegu uzależnienia od heroiny.

Praca finansowana w całości w ramach grantu własnego nr 1757 Akademii Medycznej im. Piastów Śląskich we Wrocławiu.

Materiał i metoda. Badaniami objęto 112 osób. W grupie tej było 40 osób czynnie uzależnionych od heroiny oraz 72 osoby zdrowe stanowiące grupę kontrolną. Polimorfizm genu ABCB1 zbadano za pomocą metody PCR-RFLP.

Wyniki. Częstość występowania badanych genotypów 3435CC, 3435CT i 3435TT u osób uzależnionych od heroiny nie różniła się statystycznie istotnie od częstości ich występowania u osób zdrowych. Całkowity czas przyjmowania heroiny i czas najdłuższego tzw. „ciągu narkotykowego” był dłuższy w grupie heterozygot i homozygot z dwoma allelami T w porównaniu do osób z prawidłowym genotypem. Może to tłumaczyć większą częstość zakażenia HIV i HCV w grupie o genotypie 3435CT i 3435TT w porównaniu do osób o genotypie 3435CC. Także odsetek osób uzależnionych od polskiej heroiny (tzw. „kompotu”) w porównaniu do uzależnionych od heroiny brązowej był większy w grupie heterozygot i homozygot 3435TT niż w grupie osób o genotypie dzikim. W przypadku osób o genotypie 3435CC w porównaniu do grupy o genotypie 3435CT i 3435TT zaobserwowaliśmy jednak częstsze nadużywanie w przeszłości alkoholu oraz większą liczbę epizodów zapaści z powodu przedawkowania heroiny.

Wnioski. Polimorfizm genetyczny w pozycji 3435 genu ABCB1 nie jest czynnikiem predysponującym do rozwoju uzależnienia od heroiny, jednak może wpływać na przebieg i stopień uzależnienia.

Słowa kluczowe: ABCB1, C3435T, polimorfizm genetyczny, P-glikoproteina, uzależnienie od heroiny

WSTĘP

Na całym świecie ok. 9 mln ludzi jest uzależnionych od heroiny. Szacuje się, że w Polsce liczba ta wynosi co najmniej 25.000. Zgodnie z klasyfikacją ICD-10 uzależnienie jest chorobą przewlekłą, a za jej pojawienie się odpowiadają czynniki zarówno psychiczne, społeczne, jak i biologiczne. Wśród tych ostatnich coraz większą uwagę zwraca się na polimorfizm genetyczny receptorów, transporterów oraz enzymów metabolizujących ksenobiotyki. Dokładniejsze poznanie patomechanizmu uzależnienia opioidowego pozwoli na wczesną identyfikację osób predysponowanych do jego rozwoju. W konsekwencji znacznie zmniejszy się częstość występowania chorób wynikających z dożywlnego przyjmowania narkotyków, m.in. zakażenia HIV, HCV, HBV, zakażeń bakteryjnych, takich jak: posocznica, zapalenie wsierdza, ropnie narządowe, a także przewlekłej niewydolności żyłnej. Ponadto może przynieść pozytywne skutki społeczne, gdyż konsekwencje nadużywania heroiny dotyczą, poza osobą uzależnioną, całe jej otoczenie (1, 2, 3, 4).

W ostatnich latach coraz większe zainteresowanie budzi znaczenie w rozwoju różnych chorób genetycznie uwarunkowanego polimorfizmu transporterów przez bariery biologiczne substancji pochodzenia endo- i egzogenne. Spośród nich najlepiej do tej pory został poznany polimorfizm P-glikoproteiny (P-gp). Jej ilość w błonie komórkowej może różnić się u poszczególnych osób od 2 do 8 razy. Białko to jest kodowane przez gen ABCB1 (ATP-Binding Cassette, subfamily B, member 1). Dotychczas zidentyfikowano ponad 20 polimorficznych form ABCB1, a najważniejszą, związaną ze zmniejszoną ekspresją P-glikoproteiny, jest zamiana cytozyny na tyminę w pozycji 3435 (C3435T). Allel C występuje w przeważającej większości w populacji kaukaskiej i dlatego też określa się go jako typ dziki (*wild*

type, wt), natomiast wszystkie pozostałe – jako zmutowane (*mutation*, mut). W sytuacji, w której allel zmutowany występuje z częstością większą niż 1%, daną mutację określa się jako polimorfizm genetyczny. W przypadku genotypu 3435CC ekspresja P-gp na powierzchni komórki jest większa w porównaniu do genotypu 3435TT. W grupie heterozygot 3435CT stężenie przyjmuje wartość pośrednią. P-glikoproteina chroni komórki przed kumulacją w organizmie wielu substancji toksycznych, a jej obecność stwierdzono m.in. w błonach enterocytów, hepatocytów, nefrocytów. Występuje ona również w błonach komórek śródbłonka ośrodkowego układu nerwowego, decydując o dystrybucji ksenobiotyków do OUN (5, 6, 7, 8, 9). Jej zmniejszona ekspresja w barierze krew–mózg może ograniczać przenikanie do mózgu substancji neurotoksycznych, chroniąc tym samym organizm przed rozwojem chorób neurodegeneracyjnych, np. przed zachorowaniem na chorobę Parkinsona, zwłaszcza w wieku poniżej 45 lat (10, 11, 12). Ilość P-glikoproteiny wpływa również w istotny sposób na dystrybucję leków do OUN. U chorych na stwardnienie guzowate, najprawdopodobniej jedną z przyczyn wielolekowej oporności na leki przeciwpadaczkowe i nieskuteczności leczenia przeciwdrgawkowego, jest zwiększona ekspresja P-gp w barierze oddzielającej ogniska padaczkowe od zdrowej tkanki nerwowej (13). W przypadku osób z padaczką oporną na leczenie częstość występowania homozygot 3435CC jest statystycznie istotnie większa niż homozygot 3435TT, w porównaniu do osób odpowiadających prawidłowo na podane leki przeciwpadaczkowe. Z powodu zwiększonej ekspresji P-gp w OUN u homozygot typu wt/wt przenikanie leków do OUN jest upośledzone, co może być jedną z istotnych przyczyn gorszej odpowiedzi na zastosowaną terapię (14, 15). Lepsze jednak przenikanie leków do OUN może zwiększać częstość występowania niepożądanych działań leków. Podciśnienie ortostatyczne z towarzyszącymi bólami i zawrotami głowy po podaniu nortryptyliny częściej występowało u homozygot 3435TT niż heterozygot i homozygot 3435CC (16).

W dostępnym piśmiennictwie brak jest danych na temat udziału P-glikoproteiny w transporcie heroiny. Wiadomo jednak, że P-gp bierze udział w dystrybucji do OUN β -endorfiny oraz egzogennych opioidów, m.in. loperamidu, fentanylu oraz morfiny – powstającej w organizmie z metabolitu heroiny, 6-monoacetylmorfiny – odpowiadającej również za działanie euforyzujące i uzależniające heroiny. Polimorfizm genetyczny ABCB1 i różna ekspresja P-gp w barierze krew–mózg wpływa na stężenie morfiny w OUN i pośrednio, poprzez zmianę stężenia opioidów w OUN, na ryzyko rozwoju uzależnienia od heroiny. Stwierdzono istnienie ujemnej korelacji między ekspresją P-gp w barierze krew–mózg a działaniem analgetycznym morfiny. U myszy pozbawionych genu kodującego P-gp oraz u zwierząt z dwoma niezmutowanymi allelami, którym podano cyklosporynę, inhibitor P-gp, stężenie morfiny w OUN i jej działanie przeciwbólne były odpowiednio większe, w porównaniu do zwierząt niezmutowanych i przed podaniem inhibitora (5, 8, 9, 17, 18, 19).

Znaczenie P-gp w dystrybucji morfiny do OUN potwierdzają również badania wykonane u ludzi. U pacjentów po zabiegach neurochirurgicznych, z dwoma zmutowanymi allelami w pozycji 3435, stężenie morfiny, podanej w krótkim wlewie

dożylnym, w płynie mózgowo-rdzeniowym jest większe w porównaniu do osób z niezmutowanym genotypem (20). Częstość występowania pooperacyjnych nudności i wymiotów była mniejsza u homozygot z dwoma allelami dzikimi w pozycji 3435 w porównaniu do osób z genotypem 3435TT. Należy również pamiętać, że aktywność P-gp w wątrobie i nerkach wpływa na eliminację opioidów z organizmu. U osób z upośledzonym ich usuwaniem siła i czas działania podanych opioidów są dłuższe (21).

Celem pracy było:

- Porównanie częstości występowania mutacji C3435T w genie ABCB1 w grupie osób uzależnionych od heroiny z częstością jej występowania w grupie kontrolnej osób zdrowych niezależnych i nieużywających nigdy narkotyków.
- Zbadanie, czy zachodzi związek między genetycznie uwarunkowaną osobniczą różnicą częstości występowania mutacji C3435T w genie ABCB1 a ryzykiem powstania uzależnienia od heroiny.
- Zbadanie, czy zachodzi związek między polimorfizmem genetycznym C3435T w genie ABCB1 a wiekiem inicjacji opioidowej, całkowitym i najdłuższym nieprzerwanym okresem przyjmowania heroiny, maksymalną dawką stosowanych opioidów, rodzajem uzależnienia i przyjmowanych substancji psychoaktywnych, liczbą epizodów przedawkowania heroiny w czasie trwania uzależnienia oraz częstością zakażeń HIV i HCV.

MATERIAŁ I METODA

Badaniami objęto łącznie 112 osób, w tym: 40 osób czynnie uzależnionych od heroiny oraz 72 zdrowych ochotników stanowiących grupę kontrolną. Grupa kontrolna była rekrutowana w sposób przypadkowy. Osób tych nie badano psychiatrycznie, jedynie zebrano wywiad na temat stosowania w przeszłości substancji psychoaktywnych. Nikt z grupy kontrolnej nie używał w przeszłości narkotyków, a alkohol spożywano sporadycznie. W tabeli 1 przedstawiono charakterystykę osób, u których oznaczono polimorfizm genu ABCB1.

Każda badana osoba została poinformowana o celach i metodach badań oraz wyraziła świadomą zgodę na ich prowadzenie. Protokół badania zaakceptowała Komisja Bioetyczna przy Akademii Medycznej im. Piastów Śląskich we Wrocławiu.

DNA osób uzależnionych od heroiny i osób z grupy kontrolnej wyizolowano z leukocytów krwi obwodowej za pomocą zestawu QIAamp DNA Mini Kit firmy Qiagen. W badaniu polimorfizmu C3435T genu ABCB1 zastosowano metodę PCR-RFLP (*polymerase chain reaction amplification and restriction fragment length polymorphism*) opracowaną przez Siegmund i wsp. (22).

W analizie statystycznej nie było możliwe zastosowanie klasycznych testów, gdyż rozkład liczby poszczególnych genotypów i alleli nie miał charakteru normalnego. Statystyczną istotność różnic liczebności w obrębie badanych genotypów

Tabela 1.

Charakterystyka osób uzależnionych od heroiny oraz osób zdrowych z grupy kontrolnej
Socio-demographic characteristics of heroin dependent and healthy individuals (control group)

Grupa <i>Group</i>	Liczba osób <i>Number of persons</i>	Wiek (lata) <i>Age (years)</i>			Płeć <i>Gender</i>	
		\bar{X}	\pm SD	Rozpiętość <i>Range</i>	Kobiety <i>Women</i>	Mężczyźni <i>Men</i>
Osoby uzależnione od heroiny <i>Heroin dependent persons</i>	40	35,4	8,6	23–50	10	30
Osoby zdrowe <i>Healthy controls</i>	72	37,0	11,5	23–54	25	47

i alleli między grupą osób uzależnionych od heroiny i grupą kontrolną zdrowych ochotników oszacowano, w zależności od liczebności badanej grupy, za pomocą testu χ^2 z poprawką Yatesa lub testu Fishera. Oczekiwany rozkład poszczególnych genotypów w grupie badanej i kontrolnej oszacowano na podstawie prawa Hardy'ego-Weinberga. Oceniono zależność między polimorfizmem genetycznym C3435T w genie ABCB1 a wiekiem inicjacji opioidowej, całkowitym oraz najdłuższym nieprzerwanym okresem przyjmowania heroiny, maksymalną dawką stosowanych opioidów, rodzajem uzależnienia i używanych substancji psychoaktywnych, liczbą epizodów przedawkowania heroiny oraz częstością zakażeń HIV i HCV; wykorzystano test t-Studenta, w razie konieczności z zastosowaniem poprawki Bonferroniego. We wszystkich przeprowadzonych testach wartość $p < 0,05$ uznano za statystycznie istotną.

WYNIKI

Układem odniesienia dla badania częstości występowania mutacji C3435T genu ABCB1 wśród osób uzależnionych od heroiny była grupa kontrolna 72 zdrowych ochotników, przedstawicieli polskiej populacji z Dolnego Śląska. Procentowy udział poszczególnych genotypów 3435CC, 3435CT i 3435TT w grupie kontrolnej wynosił odpowiednio: 18,05%, 43,05% i 38,9% i nie różnił się statystycznie istotnie od częstości ich występowania w populacji polskiej i pozostałych populacjach kaukaskich. Częstość występowania allela T (60,4%) była większa od częstości występowania allela C (39,6%) (5, 10, 11, 23).

Wyniki badania genotypu ABCB1 u osób uzależnionych od heroiny nie różniły się statystycznie istotnie od wyników u osób zdrowych. Odsetek homozygot typu wt/wt (3425CC) był zbliżony w grupie osób uzależnionych od heroiny (20,0%, 8 osób) i w grupie kontrolnej (18,05%, 13 osób), a odsetek heterozygot (3435CT) – większy w grupie osób uzależnionych niż w kontrolnej, i wynosił odpowiednio: 55,0% (22 osoby) i 43,05% (31 osób). Różnica ta choć znaczna nie była statystycznie istotna. Natomiast odsetek osób z genotypem 3435TT był mniejszy w grupie

Tabela 2.

Częstość występowania poszczególnych genotypów w grupie osób uzależnionych od heroiny i w grupie kontrolnej

The frequency of the different ABCB1 genotypes in heroin dependent study group and healthy controls

Genotyp ABCB1 <i>Genotype ABCB1</i>	Osoby uzależnione od heroiny <i>Heroin dependent persons</i>		Osoby zdrowe <i>Healthy controls</i>	
	N	Częstość występowania (%) <i>Frequency</i>	N	Częstość występowania (%) <i>Frequency</i>
CC	8	20,00	13	18,05
CT	22	55,00	31	43,05
TT	10	25,00	28	38,90
Ogółem <i>Total</i>	40	100,00	72	100,00

Tabela 3.

Częstość występowania poszczególnych alleli w grupie osób uzależnionych od heroiny i grupie kontrolnej

The frequency of the different ABCB1 alleles in heroin dependent study group and healthy controls

Allel ABCB1	Osoby uzależnione od heroiny <i>Heroin dependent persons</i>		Osoby zdrowe <i>Healthy controls</i>	
	N	Częstość występowania (%) <i>Frequency</i>	N	Częstość występowania (%) <i>Frequency</i>
C	38	47,5	57	39,6
T	42	52,5	87	60,4
Ogółem <i>Total</i>	80	100	144	100

osób uzależnionych w porównaniu do grupy osób zdrowych, odpowiednio: 25,0% (10 osób) i 38,9% (28 osób). Wśród osób uzależnionych od heroiny częstość występowania allele C genu ABCB1 była większa w porównaniu do grupy kontrolnej (47,5% wobec 39,6%), natomiast allele T – mniejsza (52,5% wobec 60,4%). Różnica ta choć znaczna nie była statystycznie istotna ($p = 0,31$). Rozkład poszczególnych genotypów w grupie osób uzależnionych od heroiny i grupie kontrolnej był w zgodzie z prawem Hardy’ego-Weinberga ($p < 0,05$).

Częstość występowania poszczególnych genotypów i alleli w powyższych grupach przedstawiono w tabeli 2 i 3.

Wiek inicjacji narkotykowej w grupach o poszczególnych genotypach był zbliżony i wśród osób z genotypem 3435CC (wt/wt), 3435CT (wt/mut) i 3435TT (mut/mut) wynosił odpowiednio: $19,3 \pm 4,8$ lat, $19,6 \pm 6,7$ i $18,0 \pm 3,2$. Całkowity okres przyjmowania opiatów plasował się na granicy istotności statystycznej ($p = 0,08$) – krótszy w grupie osób z dwoma allelami C ($11,4 \pm 2,8$ lat), w porów-

naniu do osób z jednym ($17,4 \pm 9,9$) i dwoma allelami T ($17,8 \pm 9,6$). Dane dotyczące całkowitego nieprzerwanego okresu przyjmowania opiatów były dostępne u 31 osób. I tak w przypadku genotypu 3435CC – u 5 osób, 3435CT – 19 i 3435TT – 7. Czas ten był statystycznie istotnie krótszy ($p = 0,04$) w grupie osób z genotypem wt/wt ($21,6 \pm 10,9$ miesięcy) niż w grupie wt/mut ($77,1 \pm 63,1$) i mut/mut ($84,9 \pm 50,5$). W przypadku porównania grup wt/wt i wt/mut stwierdzono różnicę na granicy istotności statystycznej ($p = 0,066$). Natomiast istotną statystycznie różnicę wykazano między grupą wt/wt a mut/mut ($p = 0,02$).

W badanej grupie pacjentów uzależnionych od opiatów wyróżniono 2 podgrupy: osoby przyjmujące w przeszłości głównie polską heroinę, tzw. „kompot” i heroinę syntetyczną, tzw. brązową (*brown sugar*) lub białą. Wśród osób o genotypie 3435CC przeważały te przyjmujące najczęściej heroinę brązową (5 osób, 62,5%), natomiast „kompot” był stosowany przez 71,5% osób (15 osób) o genotypie 3435CT i 66,7% (6 osób) o genotypie 3435TT. Różnice te były statystycznie nieistotne. Grupy o poszczególnych genotypach nie różniły się statystycznie istotnie maksymalną dawką dobową „kompotu” i *brown sugar*, chociaż dawka ta w grupie 3435CC była mniejsza w porównaniu do dawki u osób o genotypie 3435CT i 3435TT. Wielkości te wynosiły odpowiednio: $17,7 \pm 11,2 \text{ cm}^3$, $27,3 \pm 18,8 \text{ cm}^3$ i $20,8 \pm 4,9 \text{ cm}^3/\text{dobę}$. Ustalono, że najmniejszą maksymalną dawkę dobową *brown sugar* przyjmowała grupa z dwoma allelami T ($1,2 \pm 0,28 \text{ g}$), następnie osoby z prawidłowym genotypem ($1,9 \pm 1,0 \text{ g}$) i heterozygoty ($2,7 \pm 3,6 \text{ g}$).

Na podstawie badania psychiatrycznego i klasyfikacji ICD-10 wyróżniono 2 dalsze podgrupy: osoby uzależnione tylko od heroiny oraz osoby z uzależnieniem mieszanym. W badanej grupie nie występowały inne choroby psychiczne, poza uzależnieniem od substancji psychoaktywnych. Częstość występowania uzależnienia mieszanego była statystycznie istotnie ($p = 0,03$) większa w grupie osób z genotypem wt/wt (87,5%, 7 osób) w porównaniu do osób charakteryzujących się genotypami wt/mut (36,4%, 8 osób) i mut/mut (60%, 6 osób). Różnicę istotną statystycznie stwierdzono również między grupą z genotypem wt/wt a wt/mut ($p = 0,02$) oraz wt/mut a mut/mut ($p = 0,03$).

Porównując w grupach o poszczególnych genotypach odsetki osób nadużywających kiedykolwiek w życiu morfiny, benzodiazepin, środków halucynogennych, kodeiny, kokainy, amfetaminy lub alkoholu, wykazano różnicę statystycznie istotną jedynie w przypadku alkoholu. Odsetek osób nadużywających alkoholu był statystycznie istotnie ($p = 0,01$) większy w grupie osób o genotypie 3435CC (87,5%, 7 osób) w porównaniu do grupy osób o genotypie 3435CT (27,3%, 6 osób). W przypadku pozostałych substancji psychoaktywnych różnice nie były statystycznie istotne. Najmniejsza liczba osób przyjmowała kiedykolwiek w przeszłości morfina, kodeinę i kokainę w grupie o genotypie 3435CC, odpowiednio: 25% (2 osoby), 25% (2 osoby) i 12,5% (1 osoba).

Dane o liczbie obserwowanych w przeszłości epizodów zapaści z powodu przedawkowania heroiny nie były dostępne w przypadku jednej osoby o genotypie 3435TT. Epizody zapaści występowały najczęściej wśród osób z dwoma

Tabela 4.

Wiek, sposób przyjmowania heroiny i liczba zapaści z powodu przedawkowania heroiny w zależności od genotypu ABCB1
Age, pattern of heroin use and number of collapses due to heroin overdose among groups of ABCB1 genotype

Parametr	Genotyp CC				Genotyp CT				Genotyp TT			
	N	\bar{X}	\pm SD	Rozpiętość Range	N	\bar{X}	\pm SD	Rozpiętość Range	N	\bar{X}	\pm SD	Rozpiętość Range
Wiek (lata) <i>Age (years)</i>	8	30,6	4,2	24–37	22	37,0	9,2	23–50	10	35,8	8,8	25–49
Wiek inicjacji opiatowej (lata) <i>Age of heroin onset (years)</i>	8	19,3	4,8	13–27	22	19,6	6,7	14–35	10	18	3,2	14–25
Okres przyjmowania narkotyków (lata) <i>Period of drug use (years)</i>	8	11,4*	2,8	6–15	22	17,4	9,9	3–33	10	17,8	9,6	7–35
Czas trwania najdłuższego nieprzerwanego przyjmowania narkotyków (miesiące) <i>Time of heroin maximal continuous use (months)</i>	5	21,6**	10,9	6–36	19	77,1	63,1	6–240	7	84,9	50,5	18–180
Maksymalna dobową dawką tzw. „kompotu” ($\text{cm}^3/\text{dobę}$) <i>Maximal daily dose of Polish heroin (cm^3)</i>	3	17,7	11,2	8–30	15	27,3	18,8	5–60	6	20,8	4,9	15–30
Maksymalna dobową dawką heroiny brązowej (g) <i>Maximal daily dose of brown sugar (g)</i>	5	1,9	1,0	1–3	6	2,7	3,6	0,5–10	3	1,2	0,3	1–1,5
Liczba zapaści z powodu przedawkowania heroiny <i>Number of collapses due to heroin overdose</i>	7	5,3*	3,2	3–10	17	3	2,1	1–7	7	2,6	2,1	1–6

* różnica na granicy istotności statystycznej ($0,05 < p < 0,1$) *difference between 0.05 and 0.1 ($0.05 < p < 0.1$)*

** różnica statystycznie istotna ($p < 0,05$) *statistically significant difference*

allelami C (87,5%, 7 osób), następnie heterozygot (77,3%, 17 osób) i osób z dwoma allelami T (77,7%, 7 osób). Różnice te nie były statystycznie istotne. Na granicy istotności statystycznej ($p = 0,07$) stwierdzono jednak większą liczbę zapaści w grupie osób z genotypem 3435CC ($5,25 \pm 3,2$ zapaści w życiu) w porównaniu do grupy o genotypie 3435CT ($3,0 \pm 2,1$) i grupy o genotypie 3435TT ($2,6 \pm 2,1$).

Częstość zakażenia HIV oraz HCV była mniejsza w grupie osób o genotypie wt/wt, w której wynosiła odpowiednio: 12,5% (1 osoba) i 75% (6 osób) w porównaniu do grupy wt/mut: 40,9% (9 osób) i 95,5% (21 osób) oraz grupy mut/mut: 50% (5 osób) i 90% (9 osób).

W tabeli 4 zestawiono wiek, charakterystykę sposobu przyjmowania heroiny oraz liczbę obserwowanych epizodów zapaści z powodu przedawkowania heroiny w zależności od genotypu.

Tabela 5 przedstawia charakterystykę badanej grupy pod względem płci, rodzaju uzależnienia oraz częstości występowania zakażenia HIV i HCV w zależności od genotypu.

Tabela 5.

Płeć, rodzaj uzależnienia oraz częstość występowania zakażenia HIV i HCV w grupie badanej w zależności od genotypu ABCB1

Gender, addiction type and the prevalence of HIV and HCV infection among groups of ABCB1 genotype

Parametr		Genotyp CC		Genotyp CT		Genotyp TT	
		N	%	N	%	N	%
Płeć <i>Gender</i>	Kobiety <i>Women</i>	0	0	6	27,2	4	40
	Mężczyźni <i>Men</i>	8	100	16	72,7	6	60
Rodzaj uzależnienia <i>Type of addiction</i>	Tylko od heroiny <i>Heroin dependence</i>	1	12,5	14	63,6	4	40
	Mieszane <i>Mixed dependence</i>	7*	87,5	8	36,4	6	60
Liczba osób nadużywających dodatkowo <i>Number of sporadic users of</i>	Morfinę <i>Morphine</i>	2	25	10	50	5	55,6
	Benzodiazepiny <i>Benzodiazepines</i>	4	50	12	57,1	6	60
	Środki halucynogenne <i>Hallucinogens</i>	5	62,5	9	45	3	33,3
	Kodeinę <i>Codeine</i>	2	25	6	30	5	55,6
	Kokainę <i>Cocaine</i>	1	12,5	8	40	4	44,4
	Amfetaminę <i>Amphetamines</i>	7	87,5	19	86,4	5	55,6
	Alkohol <i>Alcohol</i>	7*	87,5	6	27,3	5	50
Liczba osób zakażonych HIV <i>Number of HIV infected persons</i>		1	12,5	9	40,9	5	50
Liczba osób zakażonych HCV <i>Number of HCV infected persons</i>		6	75	21	95,5	9	90

* różnica statystycznie istotna ($p < 0,05$) *statistically significant difference*

OMÓWIENIE WYNIKÓW

Uzasadnieniem do podjęcia przedstawionych badań były spostrzeżenia zawarte w dotychczas opublikowanym piśmiennictwie, sugerujące istnienie wpływu polimorfizmu genetycznego na ryzyko rozwoju licznych chorób. Obecnie większość teorii tłumaczących patomechanizm uzależnienia od substancji psychoaktywnych uwzględnia czynniki genetyczne. Według Goldsteina, u podłoża uzależnienia może leżeć nieprawidłowa, z powodu polimorfizmu genetycznego, ekspresja lub aktywność receptorów opioidowych. Ponadto, u osób uzależnionych ilość endogennych opiatów jest mniejsza w porównaniu do osób nieuzależnionych, a przyjmowanie narkotyków ma na celu wyrównanie zaburzonej gospodarki neurohormonalnej (2, 24).

Do tej pory najlepiej został poznany wpływ polimorfizmu genetycznego receptorów w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) na patogenezę uzależnienia. Wiadomo, że ryzyko powstania uzależnienia od opioidów zwiększa obecność mutacji w pozycji 118 (A118G) receptora opioidowego typu μ , głównego receptora odpowiedzialnego za działanie euforyzujące i przeciwbólowe opioidów, a po ich odstawieniu – za objawy abstynencyjne. Receptor ten wiąże około 3 razy silniej β -endorfinę w porównaniu do receptora niezmutowanego. Osoby będące homozygotami typu mut/mut przyjmują większe dawki heroiny, a odpowiedź kliniczna w postaci zwężenia źrenicy i analgezji po podaniu głównego metabolitu morfiny, 6-glukuronylomorfiny, jest mniejsza w porównaniu do osób z prawidłowym genotypem. Wśród osób, które przedawkowały heroinę ze skutkiem śmiertelnym około 90% stanowiły heterozygoty (118AG). Większą podatność na uzależnienie się od heroiny mogą wykazywać także nosiciele mutacji w pozycji 921 (T921C) lub osoby z genotypem dzikim w pozycji 307 (C307T) w receptorze opioidowym typu δ albo mutacji w pozycji 36 (G36T) receptora opioidowego typu κ (25–32).

W badaniach własnych nie stwierdziliśmy różnic w częstości występowania poszczególnych genotypów i alleli między grupą osób uzależnionych od heroiny i grupą kontrolną osób nieuzależnionych i nieużywających heroiny. Wyniki badań własnych są zgodne z badaniami Coller i wsp., którzy również nie stwierdzili różnic w częstości występowania poszczególnych genotypów między grupą osób uzależnionych od heroiny a grupą kontrolną zdrowych osób. Pozwala to wysunąć wniosek, że polimorfizm genetyczny ABCB1 w pozycji 3435 nie wpływa na ryzyko uzależnienia od opiatów, pomimo że P-gp bierze udział w transporcie morfiny i jej pochodnych do OUN (33).

Brak wpływu polimorfizmu genetycznego ABCB1 na ryzyko uzależnienia potwierdza również zbliżony wiek inicjacji narkotykowej w badanych grupach. Na podstawie przeprowadzonych obserwacji można jednak stwierdzić, że polimorfizm genu ABCB1 w pozycji C3435T wpływa na przebieg i stopień uzależnienia od heroiny. Osoby z minimum jednym allelem T przyjmowały heroinę przez dłuższy okres (tabela 4), a także dłuższe były u nich okresy nieprzerwanego, codziennego przyjmowania heroiny („ciągi narkotykowe”). Całkowity najdłuższy nieprzerwany okres przyjmowania heroiny (w miesiącach) wynosił w przy-

padku homozygot mut/mut $84,9 \pm 50,5$, heterozygot $77,1 \pm 63,1$, a homozygot wt/wt $21,6 \pm 10,9$.

Badania polimorfizmu genetycznego enzymów metabolizujących ksenobiotyki dowodzą, że stopień narażenia organizmu na substancje o właściwościach uzależniających wpływa na powstanie i rozwój uzależnienia. Działanie izoenzymu CYP2D6 cytochromu P450, warunkujące wolny metabolizm, chroni przed uzależnieniem się od kodeiny. U takich osób ilość powstającej morfiny z kodeiny jest niewystarczająca do rozwoju uzależnienia. Ponadto w grupie osób z prawidłowym genotypem protekcyjnie może działać zahamowanie metabolizmu kodeiny przez podanie chinidyny, inhibitora izoenzymu CYP2D6 (34, 35). Stwierdzono, że osoby z całkowitym upośledzeniem aktywności izoenzymu CYP2A6, który odpowiada za metabolizm nikotyny, palą mniej tytoniu oraz są w stanie łatwiej zaprzestać palenia w porównaniu do osób o prawidłowym genotypie. Duplikacja genu dzikiego tego cytochromu znacznie zwiększa stopień uzależnienia, jej nosiciele palą zdecydowanie więcej niż osoby o genotypie wt/wt (34, 36).

Obecna na rynku heroina w postaci tzw. „kompotu” zawiera zwykle większe ilości substancji psychoaktywnej niż forma *brown sugar*, przez co jej potencjał uzależniający jest większy, działanie silniejsze, ale też krótszy jest czas potrzebny do większego wyniszczenia organizmu. W badaniach własnych wykazano, iż wśród uzależnionych było więcej osób o genotypie 3435CT i 3435TT w porównaniu do nosicieli dwóch alleli C, przyjmujących w przeszłości heroinę w postaci tzw. „kompotu” niż w formie *brown sugar* (tabela 4). Ponadto w grupie osób o genotypie 3435TT i 3435CT maksymalna dobowa dawka przyjmowanego „kompotu” była większa niż w grupie 3435CC (tabela 4).

W badaniach własnych stwierdziliśmy statystycznie istotną przewagę liczebną osób z uzależnieniem mieszanym w grupie z genotypem wt/wt (87,5%) w porównaniu do wt/mut (36,4%) i mut/mut (60%). Różnicę statystycznie istotną ($p = 0,01$) między liczbą osób o poszczególnych genotypach nadużywających kiedykolwiek w życiu morfiny, benzodiazepin, środków halucynogennych, kodeiny, kokainy, amfetaminy, alkoholu uzyskaliśmy jednak tylko w odniesieniu do alkoholu (tabela 5). Alkohol etylowy jako jedyny z wyżej wymienionych środków psychoaktywnych przechodzi przez barierę krew–mózg na zasadzie dyfuzji. Pozostałe substancje w celu przeniknięcia do OUN wymagają białek transportowych. Stężenie morfiny w mózgu osób o genotypie 3435CC jest mniejsze w porównaniu do osób o genotypach 3435TT i 3435CT, można zatem przypuszczać, że zbliżona sytuacja ma miejsce w przypadku pozostałych substancji transportowanych przez przenośniki błonowe. Dlatego też w celu kompensacji zbyt małej ilości w OUN morfiny, benzodiazepin, kodeiny i kokainy po ich przyjęciu, osoby z oboma dzikimi allelami genu ABCB1 mogą być bardziej skłonne do nadużywania alkoholu, substancji łatwo, i niezależnie od polimorfizmu genetycznego, przenikającej do OUN.

Częstość występowania epizodów przedawkowania heroiny i odsetek osób zakażonych HIV oraz HCV może pośrednio świadczyć o ilości i częstości przyjmowania narkotyku. Dłuższy okres przyjmowania heroiny i czas nieprzerwanego jej

przyjmowania zwiększa ryzyko zakażenia HIV i HCV. Potwierdzają to uzyskane wyniki. Odsetek osób zakażonych HIV i HCV był mniejszy w grupie o genotypie wt/wt w porównaniu do grupy wt/mut oraz mut/mut (tabela 5). Pomimo znacznej różnicy w odsetku nosicieli HIV różnice te nie były statystycznie istotne. Do tej pory nie udało się potwierdzić wpływu polimorfizmu genetycznego w pozycji 3435 na ryzyko zakażenia HIV (37, 38). Może on jednak, wpływając na farmakokinetykę i farmakodynamikę leków, warunkować skuteczność i bezpieczeństwo farmakoterapii. P-glikoproteina obecna na jednojądrzastych komórkach krwi, w tym limfocytów CD4+, bierze udział w usuwaniu leków antyretrowirusowych z ich wnętrza. W przypadku zmniejszonej ekspresji P-gp, np. z powodu mutacji w genie ABCB1 w pozycji 3435, stężenie leków przeciwwirusowych osiągnane w tych komórkach jest większe. Lepsza może być również odpowiedź na leczenie efawirenzem i nelfinawirem (w postaci zwiększenia liczby limfocytów CD4+) u chorych na HIV homozygot 3435TT w porównaniu do homozygot 3435CC (6, 39).

Pomimo że poddane obserwacji osoby z minimum jednym allelem T częściej w przeszłości dokonywały iniekcji większych dawek heroiny, głównie tzw. „kompotu”, to rzadziej dochodziło u nich do zapaści z powodu przedawkowania niż w grupie osób z prawidłowym genotypem (tabela 4). Osoby o genotypach wt/mut i mut/mut z powodu osiąganych większych stężeń egzogennych opioidów w mózgu, w trakcie przyjmowania heroiny wykształciły większą tolerancję na jej duże dawki, przez co zmniejszyło się ryzyko zgonu w przypadku przedawkowania.

Na podstawie przedstawionej analizy sposobu przyjmowania substancji psychoaktywnych i wynikających z tego konsekwencji, można przypuszczać, że do uzależnienia predysponuje nosicielstwo allelela C. U tych osób z powodu większej ilości P-gp w barierze krew–mózg ilość egzogennych opioidów w OUN jest mniejsza niż u nosicieli allelela T. Osoby te mogą wykazywać tendencję do przyjmowania coraz większych dawek heroiny w celu osiągnięcia satysfakcjonującego efektu euforyzującego. W konsekwencji w grupie tej częściej dochodziło do zapaści. Ponadto o większej zdolności do uzależnienia się nosiciele allelela C, w porównaniu do grupy z allelelem T, świadczy częstsze przyjmowanie innych związków psychoaktywnych. Należy jednak wziąć pod uwagę, że na omawiane parametry charakteryzujące stopień uzależnienia od heroiny może wpływać polimorfizm innych genów oraz interakcje między nimi. Campa i wsp. stwierdzili nieproporcjonalnie większe działanie farmakologiczne opiatów w grupie osób z oboma allelelami typu dzikiego w pozycji 3435 genu ABCB1 oraz oboma zmutowanymi allelelami w pozycji 118 genu OPRM1 w porównaniu do nosicieli tylko jednego z tych genotypów (40). Dlatego też jest konieczne rozszerzenie liczebności badanej grupy i zbadanie polimorfizmu genetycznego receptorów w OUN i enzymów metabolizujących ksenobiotyki.

Wnioski

1. Uzyskane wyniki badań mogą sugerować, że mutacja w genie ABCB1 w pozycji 3435 nie jest czynnikiem ryzyka rozwoju uzależnienia od heroiny.

2. Polimorfizm genu ABCB1 w pozycji C3435T może wpływać na przebieg i stopień uzależnienia od heroiny:
 - a. osoby o genotypie 3435CT i 3435TT w porównaniu do nosicieli genotypu dzikiego dłużej pozostawały w tzw. „ciągu narkotykowym”,
 - b. osoby o genotypie 3435CC w porównaniu do grupy o genotypie 3435CT i 3435TT częściej kiedykolwiek w przeszłości nadużywały alkoholu.Trzeba jednak pamiętać, że badania były prowadzone na małej grupie osób uzależnionych od środków psychoaktywnych i w celu potwierdzenia uzyskanych wyników należy je kontynuować na większej liczbie osób.
3. Częstość zakażenia HIV i HCV była większa w grupie osób o genotypie 3435CT i 3435TT w porównaniu do osób o genotypie 3435CC.

PIŚMIENNICTWO

1. Gąsiorowski J, Łapiński Ł, Czarnecki M, Rogowska-Szadkowska D (2007) Problemy kliniczne i terapeutyczne u osób zakażonych HIV uzależnionych od dożylnych środków narkotycznych. W: Gładysz A (red.) *Zakażenia HIV/AIDS. Poradnik dla lekarzy praktyków*. Wrocław: Continuo, 161–182.
2. Kreek MJ (2000) Methadone-related opioid agonist pharmacotherapy for heroin addiction. History, recent molecular and neurochemical research and future in mainstream medicine. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 909, 186–216.
3. Mark TL, Woody GE, Juday T (2001) The economic costs of heroin addiction in the United States. *Drug and Alcohol Dependence*, 61, 195–206.
4. Tsuang MT, Bar JL, Harley RM, Lyons MJ (2001) The Harvard Twin Study of Substance Abuse: what we have learned. *Harvard Review of Psychiatry*, 9, 267–279.
5. Bodor M, Kelly EJ, Ho RJ (2005) Characterization of the human MDR 1 gene. *American Association of Pharmaceutical Scientists Journal*, 7, 1–5.
6. Hitzl M, Drescher S, van der Kuip H, Schaffeler E, Fischer J, Schwab M, Eichelbaum M, Fromm MF (2001) The C3435T mutation in the human MDR1 gene is associated with altered efflux of the P-glycoprotein substrate rhodamine 123 from CD56+ natural killer cells. *Pharmacogenetics*, 11, 293–298.
7. Kroetz DL, Pauli-Magnus C, Hodges LM, Huang CC, Kawamoto M, Johns SL, Stryke D, Ferrin TE, DeYoung J, Taylor T, Carlson EJ, Herskowitz I, Giacomini KM, Clark AG (2003) Sequence diversity and haplotype structure in the human ABCB1 (MDR1, multidrug resistans transporter) gene. *Pharmacogenetics*, 13, 481–494.
8. Niewiński P, Orzechowska-Juzwenko K, Milejski P (2006) Farmakogenetyka. W: Orzechowska-Juzwenko K (red.) *Farmakologia kliniczna. Znaczenie w praktyce medycznej*. Wrocław: Górnicki Wydawnictwo Medyczne, 145–161.
9. Pawlik A, Wrześniewska J, Dąbrowska-Żamojcin E, Florczak M, Domański L, Gawrońska-Szklarz B (2003) Polimorfizm C3435T genu MDR1 w populacji polskiej. *Problemy Terapii Monitorowanej*, 14, 120–124.
10. Drożdżik M, Białecka M, Myśliwiec K, Honczarenko K, Stankiewicz J, Sych Z (2003) Polymorphism in the P-glycoprotein drug transporter MDR1 gene: a possible link between environmental and genetic factors in Parkinson's disease. *Pharmacogenetics*, 13, 259–263.
11. Furuno T, Landi MT, Ceroni M, Caporaso N, Bernucci I, Nappi G, Martignoni E, Schaeffeler E, Eichelbaum M, Schwab M, Zanger UM (2002) Expression polymorphism of the blood-brain barrier component P-glycoprotein (MDR1) in relation to Parkinson's disease. *Pharmacogenetics*, 12, 529–534.

12. Tan EK, Chan DK, Ng PW, Woo J, Teo YY, Tang K, Wong LP, Chong SS, Tan C, Shen H, Zhao Y, Lee CG (2005) Effect of MDR1 haplotype on risk of Parkinson disease. *Archives of Neurology*, 62, 460–464.
13. Lazarowski A, Lubieniecki F, Camarero S, Pomata H, Bartuluchi M, Sevlever G, Taratutu AL (2004) Multidrug resistance proteins in tuberous sclerosis and refractory epilepsy. *Pediatric Neurology*, 30, 102–106.
14. Bialecka M, Hnatyszyn G, Bielecka-Cymerman J, Drożdżik M (2005) The effect of MDR1 gene polymorphism in the pathogenesis and the treatment of drug-resistant epilepsy. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*, 39, 476–481.
15. Siddiqui A, Kerb R, Weale ME, Brinkmann U, Smith A, Goldstein DB, Wood NW, Sisodiya SM (2003) Association of multidrug resistance in epilepsy with a polymorphism in the drug-transporter gene ABCB1. *New England Journal of Medicine*, 348, 1442–1448.
16. Roberts RL, Joyce PR, Mulder RT, Begg EJ, Kennedy MA (2002) A common P-glycoprotein polymorphism is associated with nortriptyline-induced postural hypotension in patients treated for major depression. *Pharmacogenomics Journal*, 2, 191–196.
17. Hamabe W, Maeda T, Kiguchi N, Yamamoto C, Tokuyama S, Kishioka S (2007) Negative relationship between morphine analgesia and P-glycoprotein expression levels in the brain. *Journal of Pharmacological Sciences*, 105, 353–360.
18. Somogyi AA, Barratt DT, Collier JK (2007) Pharmacogenetics of opioids. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 81, 429–444.
19. Thompson SJ, Koszdin K, Bernards CM (2000) Opiate-induced analgesia is increased and prolonged in mice lacking P-glycoprotein. *Anesthesiology*, 92, 1392–1399.
20. Meineke I, Freudenthaler S, Hofmann U, Schaeffeler E, Mikus G, Schwab M, Prange HW, Gleiter CH, Brockmoller J (2002) Pharmacokinetic modelling of morphine, morphine-3-glucuronide and morphine-6-glucuronide in plasma and cerebrospinal fluid of neurosurgical patients after short-term infusion of morphine. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 54, 592–603.
21. Coulault L, Beaussier M, Verstuyft C, Weickmans H, Dubert L, Tregouet D, Descot C, Parc Y, Lienhart A, Jaillon P, Becquemont L (2006) Environmental and genetic factors associated with morphine response in the postoperative period. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 79, 316–424.
22. Siegmund W, Ludwig K, Giessmann T, Dazert P, Schroeder E, Sperker B, Warzok R, Kroemer HK, Cascorbi I (2002) The effects of the human MDR1 genotype on the expression of duodenal P-glycoprotein and disposition of the probe drug talinolol. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 72, 572–583.
23. Ieiri I, Takane H, Otsubo K (2004) The MDR1 (ABCB1) gene polymorphism and its clinical implication. *Clinical Pharmacokinetics*, 43, 553–576.
24. Goldstein A (1994) *Addiction. From biology to drug policy*. New York: WH Freeman and Co.
25. Drakenberg K, Nikoshkov A, Horvath MC, Fagergren P, Gharibyan A, Saarelainen K, Rahman S, Nylander I, Bakalkin G, Rajs J, Keller E, Hurd YL (2006) μ -opioid receptor A118G polymorphism in association with striatal opioid neuropeptide gene expression in heroin abusers. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103, 7883–7888.
26. Lotsch J, Skarke C, Grosch S, Darimont J, Schmidt H, Geisslinger G (2002) The polymorphism A116G of the human μ -opioid receptor gene decreases the pupil constrictory effect of morphine-6-glucuronide but not that of morphine. *Pharmacogenetics*, 12, 3–9.
27. Lotsch J, Skarke C, Liefhold J, Geisslinger G (2004) Genetic predictors of the clinical response to opioid analgesics. *Clinical Pharmacokinetics*, 43, 983–1013.
28. Lotsch J, Zimmermann M, Darimont J, Marx C, Dudziak R, Skarke C, Geisslinger G (2002) Does the A118G polymorphism at the μ -opioid receptor gene protect against morphine-6-glucuronidotoxicity? *Anesthesiology*, 97, 814–819.
29. Mayer P, Holtt V (2006) Pharmacogenetics of opioid receptor and addiction. *Pharmacogenetics and Genomics*, 16, 1–7.

30. Nagashima M, Katoh R, Sato Y, Tagami M, Kasai S, Ikeda K (2007) Is there genetic polymorphism evidence for individual human sensitivity to opiates? *Current Pain and Headache Reports*, 11, 115–23.
31. Schinka JA, Town T, Abdullah L, Crawford FC, Ordorica PI, Francis E, Hughes P, Graves AB, Mortimer JA, Mullan M (2002) A functional polymorphism within the μ -opioid receptor gene and risk for abuse of alcohol and other substances. *Molecular Psychiatry*, 7, 224–228.
32. Xin L, Wang ZJ (2002) Bioinformatic analysis of the human μ opioid receptor (OPRM1) splice and polymorphic variants. *American Association of Pharmaceutical Scientists Journal*, 4, 23.
33. Collier JK, Barratt DT, Dahlen K, Loennechen MH, Somogyi AA (2006) ABCB1 genetic variability and methadone dosage requirements in opioid-dependent individuals. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 80, 682–690.
34. Sellers EM, Tyndale RF (2000) Mimicking gene defects to treat drug dependence. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 909, 233–246.
35. Tyndale RF, Droll KP, Sellers EM (1997) Genetically deficient CYP2D6 metabolism provides protection against oral opiate dependence. *Pharmacogenetics*, 7, 375–379.
36. Tyndale RF, Sellers EM (2002) Genetic variation in CYP2A6-mediated nicotine metabolism alters smoking behavior. *Therapeutic Drug Monitoring*, 24, 163–171.
37. Ifergan I, Bernard NF, Bruneau J, Alary M, Tsoukas CM, Roger M (2002) Allele frequency of three functionally active polymorphisms of the MDR-1 gene in high-risk HIV-negative and HIV-positive Caucasians. *AIDS*, 16, 2340–2342.
38. Speck RR, Yu XF, Hildreth J, Flexner C (2002) Differential effects of P-glycoprotein and multidrug resistance protein-1 on productive human immunodeficiency virus infection. *Journal of Infectious Diseases*, 186, 332–340.
39. Fellay J, Marzolini C, Meaden ER, Back DJ, Buclin T, Chave JP, Decosterd LA, Furrer H, Opravil M, Pantaleo G, Retelska D, Ruiz L, Schinkel AH, Vernazza P, Eap CB, Telenti A (2002) Response to antiretroviral treatment in HIV-1-infected individuals with allelic variants of the multidrug resistance transporter 1: a pharmacogenetics study. *Lancet*, 359, 30–36.
40. Campa D, Gioia A, Tomei A, Poli P, Barale R (2008) Association of ABCB1/MDR1 and OPRM1 gene polymorphisms with morphine pain relief. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 83, 559–566.

Adres do korespondencji

Łukasz Łapiński

Katedra i Zakład Farmakologii Klinicznej

Akademia Medyczna im. Piastów Śląskich

ul. Bujwida 44, 50-345, Wrocław

tel. 0 600 825 837, fax (071) 328 61 70

e-mail: llapin@farmklin.am.wroc.pl

otrzymano: 22.03.09

przyjęto do druku: 12.08.09