

# WPŁYW POLIMORFIZMÓW GENETYCZNYCH I INTERAKCJI GEN–ŚRODOWISKO W OCENIE SKUTKÓW ZDROWOTNYCH ŚRODOWISKOWEJ I ZAWODOWEJ EKSPOZYCJI NA OŁÓW – WYBRANE ASPEKTY

## IMPACT OF GENETIC POLYMORPHISMS AND GENE–ENVIRONMENT INTERACTIONS ASSESING HEALTH EFFECTS OF ENVIRONMENTAL AND OCCUPATIONAL EXPOSURE TO LEAD

*Natalia Pawlas<sup>1</sup>, Elżbieta Olewińska<sup>1</sup>, Agnieszka Kozłowska<sup>1</sup>, Krystyna Pawlas<sup>2,3</sup>*

*1 Pracownia Toksykologii Genetycznej, Instytut Medycyny Pracy i Zdrowia Środowiskowego w Sosnowcu,*

*Kierownik Pracowni: dr n. med. Natalia Pawlas*

*2 Pracownia Audiologii i Halasu, Instytut Medycyny Pracy i Zdrowia Środowiskowego w Sosnowcu,*

*Kierownik Pracowni: dr hab. n. med. Krystyna Pawlas*

*3 Katedra i Zakład Higieny, Akademia Medyczna we Wrocławiu, Kierownik Katedry: dr hab. n. med. Krystyna Pawlas*

### Streszczenie

Skutki zdrowotne ekspozycji na ksenobiotyki, w tym metale takie jak ołów, są osobniczo zmienne i choć zasadniczo są uwarunkowane stężeniem danego czynnika w organizmie, to zróżnicowanie odpowiedzi biologicznej może być powodowane występowaniem polimorfizmów genów zaangażowanych w metabolizm ołowiu. Istnieje wiele doniesień łączących polimorfizmy genów dehydratazy kwasu δ-aminolewulinowego (*ALAD*), receptora witaminy D (*VDR*) oraz syntazy tlenku azotu – izoenzymu śród-błonkowego (*eNOS*) z poziomem ołowiu w organizmie osób narażonych, przede wszystkim zawodowo, na ten metal oraz ich wpływem na zróżnicowanie toksyczności ołowiu. Artykuł przedstawia wyniki tych prac.

**Słowa kluczowe:** ołów, polimorfizmy genetyczne, ekspozycja zawodowa, narażenie środowiskowe

### Abstract

Health effects of exposure to xenobiotics, e.g. lead, differ between individuals. They are mainly influenced by xenobiotics' concentration, however genetic polymorphisms may play a role in the interindividual variation. There is a number of reports indicating the influence of polymorphisms in the genes of δ-aminolevulinic acid dehydratase (*ALAD*), the vitamin D receptor (*VDR*), endothelial nitric oxide synthase (*eNOS*) on blood lead concentration in lead-exposed workers and environmentally exposed children.

**Key words:** lead, genetic polymorphisms, occupational exposure, environmental exposure

Nadesłano: 30.07.2010

Zatwierdzono do druku: 20.11.2010

Polimorfizmy genetyczne są istotnymi czynnikami warunkującymi wrażliwość organizmu na czynniki toksyczne obecne w środowisku bytowania, środowisku pracy, w tym na metale ciężkie. Skutki zdrowotne ekspozycji na ksenobiotyki są osobniczo zmienne i są uwarunkowane zarówno stężeniem danego czynnika w organizmie, jak i genami oraz interakcjami pomiędzy substancją toksyczną a genami.

O polimorfizmie mówimy wtedy, gdy zmiana sekwencji nukleotydów występuje w populacji częściej niż w 1 %. Istnieje kilka rodzajów polimorfizmów, m.in. pojedynczego nukleotydu SNP (ang. single nucleotide polymorphism), sekwencji minisatelitarnych VNTR (ang. variable number of tandem repeat), sekwencji mikrosatelitarnych STR (ang. short tandem repeat) – obecnie szeroko stosowany w badaniach w kryminalistyce i medycynie sądowej. W genomie człowieka występuje ponad 3 miliony miejsc polimorficznych typu SNP. [1] Pod pojęciem „interakcji gen-środowisko” należy rozumieć modyfikujący wpływ czynników genetycznych na zależność dawka-odpowiedź. [2]

## Ołów

Ołów jest wszechobecny w skorupie ziemskiej. Stosowany od starożytności, jest najdłużej i najobszerniej badanym metalem. Źródłem ołowiu jest przetrwałe skażenie gleby długo stosowaną benzyną ołowiową oraz występujące lokalnie wyższe stężenia związane z emisją przemysłową jak np. na Górnym i Dolnym Śląsku. Skutki ekspozycji na wysokie stężenia były intensywnie badane, są dobrze rozpoznane, a ich podsumowanie można znaleźć w licznych publikacjach [3, 4]. Mniej znane są skutki ekspozycji na niskie stężenia, jakie po wycofaniu benzyny ołowiowej z użycia w Europie i większości krajów świata, są obecnie dominujące w populacji i długo będą stanowić problem z uwagi na długi czas półtrwania tego pierwiastka w glebie. Na podstawie dotychczas opublikowanych badań stwierdzono, że ekspozycja na niskie stężenia osób dorosłych doprowadza do nadciśnienia tętniczego, spadku sprawności nerek oraz zaburzeń poznawczych nawet przy stężeniach nieprzekraczających 300 µg/l. Natomiast u dzieci, które są znacznie bardziej wrażliwe na działanie tego czynnika niż osoby dorosłe, dominują zmiany neurobehawioralne, rozwojowe i poznawcze. Wrażliwość dzieci charakteryzuje duża zmienność międzypersonalna, uwarunkowana wiekiem, stopniem odżywienia, a w szczególności niedoborem żelaza i wapnia oraz genetycznie. [5]

Polimorfizm genetyczny wpływa na toksykokinetykę i toksykodynamikę ołowiu i jest szczególnie ważnym czynnikiem różnicującym skutki zdrowotne ekspozycji na niskie stężenia ołowiu. Do tej pory zidentyfikowano istotny wpływ polimorfizmów ge-

nu dehydratazy kwasu δ-aminolewulinowego (*ALAD*), receptora witaminy D (*VDR*) oraz izoenzymu śródłonkowego syntazy tlenu azotu (*eNOS*).

## Polimorfizmy genu dehydratazy kwasu δ-aminolewulinowego (*ALAD*)

Dehydrataza kwasu δ-aminolewulinowego (*ALAD*, EC 4.2.1.24) jest kluczowym enzymem w syntezie hemu. Znajdujący się w cytoplazmie enzym, osiągający najwyższą ekspresję w erytrocytach, zawierający jony cynku, katalizuje kondensację dwóch cząsteczek kwasu 5-aminolewulinowego (*ALA*) do porfobilinogenu (*PBG*). Aktywny enzym zawiera osiem atomów cynku, które prawdopodobnie ochraniają grupy sulfhydrylowe przed utlenieniem, które prowadzi do inaktywacji *ALAD*. [6, 7] *ALAD* jest głównym białkiem wiążącym ołów we krwi. Kation ołowiu konkuruje z kationem cynku o miejsce wiązania w *ALAD*. Po połączeniu z jonem ołowiu enzym ulega inaktywacji. Stężenie ołowiu we krwi pełnej 150-300 µg/l skutkuje zahamowaniem od 50-75% aktywności *ALAD*. [6] Inaktywacja *ALAD* prowadzi do nagromadzenia *ALA*, który wchodzi w interakcje z układem glutaminergicznym, co z kolei prowadzi do dysfunkcji układu nerwowego. [8]

Gen *ALAD* zlokalizowany jest w długim ramieniu chromosomu 9 – 9q34. W sekwencji ludzkiego genu *ALAD* opisano 169 polimorfizmów jednego nukleotydu (*SNP*) zarówno w sekwencjach kodujących jak i nie-kodujących. [9] Istnieje wiele doniesień łączących polimorfizmy *ALAD* z poziomem ołowiu w organizmie osób zawodowo narażonych na ten metal.

## rs1800435

Najszerzej opisanym dotychczas jest polimorfizm rs1800435 w eksonie 4 związany z transwersją guaniny (*G*) do cytozyny (*C*) w pozycji 177, co w analizie polimorfizmów metodą PCR-RFLP wprowadza dodatkowe miejsce restrykcyjne dla enzymu *MspI*. [10] Zamiana nukleotydów w kodonie 59 (*Lys59Asn*) jest nie-synonimiczna i skutkuje substytucją aminokwasów – niosącą dodatni ładunek lizynę (*ALAD1*) na obojętnie naładowaną asparaginę (*ALAD2*). [6] Allel *C* (*ALAD2*) występuje rzadziej niż allel *G* (*ALAD1*). Szacuje się, że w populacji generalnej występuje z częstością od 0-20% (średnio 10%), choć istnieją różnice pomiędzy grupami etnicznymi. Największą częstość *ALAD2* obserwuje się w populacji kaukaskiej, jakkolwiek 18% nosicieli tego allelu to heterozygoty *ALAD1-2* i tylko 1% to homozygoty *ALAD2-2*. [7, 11] W badaniach Ben-Ezzer i wsp. populacji Żydów Aszkenazyjskich częstość *ALAD1-2* wyniosła 30% a *ALAD 2-2*

4,9%. [12] Scinicariello i wsp. w przeprowadzonej meta-analizie podkreślają, że *ALAD2-2* (Asn/Asn) jest bardziej elektroujemny, stąd lepiej i silniej wiąże jony ołowiu, zmienia jego właściwości toksykokinetyczne, ograniczając pulę wolnych jonów odpowiedzialnych za skutki toksyczne, stąd wynika jego działanie protekcyjne na układ krwiotwórczy i nerwowy. W efekcie pomimo tego, że osoby z genotypem *ALAD2-2* zawodowo narażone na ołów mają istotnie wyższy poziom ołowiu niż osoby z genotypem *ALAD1-1* (średnia różnica 25,6 µg/l, p=0,027), są one mniej wrażliwe na neurotoksyczne działanie ołowiu. Nie zaobserwowano natomiast znaczącej różnicy u osób dorosłych z niższym, bo środowiskowym, narażeniem, choć analiza dwóch badań środowiskowo ekspozowanych dzieci wykazuje wyższe stężenia ołowiu we krwi pełnej u nosicieli allelu *ALAD2*. [13] W badaniach Wetmur i wsp. dorosłych z narażeniem zawodowym jak i dzieci z ekspozycją środowiskową, nosiciele przynajmniej jednego allelu *ALAD2* (*ALAD1-2* i *ALAD2-2*) mieli istotnie wyższe stężenia ołowiu we krwi pełnej. [14] Podobne wyniki uzyskał Fleming [15] w grupie pracowników odlewni oraz Ziemsen i wsp. [16], jakkolwiek inne badania nie potwierdzają tej zależności. [17, 18]

Weaver i wsp. nie znaleźli w swoich badaniach żadnej homozygoty *ALAD2-2*, a jedynie 9.8% badanych było nosicielami jednego jego allelu. Zaobserwowano u nich zależność pomiędzy poziomem ołowiu we krwi a klirensiem kreatyniny oraz odwrotną korelację z wydalaniem w moczu białka wiążącego retinol i N-acetylo-β-D-glukozaminidazy. Autorzy sugerują możliwy wpływ allelu *ALAD2* na wzrost ryzyka nefropatii indukowanej ołowiem. [19]. Podobny wpływ allelu *ALAD2* na wrażliwość nerek na toksyczne działanie ołowiu obserwował Chia i wsp. [20]. Natomiast Ziemsen i wsp [16] zaobserwowali w grupie 2020 pracowników zawodowo narażonych na ołów wyższe wartości ciśnienia tętniczego krwi u osób z genotypem *ALAD1-2* w porównaniu do *ALAD1-1*.

Pojawiły się też publikacje sugerujące, że ekspozycja na ołów wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na stwardnienie zanikowe boczne (amyotrophic lateral sclerosis– ALS) oraz że geny *ALAD* i *VDR* decydujące o wrażliwości na ekspozycję na ołów są związane z tym efektem. Badania Kamela i wsp. [21] na niewielkim materiale (103 osoby ekspozowane na ołów i 38 osób z grupy kontrolnej) nie potwierdziły związku między polimorfizmem *VDR* i *ALS*, ale ich badania sugerują, że w przypadku *ALAD* związek taki zachodzi, i że osobnikami wrażliwymi są nosiciele *ALAD 2*. Jak wykazały badania Rajaramana [22] w modelu *case-control*, gdzie badaniu poddano 489 pacjentów cier-

piących na glejaka i 197 na oponiaka oraz dobranych do nich 799 przypadków kontrolnych, zapadalność na nowotwór mózgu typu meningioma występowała częściej u osób ekspozowanych zawodowo na ołów – nosicieli allelu *ALAD 2*, aczkolwiek autorzy zalecają ostrożność w interpretacji tego związku z uwagi na zbyt małą liczebność próby.

### rs 1139488

Znacznie mniej badań przeprowadzono nad rolą polimorfizmu rs 1139488 w ekspozycji na ołów (cytozyna/tymina C/T w eksonie 4 w genie *ALAD*). W populacji polskiej polimorfizm ten jest obserwowany częściej niż rs1800435. Allel T występuje z częstością 56%, a rzadziej występujący C – 44%. Obecność allelu C warunkuje cięcie sekwencji przez enzym restrykcyjny *RsaI*. [23]

W Singapurze w grupie zdrowych mężczyzn, zawodowo ekspozowanych na działanie ołowiu, homozygoty pod względem rzadziej występującego allelu C, osiągały lepsze wyniki w testach neurobehawioralnych, co jest o tyle interesujące, że ten polimorfizm SNP jest synonimiczny i nie prowadzi do substytucji aminokwasu w białku. [24] Podobne wyniki uzyskali Pawlas K i wsp. (badania własne, niepublikowane) w kohorcie 230 dzieci środowiskowo narażonych na ołów oceniając wpływ ekspozycji na stan narządu słuchu.

### Polimorfizmy genu receptora witaminy D (*VDR*)

Kolejnym genem badanym w aspekcie modyfikującego wpływu na działanie ołowiu jest gen receptora witaminy D. Gen koduje receptor witaminy D, który warunkuje wchłanianie kationów dwuwartościowych (wapnia i ołowiu). Zaobserwowano, że dzieci z niedoborem wapnia łatwiej wchłaniają ołów. [25]

Gen receptora witaminy D (*VDR*) jest kodowany w chromosomie 12 – 12q13.11. W sekwencji ludzkiego genu *VDR* opisano dotąd 774 polimorfizmów typu SNP zarówno w sekwencjach kodujących jak i niekodujących. [9]

### rs 1544410

W populacji są opisywane dwa allele – allel b zawierający nukleotyd guanozynowy (G) i rzadziej występujący allel B z nukleotydem adenozynowym (A) w intronie 8. Sekwencja z allelem B jest rozpoznawana przez enzym restrykcyjny *BsmI*.

W badaniach koreańskich osób zawodowo narażonych na ołów stwierdzono, że robotnicy–nosiciele przynajmniej jednego allelu B, mieli wyższe stężenia ołowiu we krwi i w kościach niż robotnicy -homozygoty bb. [26] W badaniach Weaver i wsp.

11,6% uczestników było heterozygotami Bb i jedynie 0,5% homozygotami BB. Zaobserwowano, że u pracowników zawodowo narażonych na ołów, nosicieli allelu B z podwyższonym stężeniem ołowiu we krwi lub w kościach, w porównaniu do homozygot bb, stwierdzano pogorszenie funkcji nerek przejawiające się podwyższeniem poziomu kreatyniny w surowicy. Efekt był szczególnie zaznaczony w populacji poniżej 44 roku życia. [19]. Badania na grupie, środowiskowo narażonych na ołów, studentów z Austrii z niskimi poziomami ołowiu we krwi, pokazały, że allel B był niezależnym czynnikiem zwiększonego wydalania ołowiu z moczem. [27]

Natomiast badania Lee i wsp. wykazały, że pracownicy zawodowo narażeni na ołów z genotypem BB i Bb w miejscu polimorficznym *VDR*, białka wpływającego na wchłanianie m.in. wapnia i ołowiu, mają wyższe stężenia ołowiu w kościach oraz większe ciśnienie rozkurczowe niż osoby z genotypem bb. [28]

### rs 10735810

Innym polimorfizmem w genie *VDR* wpływającym na metabolizm ołowiu jest rs 10735810, a obecnie oznaczany jako rs 2228570. W eksonie 2 – w populacji europejskiej i azjatyckiej częściej występuje allel z nukleotydem cytydynowym oznaczany jako F, a wariantem jest allel tymidynowy oznaczany f. Polimorfizm jest niesynonimiczny – tranzycja prowadzi do powstania kodonu ATG, który jest kodonem inicjującym translację przed właściwym jej miejscem rozpoczęcia. Skutkuje to powstaniem cząsteczki białka receptora *VDR* dłuższego o trzy aminokwasy (f) w porównaniu do częściej występującego produktu translacji sekwencji zawierającej kodon ACG (F). [25]

W badaniach stężenia ołowiu u dzieci, eksponowanych na kurz zanieczyszczony ołowiem, zaobserwowano wyższe stężenia ołowiu we krwi u homozygot FF w porównaniu z ff i heterozygotami Ff [25] ale u dzieci z genotypem FF stwierdzono większą mineralną gęstość kości i absorpcję wapnia. [29]

### Polimorfizmy genu syntazy tlenu azotu – izoenzymu śródbłonkowego (*eNOS*)

Zwiększony poziom ołowiu we krwi jest czynnikiem ryzyka zmian miażdżycowych w naczyniach krwionośnych, jak również potęguje niekorzystny wpływ nadciśnienia tętniczego [30]. Tlenek azotu i jego śródbłonkowa syntaza odgrywają istotną rolę we właściwym funkcjonowaniu naczyń krwionośnych. Śródbłonkowa (endotelialna) syntaza tlenu azotu (*eNOS*, NOS3, EC 1.14.13.39) jest wapniozależnym enzymem, kodowanym w chromosomie 7 i konstytucyjnie obecnym w śródbłonku naczyń, za-

angażowanym z produkcją tlenu azotu z argininy. Istnieją dwie inne izoformy tego enzymu – neuronalna (*nNOS*, NOS1) i indukowalna (*iNOS*, NOS2). Tlenek azotu, zwany czasami EDRF (endothelium-derived relaxing factor), jest śródbłonkowym czynnikiem rozkurczającym naczynia, hamującym adhezję trombocytów i leukocytów oraz hamującym proliferację mięśni gładkich w ścianie naczyń. Upośledzona produkcja tlenu azotu może prowadzić do rozwoju miażdżycy. [31]

Transwersja guaniny (G) do tyminy (T) w pozycji 1917 w genie *eNOS* w eksonie 7 skutkuje zamianą aminokwasów – kwasu glutaminowego na kwas asparaginowy (polimorfizm Glu298Asp, rs1799983), w kodowanym białku enzymatycznym. Zmiana nukleotydów wprowadza kilkunukleotydową sekwencję rozpoznawaną i ciętą przez enzym restrykcyjny *BanII*, w allelu G. Opisany polimorfizm zwiększa ryzyko chorób sercowo-naczyniowych, gdyż jak wykazano, zmniejsza aktywność *eNOS*. W badaniu Hibi i wsp. homozygotyczni nosiciele TT (*Asp/Asp*) charakteryzowali się wyższym ryzykiem zawału mięśnia sercowego niż nosiciele przynajmniej jednego allelu G (homozygoty GG i heterozygoty GT). [32] Inne badania wskazują, że nosiciele tego polimorfizmu mają większe ryzyko rozwoju hipercholesterolemii [33], migreny z aurą [34], choroby Behceta [35] i niewydolności nerek. [36]. Page i wsp. zaobserwowali, że perfuzja nerek i filtracja kłębuszkowa (*GFR*, glomerular filtration rate) były mniejsze, a także odnotowano znacznie bardziej nasilone zmniejszenie *GFR* w odpowiedzi na angiotensynę II u mężczyzn z genotypem GT i TT w porównaniu do homozygot GG. Nie zaobserwowano opisanych zjawisk u kobiet. [36]

W badaniu Weaver i wsp. pracownicy zawodowo narażeni na ołów – nosiciele przynajmniej jednego allelu *Asp* charakteryzowali się niższym stężeniem kwasu moczowego we krwi niż homozygoty Glu/Glu. W badaniach tych 5,2% uczestników było heterozygotycznych Glu/*Asp* i jedynie 0,8% homozygotycznych z rzadziej występującym allelem *Asp/Asp*. Weaver i wsp. [37] zaobserwowali, że allel *Asp* jest związany z wyższym poziomem mocznika we krwi, oraz że dłużej trwająca ekspozycja zawodowa była związana z wyższym poziomem kreatyniny w surowicy i niższym jej klirensiem. Autorzy sugerują, że nosiciele allelu *Asp* mogą charakteryzować się zwiększonym ryzykiem uszkodzenia nerek w przypadku narażenia na ołów, ale ryzyko to nie jest związane z nefrotoksycznym działaniem kwasu moczowego. [38] Weaver i wsp. wykazali ponadto, że u nosicieli allelu *Asp* w podeszłym wieku, wyższy poziom ołowiu w kościach związany był z wyższym poziomem białka wiążącego retinol (*RBP*, retinol binding protein) w moczu. [19]

## Inne

Niewiele jest jeszcze danych na temat innych genów i ich polimorfizmów, które potencjalnie zmieniają toksykokinetykę ołowiu. Zagadnienie to wymaga dalszych badań, ale wśród kandydujących genów należy wspomnieć: gen receptora dopaminy D3 (*DRD3*), N-acetylotransferazy 2 (*NAT2*), metalotionein, gen *HFE*, którego mutacja odpowiada za rozwój hemochromatozy, inne polimorfizmy typu SNP w *VDR* [2, 25, 39]

## Podsumowanie

Przedstawiony wyżej krótki przegląd piśmiennictwa wskazuje, że zróżnicowanie wrażliwości na toksyczne działanie ołowiu jest niewątpliwie uwarunkowane genetycznie i aczkolwiek nie było to przedmiotem tego przeglądu stwierdzenie to słuszne jest także w odniesieniu do innych metali i czynników chemicznych. Geny mogą bądź zwiększać skuteczność wchłaniania metali, a należy podejrzewać, że również innych ksenobiotyków, w tym leków, bądź modyfikować odpowiedź organizmu. Metody pozwalające badać wpływ genotypu na metabolizm ksenobiotyków nie mają długiej historii i można śmiało powiedzieć, że przy niezliczonych możliwościach kombinacji wyboru genów do badań, badanie te są dopiero na początku i dlatego też wyniki badań są często jednostkowe i na niewielkich populacjach, co jeszcze nie pozwala na wykorzystanie praktyczne tych wyników.

O ile czynniki takie jak niedobory pokarmowe, czy spożywanie pokarmów zawierających składniki potencjalnie o zwiększonym stężeniu czy zagrożenia zawodowe można łatwo wyeliminować lub starać się ograniczać, to w przypadku wrażliwości uwarunkowanej genetycznie problem jest bardzo złożony, ponieważ nie mamy na nią wpływu, a osoby obciążone zwiększoną wrażliwością są tym samym obciążone większym ryzykiem doznania uszkodzenia zdrowia.

**Praca została sfinansowana częściowo z tematu statutowego Instytutu Medycyny Pracy i Zdrowia Środowiskowego nr 501-09-01 oraz Projektu PHIME nr FOOD-CT-2006-016253 (Acronym: PHIME).**

Praca finansowana przez Unię Europejską ramach 6. Programu Ramowego nr kontraktu FOOD-CT-2006-016253 (Acronym: PHIME). Opinie w niej wyrażone są wyłącznie odzwierciedleniem poglądów autorów. Komisja nie odpowiada za informacje w niej zawarte.

This work was supported by the EU through its Sixth Framework Programme for RTD (contract no FOOD-CT-2006-016253). Reflects only the author's views. The Community is not liable for any use that may be made of the information contained therein.

## Piśmiennictwo

1. Bal J, Bocian E: Zmienność i dziedziczność (w:) Bal J (ed.): Biologia molekularna w medycynie. Elementy genetyki klinicznej. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2006: 62-87.
2. Nordberg GF, Gerhardsson L, Broberg K, i wsp.: Interactions in metal toxicology (w:) Nordberg GF, Fowler BA, Nordberg M, Friberg LT (ed.): Handbook on the toxicology of metals (third edition). Elsevier, 2007: 117-143
3. Agency for Toxic Substance and Disease Registry (ATSDR). Toxicological profile for lead-update. Atlanta:U.S. Department of Health & Human Services, Public Health Service, 2007.
4. Skerfving S: Criteria Document for Swedish Occupational Standards: Inorganic lead – an update 1991–2004 No 2005: 3 National Institute for Working Life 2005, Stockholm 2005
5. WHO Health risks of heavy metals from long-range transboundary air pollution, Copenhagen 2007
6. Wetmur JG, Kaya AH, Plewńska M, i wsp.: Molecular characterization of the human  $\delta$ -aminolevulinic acid dehydratase 2 (ALAD2) allele: implications for molecular screening of individuals for genetic susceptibility to lead poisoning. Am J Hum Genet 1991; 49: 757-763.
7. Kelada SN, Shelton E, Kaufmann RB, i wsp.:  $\delta$ -aminolevulinic acid dehydratase genotype and lead toxicity: a HuGe review. Am J Epidemiol 2001; 154: 1-13.
8. Emanuelli T, Pagel FW, Porciuncula LO, Souza DO: Effects of 5-aminolevulinic acid on the glutamatergic neurotransmission. Neurochemistry International 2003, 42:2, 115-121
9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/snp> (22.06.2010)
10. Kapka L, Pawlas N, Olewińska E i wsp.: Rola genu ALAD w patogenezie szkodliwego działania ołowiu w populacjach dzieci narażonych środowiskowo na ołów – analiza piśmiennictwa. Medycyna Środowiskowa 2007; 10: 83-90.
11. Montenegro MF, Barbosa F Jr, Sandrim VC, i wsp.: Ethnicity affects the distribution of delta-aminolevulinic acid dehydratase (ALAD) genetic variants. Clin Chim Acta 2006; 367: 192-5.
12. Ben-Ezzer J, Oelsner H, Szeinberg A: Genetic polymorphism of  $\delta$ -aminolevulinic acid dehydratase in several population groups in Israel. Hum Hered 1987; 37: 229-32
13. Scinicariello F, Murray HE, Moffett DB, i wsp.: Lead and  $\delta$ -aminolevulinic acid dehydratase polymorphism: where does it lead? A meta-analysis. Environ Health Perspect 2007; 115: 35-41.
14. Wetmur JG, Lehnert G, Desnick RJ: The delta-aminolevulinic acid dehydratase polymorphism: higher blood lead levels in lead workers and environmentally exposed children with the 1-2 and 2-2 isozymes. Environ Res 1991; 56: 109-119.
15. Fleming DEB, Chettle DR, Wetmur JG, i wsp.: Effect of the  $\delta$ -aminolevulinic acid dehydratase polymorphism on the accumulation on lead in bone and blood in lead smelter workers. Environ Res 1998; 77: 49-61.
16. Ziemsen B, Angerer J, Lehnert G et al.: Polymorphism of delta-aminolevulinic acid dehydratase in lead-exposed workers. Int Arch Occup Environ Health 1986; 58: 245-247.
17. Sakai T, Morita Y, Araki T, i wsp.: Relationship between delta-aminolevulinic acid dehydratase genotypes and heme precursors in lead workers. Am J Ind Med 2000; 38: 355-360.
18. Suzen HS, Duydu Y, Aydin A, i wsp.: Influence of the delta-aminolevulinic acid dehydratase (ALAD) polymorphism on biomarkers of lead exposure in Turkish storage battery manufacturing workers. Am J Ind Med 2003; 43: 165-171.
19. Weaver VM, Lee BK, Todd AC, i wsp.: Effect modification by  $\delta$ -aminolevulinic acid dehydratase, vitamin D receptor, and nitric oxide synthase gene polymorphisms on associations between patella lead and renal function in lead workers. Environ Res 2006; 102: 61-69.

20. Chia SE, Zhou HJ, Tham MT, i wsp.: Association of renal function and  $\delta$ -aminolevulinic acid dehydratase polymorphism among Vietnamese and Singapore workers exposed to inorganic lead. *Occup Environ Med* 2006; 63;: 180-186.
21. Kamel F, Umbach DM, Lehman TA, Park LP, Munsat TL, Shefner JM, Sandler DP, Hu H, Taylor JA: Amyotrophic Lateral Sclerosis, Lead and genetic Susceptibility: Polymorphisms in the delta- Aminolevulinic Acid dehydratase and Vitamin D receptor Genes. *Environmental Health Perspectives* 2003, 11, 1335-1339
22. Rajaraman P, Steward PA, Samet JM, Schwartz BS, Linet MS, Loeffler J, Shapiro WR, Selker RG, Inskip PD: Lead, Genetic Susceptibility, and risk of Adult Tumors. *Cancer Epidemio Biomarkers Prev* 2006, 15(12) 2514-2520
23. Olewińska E, Kowalska-Pawlak A, Kozłowska A, i wsp.: Ocena częstości występowania polimorfizmów typu SNP genów kodujących dehydratazę kwasu delta-aminolewulinowego (ALAD) w populacji dzieci z Górnego i Dolnego Śląska. *Medycyna Środowiskowa-Environmental Medicine* 2010; 13: 52-59.
24. Chia SE, Huijun Z, Theng TM, i wsp.: Possibilities of newer ALAD polymorphism influencing human susceptibility to effects of inorganic lead on the neurobehavioural functions. *Neurotoxicology* 2007; 28: 312-317.
25. Haynes EN, Kalkwarf HJ, Hornung R, i wsp.: Vitamin D receptor FokI polymorphism and blood lead concentration in children. *Environ Health Perspect* 2003; 111: 1665-1669.
26. Schwartz BS, Lee BK, Lee GS, i wsp.: Associations of blood lead, dimercaptosuccinic acid-chelatable lead, and tibia lead with polymorphisms in the vitamin D receptor and  $\delta$ -aminolevulinic acid dehydratase genes. *Environ Health Perspect* 2000; 108: 949-954.
27. Gundacker C, Wittmann KJ, Kukuckova M, i wsp.: Genetic background of lead and mercury metabolism in an group of medical students in Austria. *Environ Res* 2009; 109: 786-796.
28. Lee BK, Lee GS, Stewart WF, i wsp.: Associations of blood pressure and the hypertension with lead dose measures and polymorphisms in the vitamin D receptor and  $\delta$ -aminolevulinic acid dehydratase genes. *Environ Health Perspect* 2001; 109: 383-389.
29. Ames SK, Ellis KJ, Gunn SK, i wsp.: Vitamin D receptor gene FokI polymorphism predicts calcium absorption and bone mineral density in children. *J Bone Miner Res* 1999; 15: 740-746.
30. Skoczyńska A: Genetyczne aspekty hipertensyjnego działania ołowiu. *Med Pracy* 2008; 59: 325-332.
31. Napoli C, de Nigris F, Williams-Ignarro S, i wsp.: Nitric oxide and atherosclerosis: an update. *Nitric Oxide* 2006; 15: 265-279.
32. Hibi K, Ishigami T, Tamura K, i wsp.: Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism and acute myocardial infarction. *Hypertension* 1998; 32: 521-526.
33. Hu CJ, Wang CH, Lee JH, i wsp.: Association between polymorphisms of ACE, B2AR, ANP and eNOS and cardiovascular diseases: a community-based study in the Matsu area. *Clin Chem Lab Med* 2007; 45: 20-25.
34. Borroni B, Rao R, Liberini P, i wsp.: Endothelial nitric oxide synthase (Glu298Asp) polymorphism is an independent risk factor for migraine with aura. *Headache* 2006; 46: 1575-1579.
35. Oksel F, Keser G, Ozmen M, i wsp.: Endothelial nitric oxide synthase gene Glu298Asp polymorphism is associated with Behcet's disease. *Clin Exp Reumatol* 2006; 24 (5 Suppl 42): S079-82.
36. Page A, Reich H, Zhou J, i wsp.: Endothelial nitric oxide synthase gene/gender interactions and the renal hemodynamic response to angiotensin II. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 3053-60.
37. Weaver VM, Schwartz BS, Ahn KD, i wsp.: Associations of renal function with polymorphisms in the  $\delta$ -aminolevulinic acid dehydratase, vitamin D receptor, and nitric oxide synthase genes in Korean lead workers. *Environ Health Perspect* 2003; 111: 1613-1619.
38. Weaver VM, Schwartz BS, Jaar BG, i wsp.: Associations of uric acid with polymorphisms in the  $\delta$ -aminolevulinic acid dehydratase, vitamin D receptor, and nitric oxide synthase gene in Korean lead workers. *Environ Health Perspect* 2005; 113: 1509-1515.
39. Chakraborty BM, Lee HS, Wolujewicz M, i wsp.: Low dose effect of chronic lead exposure on neuromotor response impairment in children is moderated by genetic polymorphisms. *J Hum Ecol* 2008; 23: 183-194.

*Adres do korespondencji:*

*Dr n. med. Natalia Pawlas  
Pracownia Toksykologii Genetycznej  
Instytut Medycyny Pracy i Zdrowia Środowiskowego  
ul. Kościelna 13, 41-200 Sosnowiec  
tel. +48 32 6341181, fax +48 32 2661124  
e-mail: n-pawlas@wp.pl*