

Polimorfizmy w genach naprawy DNA a uszkodzenia indukowane przez ołów – analiza piśmiennictwa

DNA repair genes polymorphisms and damages induced by lead – a literature review

Elżbieta Olewińska

Instytut Medycyny Pracy i Zdrowia Środowiskowego. Dyrektor: dr n. med. P. Z. Brewczyński

STRESZCZENIE

Ołów to metal o toksycznym działaniu, który ze względu na niezwykle właściwości jest wykorzystywany w wielu dziedzinach przemysłu. Jego szerokie spektrum działania na organizm człowieka powoduje, że jest przedmiotem licznych badań skupiających się m.in. na wyjaśnieniu mechanizmów jego działania oraz identyfikacji genetycznych wyznaczników obrony przed szkodliwym wpływem tego metalu. Jednym z istotnych mechanizmów obrony przed uszkodzeniami generowanymi przez ołów jest naprawa DNA. Polimorfizmy w genach naprawczych mogą wpływać na szybkość i efektywność naprawy, a zatem kształtować wrażliwość osobniczą na ołów obecny w środowisku.

Słowa kluczowe: ołów, uszkodzenia DNA, naprawa DNA, polimorfizmy genetyczne, ekspozycja zawodowa

ABSTRACT

Lead is a toxic metal, which due to its superb properties is used in many industries. Due to the wide spectrum of its effects to human body it is very important to enhance the knowledge on the mechanisms of lead's toxicity as well as to identify genetic determinants of defense against the harmful effects. DNA repair is one of the most important defense mechanisms against damage induced by lead. Gene polymorphisms may influence the recovery rate and recovery efficiency, and thus shape the individual susceptibility to lead exposure.

Key words: lead, DNA damage, DNA repair, genetic polymorphisms, occupational exposure

WSTĘP

Ołów należy do metali ciężkich, które pomimo swego toksycznego działania, od wieków są wykorzystywane w wielu różnych dziedzinach przemysłu. Do niekorzystnych skutków oddziaływania ołowiu na organizm człowieka zalicza się m.in. uszkodzenie nerek, układu nerwowego, krwiotwórczego, krwionośnego rozrodczego oraz wątroby [1, 2].

Biologiczne skutki ekspozycji środowiskowej bądź zawodowej na ołów były przedmiotem licznych badań. Wykazano, że metal ten indukuje powstawanie mikrojąder [3, 4], aberracji chromosomowych [3, 5], zwiększa częstość wymiany chromatyd siostrzanych [3, 5] oraz prowadzi do powstawania uszkodzeń DNA [6–9]. W badaniach poświęconych genotoksycznemu działaniu ołowiu coraz częściej też wykorzystuje się testy pozwalające ocenić częstość

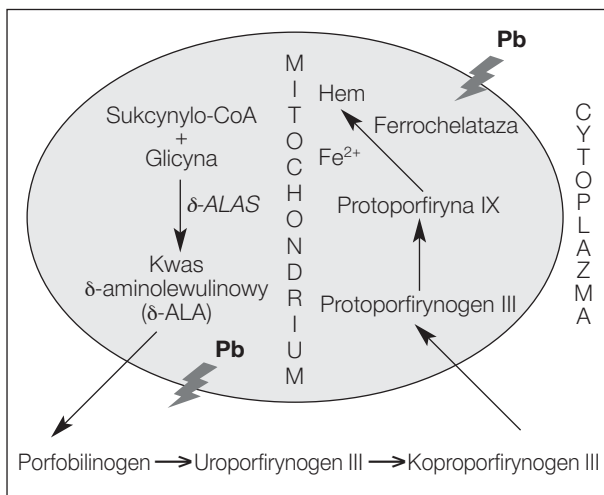
powstawania mutacji, np. w genie receptora komórek T (ang. TCR *mutation assay*) [10, 11].

Jednym z istotnych czynników modyfikujących toksyczne działanie ołowiu w organizmie człowieka jest polimorfizm genetyczny. Do najlepiej poznanych polimorfizmów genetycznych analizowanych w aspekcie środowiskowego bądź zawodowego narażenia na ołów należą polimorfizmy w genie dehydratazy kwasu δ-aminolewulinowego (ALAD) oraz receptora witaminy D (VDR) [12–14].

MECHANIZMY TOKSYCZNEGO DZIAŁANIA OŁOWIU

Jednym z najlepiej poznanych mechanizmów toksycznego działania ołowiu jest jego wpływ na proces biosyntezy hemu. Celem ołowiu na ścieżce bio-

syntezy hemu jest cytozolowy enzym dehydrataza kwasu δ -aminolewulinowego (ALAD), który katalizuje reakcję kondensacji dwóch cząsteczek kwasu δ -aminolewulinowego i prowadzi do powstania porfobilinogenu. Efektem zahamowanej aktywności enzymu ALAD jest gromadzenie się cząsteczek kwasu δ -aminolewulinowego (ALA) we krwi oraz w moczu. Przejawem toksycznego działania ołowiu jest również jego ujemny wpływ na aktywność ferrochelatazy, która katalizuje ostatni etap syntezy hemu polegający na wbudowywaniu żelaza do pierścienia protoporfiryny. Brak aktywności ferrochelatazy prowadzi do wiązania cynku przez protoporfirynę, wynikiem czego jest tworzenie się cząsteczek cynko-protoporfiryny (ZPP) [2, 15]. Schematyczny przebieg tego procesu przedstawia ryc. 1.



Ryc. 1. Wpływ toksycznego działania ołowiu na proces biosyntezy hemu [na podstawie 1]

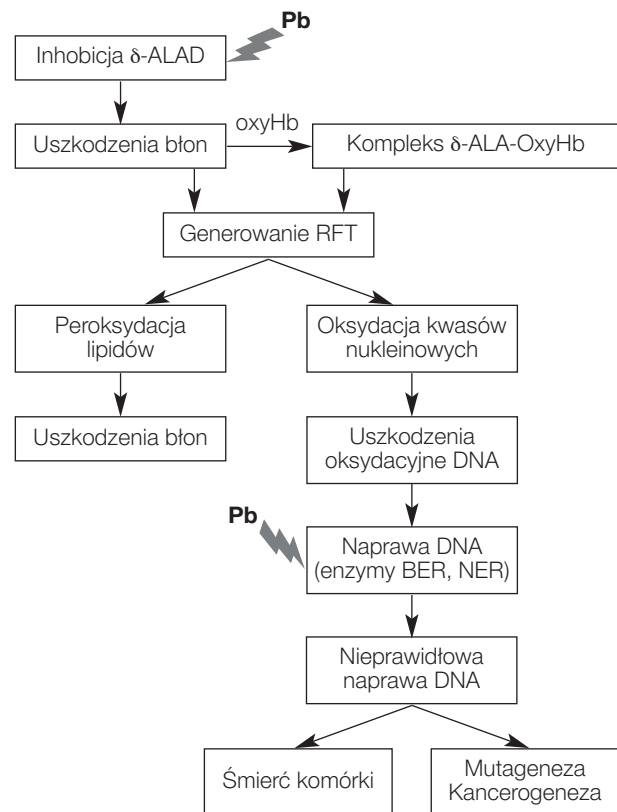
δ -ALAS – synteza kwasu δ -aminolewulinowego; δ -ALAD – dehydrataza kwasu δ -aminolewulinowego

Fig. 1. Toxic effects of lead on heme biosynthesis [based on 1]

δ -ALAS – δ -aminolevulinic acid synthase; δ -ALAD – δ -aminolevulinic acid dehydratase

Innym istotnym mechanizmem toksycznego działania ołowiu, choć mniej poznanym, jest zdolność ołowiu do indukcji stresu oksydacyjnego. Schematyczny przebieg tego procesu oraz jego skutki przedstawiono na ryc. 2.

Stres oksydacyjny można zdefiniować jako stan fizjologiczny komórki, w którym zaburzona jest równowaga oksydoredukcyjna, co wiąże się z niekontrolowaną nadprodukcją reaktywnych form tlenu (RFT), takich jak: anionorodnik ponadtlenkowy ($O_2^{\cdot-}$), nadtlenek wodoru (H_2O_2), czy też najbardziej reaktywny rodnik wodorotlenowy ($\cdot OH$). W przeciwieństwie do tlenu cząsteczkowego, wolne rodniki



Ryc. 2. Schemat procesu generowania oksydacyjnych uszkodzeń indukowanych przez ołów

δ -ALA – kwas δ -aminolewulinowy; δ -ALAD – dehydrataza kwasu δ -aminolewulinowego; oxyHb – oksyhemoglobina; RFT – reaktywne formy tlenu; BER – naprawa przez wycinanie zasad; NER – naprawa przez wycinanie nukleotydów

Fig. 2. The process of generating oxidative damages induced by lead

δ -ALA – δ -aminolevulinic acid; δ -ALAD – δ -aminolevulinic acid dehydratase; oxyHb – oxyhemoglobin; RFT – reactive oxygen species; BER – base excision repair; NER – nucleotide excision repair

tlenu są zdolne do niekontrolowanego utleniania organicznych składników komórki takich jak białka, lipidy, kwasy nukleinowe, co w drastycznych przypadkach może prowadzić do jej śmierci [16]. Wzmoczona produkcja reaktywnych form tlenu indukowana ołowiem zachodzi na skutek zahamowania aktywności dehydratazy kwasu δ -aminolewulinowego i gromadzenia się substratu czyli kwasu δ -aminolewulinowego (ALA). ALA szybko ulega oksydacji i prowadzi do produkcji RFT ($O_2^{\cdot-}$, H_2O , $\cdot OH$). Niezbędnym etapem w reakcjach autooksydacyjnych ALA jest tautomeryzacja formy ketonowej kwasu ALA do formy enolowej (w pH 7–8). Forma enolowa δ -ALA jest donorem elektronu dla cząsteczki tlenu. Dodatkowo transfer elektronu z oksy-

hemoglobiny (oxyHb) na tlen skutkuje powstaniem methemoglobiny (metHb), rodnikowej formy ALA oraz H_2O_2 [2, 15]. Badania wskazują, że δ -ALA wykazuje również charakter genotoksyczny i może prowadzić do powstawania pęknięć jednoniciowych w cząsteczce DNA. Końcowy produkt oksydacji kwasu aminolewulinowego – kwas 4,5-dioksowalerianowy jest czynnikiem alkilującym guaninę w DNA [17].

Ołów jest znanym toksycznym czynnikiem wpływającym na strukturę i funkcję błon komórkowych. Ołów indukuje peroksydację lipidów, czyli utlenianie nienasyconych kwasów tłuszczowych, co prowadzi do zniszczenia błony bądź do zmiany jej właściwości chemicznych. Szczególnie wrażliwe na peroksydację są fosfolipidy, stanowiące główny budulec błon komórkowych [1]. Inkubacja kwasu linołenowego i arachidonowego z ołowiem prowadzi do akumulacji produktu peroksydacji lipidów – dialdehydu malonowego (MDA). MDA może reagować z zasadami azotowymi guaniną (G), adeniną (A), cytozyną (C) w DNA i formować addukty M_1G , M_1A i M_1C [17]. Badania wykazały, że addukt M_1G jest mutageny w komórkach *E. coli* i indukuje transwersję $M_1G \rightarrow T$ (tymina) oraz tranzycję $M_1G \rightarrow A$. Addukt ten ulega łatwo konwersji do N^2 -okopropenyl-G, co prowadzi do tworzenia się wiązań krzyżowych DNA-DNA oraz DNA-białko [17].

Ołów może też wpływać na skład lipidowy błon komórkowych. Długość kwasów tłuszczowych, jak również ich poziom nasycenia są związane z wrażliwością błon na peroksydację. Ołów może indukować elongację kwasu arachidonowego, co może prowadzić do wzmożonej oksydacji lipidów w błonie [1]. U pracowników narażonych zawodowo na ołów obserwuje się znaczący wzrost poziomu produktów peroksydacji lipidów w plazmie, oznaczanych jako substancje reagujące z kwasem 2-tiobarbiturowym (TBARS, ang. *thiobarbituric acid reactive substances*) [18].

Za powstawanie większości uszkodzeń oksydacyjnych w DNA odpowiedzialny jest głównie rodnik hydroksylowy ($\cdot OH$), wysoce reaktywny z powodu silnie nukleofilowego charakteru. Reaguje on zarówno z zasadami purynowymi i pirymidynowymi, jak również z cząsteczką deoksyrybozy [17]. Poszczególne zasady azotowe mogą ulegać różnym modyfikacjom np. guanina do 8-oksoguaniny (8-oxoGua) i FapyGuaniny (2,6-diamino-4-hydroksy-5-formamidopirymidyny); adenina do 8-hydroksyadeniny, 2-hydroksyadeniny i FapyAdeniny (5-formamido-4,6-diaminopirymidyny); cytozyna do 5-hydroksy-cytozyny, 5-hydroksyuracylu i 5,6-dihydroksyuracylu, tymina do glikolu, 5-hydroksymetylouracylu

i 5-hydroksymetylohydatoniny. Obecnie znanych jest ponad 100 różnych produktów powstających w wyniku procesów oksydacji DNA. Konsekwencją uszkodzeń oksydacyjnych DNA są transwersje zasad azotowych, głównie $GC \rightarrow TA$, za które odpowiada 8-oxoGua, pęknięcia jednej nici DNA (SSB, ang. *single strand breaks*), pęknięcia dwóch nici DNA (DSB, ang. *double strand breaks*) oraz powstawanie wiązań krzyżowych DNA-DNA [17]. Występowanie tego rodzaju uszkodzeń zaburza strukturę chromatyny, co z kolei może wpływać na procesy naprawy, replikacji i transkrypcji DNA.

NAPRAWA DNA

Wszelkie zmiany w materiale genetycznym są szczególnie niebezpieczne, gdyż mogą prowadzić do mutageny lub kancerogeny. Prawidłowa naprawa DNA pozwala utrzymać integralność genomu i pełni kluczową rolę przed działaniem czynników mutagennych oraz kancerogennych. Organizmy posiadają liczne mechanizmy, zdolne do naprawy uszkodzeń DNA generowanych m.in. przez wolne rodniki. W komórkach organizmów eukariotycznych, w tym również u człowieka, można wyróżnić następujące mechanizmy naprawy jądrowego DNA:

- naprawy bezpośredniej (DR, ang. *direct repair*),
- naprawy błędnie sparowanych zasad (MMR, ang. *mismatch repair*),
- naprawy przez wycięcie zasady (BER, ang. *base excision repair*),
- naprawy przez wycięcie nukleotydów (NER, ang. *nucleotide excision repair*),
- naprawy dwuniciowych pęknięć nici DNA [19, 20].

Większość uszkodzeń DNA, szczególnie oksydacyjnych, usuwanych jest poprzez wycinanie zasad lub nukleotydów [21]. BER jest podstawowym mechanizmem usuwającym z DNA utlenione i N-alkilowane zasady azotowe (w tym najczęstszy produkt oksydacji, czyli 8-oxoGua), uracyl oraz miejsca purynowe/pirymidynowa (AP) [17, 19, 22]. Naprawa rozpoczyna się od rozpoznania nieprawidłowej zasady przez glikozydazę DNA, a następnie jej usunięciu oraz uzupełnieniu powstałej luki. Istotną rolę w tej ścieżce naprawy odgrywają m.in. enzymy APE1, hOGG1 czy XRCC1 [20, 23]. System naprawy NER pozwala na usuwanie wielu rodzajów uszkodzeń takich jak dimery pirymidynowe, wiązania wewnętrznicowe czy dużych adduktów. Naprawa przebiega według schematu: rozpoznanie uszkodzonego nukleotydu, jego wycięcie oraz synteza nowej nici DNA na matrycy nici komplemen-

tarnej. W ścieżce naprawy poprzez NER zaangażowanych jest ok. 30 różnych białek, m.in. białka z grupy XP [23].

POLIMORFIZMY W GENACH NAPRAWY

Wszystkie organizmy żywe charakteryzują się wysokim stopniem zmienności genetycznej, której źródłem są mutacje oraz rekombinacja. Mutacje punktowe w sekwencji nukleotydów stanowią pierwotną przyczynę zmienności genetycznej i umożliwiają powstawanie nowych alleli genów. Szczególnie istotne są mutacje, które powodują zmianę aminokwasu na inny w kodowanym białku lub na kodon stop (mutacja nonsensowna). O polimorfizmie genetycznym mówimy, gdy dany wariant występuje w populacji z częstością powyżej 1%.

Różne warianty polimorficzne genów zaangażowanych w mechanizm naprawy BER i NER mogą wpływać na szybkość i efektywność naprawy uszkodzeń oksydacyjnych [22]. Wiele enzymów naprawczych, m.in. APE1 oraz XRCC1, zawiera motywy Cys-His odpowiadające za wiązanie cynku. Ołów może wiązać się w tych rejonach zamiast cynku, prowadząc do zmian w konfiguracji białka bądź zmiany jego aktywności [17].

APE1

Endonukleaza miejsc apurynowych/apirymidynowych (AP1), to główny enzym u ssaków, odpowiedzialny za naprawę miejsc AP w DNA (>95%). Ludzka endonukleaza APE1 jest wielofunkcyjnym enzymem zaangażowanym w naprawę uszkodzeń DNA na drodze BER. APE1 hydrolizuje wiązania fosfodiesterowe w DNA w kierunku 5' od miejsca apurynowego/apirymidynowego [20]. Enzym ten usuwa miejsca AP powstałe w DNA na skutek działania enzymu hOGG1, jak również czynników egzogennych. Badania prowadzone na zwierzętach wykazały, że heterozygotyczne myszy, które posiadają jedynie 50% aktywność APE1 są narażone w większym stopniu na negatywne skutki stresu oksydacyjnego, przejawiające się zmniejszoną przeżywalnością i zwiększoną wrażliwością na powstawanie nowotworów [24].

Gen APE1 zlokalizowany jest w chromosomie 14 (14q11.2). Jednym z opisywanych w literaturze polimorfizmów genu APE1 jest rs1130409 związany z transwersją tyminy (T) do guaniny (G) w pozycji 444, co prowadzi do substytucji aminokwasów (Asp do Glu) [25]. Dane dotyczące wpływu tego polimorfizmu na uszkodzenia indukowane przez ołów nie są jednoznaczne. Z jednej strony wydaje się, że

polimorfizm ten nie ma wpływu na zdolność wiązania DNA czy aktywność endonukleazy [26]. W badaniach przeprowadzonych *in vitro* wykazano jednak, iż ołów prowadzi do inaktywacji enzymu, czego konsekwencją jest brak możliwości prawidłowej naprawy DNA [24]. W pracy Garcia-Leston i wsp., w której oceniano wpływ polimorfizmów w genach naprawy DNA na genotoksyczne skutki zawodowej ekspozycji na ołów, wykazano wzrost uszkodzeń DNA ocenianych za pomocą testu TCR-Mf u homozygot GG. Autorzy sugerują, że struktura białka u osób z genotypem GG sprzyja bardziej efektywnemu wiązaniu ołowiu zamiast magnezu, w centrum aktywnym enzymu – stąd osoby ekspozowane na ołów są bardziej wrażliwe na inhibicję APE1 i w konsekwencji uszkodzenia DNA [27].

hOGG1

Innym białkiem będącym istotnym elementem systemu naprawczego BER jest glikozydaza 8-okso-guaniny. Białko to kodowane jest przez gen hOGG1 (ang. *8-oxoguanine glycosylase*) zlokalizowany w chromosomie 3 (3p26.2) [25]. Do najlepiej poznanych i opisanych polimorfizmów tego genu należy polimorfizm rs1052133. Tranzycja cytozyny do guaniny powoduje podstawienie w pozycji 326 łańcucha polipeptydowego seryny cysteiną. Dane literaturowe dotyczące wpływu tego polimorfizmu na aktywność katalityczną glikozydazy są sprzeczne. W części badań nie zaobserwowano różnic pomiędzy wariantami, wg innych zaś, wariant zawierający serynę (326Ser) wykazuje większą zdolność naprawy uszkodzeń DNA [28].

W badaniu Garcia-Leston i wsp., w którym analizowano związek m.in. polimorfizmu rs1052133 z uszkodzeniami generowanymi przez ołów, wykazano, że rozkład genotypów różnił się znamienne statystycznie pomiędzy grupą narażoną i kontrolną. Wykazano również istotnie większy poziom uszkodzeń oksydacyjnych w DNA u osób z genotypem GG, przy czym w grupie osób bez narażenia na ołów nie zidentyfikowano homozygot GG [27].

XRCC1

Gen XRCC1 (ang. *X-ray repair cross-complementing 1*) koduje białko, które jest bezpośrednio zaangażowane w naprawę pęknięć pojedynczej nici DNA na drodze wycinania zasad poprzez oddziaływanie z kompleksem enzymów m.in. z polimerazą DNA β , białkiem PARP oraz ligazą DNA III. Może również odgrywać istotną rolę w naprawie pęknięć DSB (29). Gen ten zlokalizowany jest w chromosomie 19 (19q13.2). W literaturze opisywane są trzy polimorfizmy w obrębie genu XRCC1 (Arg194Trp,

Arg280His oraz Arg399Gln), które wpływają na funkcjonowanie kodowanego przez niego białka a przez to na wydajność naprawy DNA [30].

W pracy Lu i wsp. analizowano polimorfizm rs25487 (Arg399Gln) oraz rs1799782 (Arg194Trp) (31). Polimorfizm rs25487 w genie XRCC1 polega na tranzycji guaniny (G) adeniny (A) co skutkuje zmianą aminokwasu Arg na Gln w pozycji 399 [25]. Osoby, u których stwierdzono występowanie genotypu GA lub AA charakteryzowały się mniejszym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych wywołanych przez ołów. Z kolei w przypadku polimorfizmu rs1799782 polegającym na zamianie cytozyny (C) na tyminę (T), nosiciele co najmniej jednego allelu T (genotyp CT lub TT) odznaczali się większą wrażliwością na ołów i większym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych [31]. W innym badaniu, nie wykazano znamienego wpływu polimorfizmów w genie XRCC1 (rs1799782, rs25487) na poziom ołowiu we krwi, częstość mutacji TCR, obecność mikrojąder czy poziom uszkodzeń w DNA mierzonych za pomocą testu kometowego [27].

XRCC3

XRCC3 (ang. *X-ray repair cross-complementing 3*) jest genem, który bierze udział w naprawie DNA poprzez rekombinację homologiczną. Gen ten zlokalizowany jest w chromosomie 14 (14q32.3) [25].

Polimorfizm rs861539 spowodowany jest tranzycją cytozyny (C) do tyminy (T), co skutkuje substytucją aminokwasów (Thr214Met) [25]. Analiza przeprowadzona w grupie 326 chińskich pracowników ekspozowanych zawodowo na ołów wykazała, iż pracownicy z co najmniej jednym allelem T (genotyp CT lub TT) charakteryzowali się istotnie wyższym poziomem ołowiu we krwi w porównaniu z homozygotami CC [32]. Odmienne wyniki uzyskano w pracy Garcia-Leston i wsp., w której nie wykazano związku pomiędzy tym polimorfizmem, a biomarkerami ekspozycji (poziom ołowiu we krwi, aktywność ALAD) oraz uszkodzeniami indukowanymi przez ołów [27].

PODSUMOWANIE

Metale ciężkie, takie jak ołów, mogą prowadzić do uszkodzenia DNA, białek czy lipidów. Jednym z istotnych mechanizmów działania ołowiu jest indukcja stresu oksydacyjnego. Organizmy wykształciły szereg różnych strategii obronnych przed jego szkodliwym działaniem, do których zalicza się systemy naprawy uszkodzeń DNA. Istotnym jest poznanie polimorfizmów w genach naprawczych, które

mogą wpływać na odpowiedź organizmu na szkodliwe czynniki, m.in. ołów. W populacji osób narażonych środowiskowo bądź zawodowo na ołów, zidentyfikowano warianty polimorficzne genów APE1, hOGG1, XRCC1, XRCC3, które wydają się mieć związek z poziomem uszkodzeń, aczkolwiek ze względu na niespójność wyników uzyskanych w różnych pracach, zagadnienie to wymaga dalszych badań.

Projekt został sfinansowany ze środków Narodowego Centrum Nauki przyznanych na podstawie decyzji nr 2011/03/N/NZ7/05066

PIŚMIENNICTWO

- Ahamed M., Siddiqui M.K.J.: Low level lead exposure and oxidative stress: current opinions. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem* 2007; 383: 57-64.
- Patrick L.: Lead toxicity, a review of the literature. Part 1: Exposure, evaluation, and treatment. *Altern Med Rev J Clin Ther* 2006; 11: 2-22.
- Bilban M.: Influence of the work environment in a Pb-Zn mine on the incidence of cytogenetic damage in miners. *Am J Ind Med* 1998; 34: 455-463.
- Vaglenov A., Carbonell E., Marcos R.: Biomonitoring of workers exposed to lead. Genotoxic effects, its modulation by polyvitamin treatment and evaluation of the induced radioresistance. *Mutat Res* 1998; 418: 79-92.
- Huang X.P., Feng Z.Y., Zhai W.L. i wsp.: Chromosomal aberrations and sister chromatid exchanges in workers exposed to lead. *Biomed Environ Sci BES* 1988; 1: 382-387.
- Danadevi K., Rozati R., Saleha Banu B., i wsp.: DNA damage in workers exposed to lead using comet assay. *Toxicology* 2003; 187: 183-193.
- Olewińska E., Kasperczyk A., Kapka L. i wsp.: Level of DNA damage in lead-exposed workers. *Ann Agric Environ Med* 2010; 17: 231-236.
- Ye X.B., Fu H., Zhu J.L. i wsp.: A study on oxidative stress in lead-exposed workers. *J Toxicol Environ Health A* 1999; 57: 161-172.
- Restrepo H.G., Sicard D., Torres M.M.: DNA damage and repair in cells of lead exposed people. *Am J Ind Med* 2000; 38: 330-334.
- Chen Z., Lou J., Chen S. i wsp.: Evaluating the genotoxic effects of workers exposed to lead using micronucleus assay, comet assay and TCR gene mutation test. *Toxicology* 2006; 223: 219-226.
- García-Lestón J., Roma-Torres J., Vilares M. i wsp.: Biomonitoring of a population of Portuguese workers exposed to lead. *Mutat Res* 2011; 721: 81-88.
- Wetmur J.G., Kaya A.H., Plewiska 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.
- Kelada S.N., Shelton E., Kaufmann R.B. i wsp.: Delta-aminolevulinic acid dehydratase genotype and lead toxicity: a HuGE review. *Am J Epidemiol* 2001; 154: 1-13.

14. Pawlas N., Olewińska E., Kozłowska A. i wsp.: Wpływ polimorfizmów genetycznych i interakcji gen-środowisko w ocenie skutków zdrowotnych środowiskowej i zawodowej ekspozycji na ołów – wybrane aspekty. *Med Śr – Environ Med* 2010; 13: 75-80.
15. Flora S.J.S., Mittal M., Mehta A.: Heavy metal induced oxidative stress & its possible reversal by chelation therapy. *Indian J Med Res* 2008; 128: 501-523.
16. Bartosz G: Druga twarz tlenu. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 2008.
17. Valko M., Rhodes C.J., Moncol J. i wsp.: Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem Biol Interact* 2006; 160: 1-40.
18. Mohammad I.K., Mahdi A.A., Raviraja A. i wsp.: Oxidative stress in painters exposed to low lead levels. *Arh Hig Rada Toksikol* 2008; 59: 161-169.
19. Powell C.L., Swenberg J.A., Rusyn I.: Expression of base excision DNA repair genes as a biomarker of oxidative DNA damage. *Cancer Lett* 2005; 229: 1-11.
20. Schärer O.D.: Chemistry and biology of DNA repair. *Angew Chem Int Ed Engl* 2003; 42: 2946-2974.
21. Cooke M.S., Evans M.D., Dizdaroglu M. i wsp.: Oxidative DNA damage: mechanisms, mutation, and disease. *FASEB J* 2003; 17: 1195-1214.
22. De Vizcaya-Ruiz A., Barbier O., Ruiz-Ramos R. i wsp.: Biomarkers of oxidative stress and damage in human populations exposed to arsenic. *Mutat Res* 2009; 674: 85-92.
23. Roszkowski K.: Mechanizmy naprawy oksydacyjnych uszkodzeń DNA. *Współczesna Onkol* 2002; 6: 360-365.
24. McNeill D.R., Narayana A., Wong H-K. i wsp.: Inhibition of Ape1 nuclease activity by lead, iron, and cadmium. *Environ Health Perspect* 2004; 112: 799-804.
25. NCBI. SNP database <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>
26. Hadi M.Z., Coleman M.A., Fidelis K. i wsp.: Functional characterization of Ape1 variants identified in the human population. *Nucleic Acids Res* 2000; 28: 3871-3879.
27. García-Lestón J., Roma-Torres J., Vilares M. i wsp.: Genotoxic effects of occupational exposure to lead and influence of polymorphisms in genes involved in lead toxicokinetics and in DNA repair. *Environ Int* 2012; 43: 29-36.
28. Janssen K., Schlink K., Götte W. i wsp.: DNA repair activity of 8-oxoguanine DNA glycosylase 1 (OGG1) in human lymphocytes is not dependent on genetic polymorphism Ser326/Cys326. *Mutat Res* 2001; 486: 207-216.
29. Andreassi M.G., Foffa I., Manfredi S. i wsp.: Genetic polymorphisms in XRCC1, OGG1, APE1 and XRCC3 DNA repair genes, ionizing radiation exposure and chromosomal DNA damage in interventional cardiologists. *Mutat Res* 2009; 666: 57-63.
30. Shen M.R., Zdzienicka M.Z., Mohrenweiser H. i wsp.: Mutations in hamster single-strand break repair gene XRCC1 causing defective DNA repair. *Nucleic Acids Res* 1998; 26: 1032-1037.
31. Lu C., He X., Yang Z.: Study on Relationship Between Gene Polymorphism of XRCC1 and Susceptibility to Lead Poisoning. *Med J Commun* 2006; http://en.cnki.com.cn/Article_en/CJFDTOTAL-JTYX200604007.htm
32. Liu X., Zhang Z.: Relationship between XRCC3 gene polymorphism and susceptibility to lead poisoning in male lead-exposed workers. *Chin J Ind Hyg Occup Dis* 2013; 31: 401-404.

Adres do korespondencji:

Elżbieta Olewińska

Pracownia Toksykologii Genetycznej

Instytut Medycyny Pracy i Zdrowia Środowiskowego

ul. Kościelna 13; 41-200 Sosnowiec

tel. 32 266 08 85; fax. 32 266 11 24

e-mail: e.olewinska@gmail.com