

PRZYKŁADY CHORÓB INDUKOWANYCH SKAŻENIEM ŚRODOWISKA. CHOROBY EKOGENETYCZNE

mgr farm. Zuzanna STARZYŃSKA, dr n. med. Monika BIAŁECKA

prof. dr hab. Krzysztof BOROWIAK, dr hab. n. med. Anna MACHOY-MOKRZYŃSKA

Examples of diseases induced by environmental pollution. Environmental diseases.

Streszczenie. Większość znanych chorób powstaje wskutek kompleksowych interakcji pomiędzy materiałem genetycznym człowieka i czynnikami środowiskowymi. Subtelne różnice genetyczne sprawiają, że poszczególni ludzie odpowiadają w sposób zróżnicowany na takie same ekspozycje środowiskowe. Efekt wystąpienia lub braku wystąpienia choroby może mieć związek z tzw. polimorfizmem genetycznym. Poszerzenie wiedzy na ten temat może stanowić podstawę rozwoju strategii zapobiegania i leczenia wielu chorób.

Słowa kluczowe: choroby, czynniki genetyczne, skażenie środowiska.

Summary. In most cases diseases result from a complex interaction between an individual's genetic material and environmental agents. Subtle differences in genetic factors cause people to respond differently to the same environmental exposure. This explains why some individuals have a fairly low risk of developing a disease as a result of an environmental insult. Developing a disease or its lack may be connected with genetic polymorphism. As scientists learn more about how genetics and environmental factors work together to cause human diseases, they will be able to develop new strategies for the prevention and treatment of many illnesses.

Keywords: diseases, genetic factors, environmental pollution.

Subtelne różnice genetyczne sprawiają, że poszczególni ludzie odpowiadają w sposób zróżnicowany na takie same ekspozycje środowiskowe i tłumaczą, dlaczego niektórzy ludzie obciążeni są znacznie wyższym ryzykiem rozwoju choroby będącej wynikiem wpływu środowiska.

Większość znanych chorób powstaje wskutek kompleksowych interakcji pomiędzy materiałem genetycznym człowieka i czynnikami środowiskowymi. Subtelne różnice genetyczne sprawiają, że poszczególni ludzie odpowiadają w sposób zróżnicowany na takie same ekspozycje środowiskowe i tłumaczą, dlaczego niektórzy ludzie obciążeni są znacznie wyższym ryzykiem rozwoju choroby będącej wynikiem wpływu środowiska. Powstają grupy badawcze analizujące zmienność genetyczną populacji pacjentów ze specyficznymi chorobami oraz wykorzystujące nowe technologie do oceny ekspozycji na określone czynniki biologiczne i chemiczne, rodzaju diety, aktywności fizycznej,

poziomu stresu czy przyjmowania substancji uzależniających.

Rozwój cywilizacji i działania antropogeniczne niosą ze sobą wzrost zanieczyszczenia środowiska. Dotyczy ono powietrza, wody i gleby, co skutkuje zwiększoną ekspozycją człowieka na wiele substancji toksycznych. Wśród związków szczególnie niebezpiecznych dla zdrowia znajdują się metale ciężkie. Nawet minimalne stężenie tych związków w organizmie może spowodować zaburzenie homeostazy w postaci osłabienia procesów immunologicznych i enzymatycznych, co w efekcie prowadzi do rozwoju wielu chorób. Zanieczyszczenie środowiska może stanowić bezpośrednią przyczynę wystę-

powania określonych szkód zdrowotnych lub uznawane jest za jeden z czynników odgrywających rolę w etiopatogenezie tzw. chorób ekogenetycznych. Nazwa powyższych chorób wskazuje na ich złożoną etiologię, w której uwzględnione są zarówno czynniki genetyczne (endogenne) jak i środowiskowe (egzogenne).

Próba wyjaśnienia tego problemu jest hipoteza „podwójnego trafienia”. Sugeruje ona możliwość wystąpienia choroby u tych osób, które będąc nosicielami wrażliwego genu, zostaną jednocześnie narażone na działanie specyficznego ksenobiotyku. Efekt wystąpienia lub braku wystąpienia choroby może mieć związek z tzw. polimorfizmem genetycznym. Polimorfizm rozumiany jest jako zróżnicowanie genetyczne, które warunkuje zmienność wewnątrz gatunku, a spowodowany jest występowaniem w danej populacji więcej niż jednego allela w tym samym *locus*. Allele te muszą występować z częstością większą niż ta, z jaką powstaje *de novo* w wyniku mutacji (> 1%). Polimorfizm determinowany obecnością przynajmniej dwóch alleli, niekiedy różniących się tylko pojedynczymi nukleotydami (*SNP* – *single nucleotide polymorphism*), może dotyczyć zarówno regionów kontrolujących ekspresję genów jak i ich sekwencji kodujących. Różnice w sekwencji genów mogą wpływać na aktywność kodowanych przez nie enzymów.

Niektóre polimorfizmy mogą przejawiać się fenotypowo, co oznacza wpływ na określone właściwości organizmu, np. na aktywność metaboliczną.

Zainteresowanie rolą czynników genetycznych w terapii związane jest ze wszystkimi genetycznymi aspektami działania leków. Dotyczy zarówno polimorfizmu genów kodujących białka stanowiące punkt uchwytu dla leków (receptory, enzymy, kanały jonowe itd.) jak i ściśle z nimi powiązane składowe wewnątrzkomórkowych szlaków przenoszenia sygnału (białka G, kinazy białkowe, fosfolipazy, cyklazy, fosfodiesterazy itd.).

Przykładem schorzenia o charakterze ekogenetycznym jest choroba Parkinsona

(PD), opisana po raz pierwszy w piśmiennictwie medycznym przez Jamesa Parkinsona w 1817 roku. Jednakże wzmianki zawierające opis tej choroby można znaleźć już w księgach starohinduskich, egipskich papirusach czy nawet w Biblii – gdzie napisano: „Przyjdzie czas, kiedy sylwetki tych młodych ludzi pochylą się, a ręce będą drżeć...”

Choroba Parkinsona to schorzenie neurodegeneracyjne, o dużej częstości występowania, wyraźnie zwiększającej się wraz z wiekiem. Neuropatologicznym podłożem tej choroby jest śmierć komórek dopaminergicznych istoty czarnej mózgu, co skutkuje zaburzeniem równowagi pomiędzy neurotransmiterami w ośrodkowym układzie nerwowym, głównie dopaminą i acetylocholiną. Podstawowe objawy PD to drżenie spoczynkowe, sztywność pozapiramidowa, zubożenie ruchowe i zaburzenia odruchów postawy.

Choroba Parkinsona, określana jako zespół hipertoniczno-hipokinetyczny, charakteryzuje się również współistniejącymi zaburzeniami wegetatywnymi i psychopatologicznymi. Obecnie uważa się, że za śmierć komórek dopaminergicznych istoty czarnej mózgu mogą być odpowiedzialne różne mechanizmy. Jednym z nich jest neurodegeneracja stymulowana działaniem czynnika toksycznego. Dotychczas opisano kilkanaście przypadków ludzi młodych z typowymi objawami choroby Parkinsona, które wystąpiły u nich po spożyciu narkotyku zanieczyszczonego substancją o skrótowej nazwie MPTP (1-metyl-4-fenyl-1,2,3,6,-terahydropirydyna). W chwili obecnej nie dysponujemy obiektywnymi wynikami, które jednoznacznie łączyłyby ryzyko zachorowania na PD z obecnością w środowisku określonej substancji chemicznej.

Jednakże badania dotyczące częstości występowania choroby Parkinsona w różnych populacjach wykazały, że czynnikiem toksycznym może być przewlekła ekspozycja na insektycydy oraz długotrwałe zawodowe narażenie na kontakt z ołowiem i miedzią. Również inne choroby neurodegeneracyjne, np. stwardnienie zanikowe boczne i choroba

Choroba Parkinsona, określana jako zespół hipertoniczno-hipokinetyczny, charakteryzuje się również współistniejącymi zaburzeniami wegetatywnymi i psychopatologicznymi.

Przykładem schorzenia o charakterze ekogenetycznym jest choroba Parkinsona.

- Alzheimera, mogą być indukowane czynnikami egzogennymi, takim jak pestycydy, insektycydy czy herbicydy.

Choroba Alzheimera (AD) została opisana w 1906 przez uczonego niemieckiego Alojzego Alzheimera. W chwili obecnej jest to najczęstsza przyczyna szybko postępującego zespołu otępiennego z towarzyszącymi zaburzeniami emocjonalnymi, popędowymi oraz nieprawidłowościami w badaniu neurologicznym. Choroba Alzheimera należy do otępień pierwotnie zwyrodnieniowych mózgu. Charakteryzuje się dwoma kluczowymi wykładnikami morfologicznymi, tzn. pozakomórkowo występującymi blaszkami starczymi złożonymi ze złożeń peptydu A β oraz zwyrodnieniem neurofibrilarnym. Defektem neurochemicznym w chorobie Alzheimera jest zaburzona neurotransmisja, głównie w zakresie neuronów cholinergicznym ośrodkowego układu nerwowego.

Większość zachorowań na chorobę Alzheimera ma charakter sporadyczny, ale również w tym przypadku rozważana jest rola czynników genetycznych i środowiskowych. Do chwili obecnej opisano około 17 mutacji w genie β APP zlokalizowanym na chromosomie 21 kodującym błonowe białko prekursora amyloidu β APP. Powyższe mutacje są przyczyną występowania choroby Alzheimera o późnym początku. Wczesny początek AD w ponad połowie przypadków spowodowany jest mutacjami genów preseleniliny 1 (gen *PS1* na chromosomie 14), preseleniliny 2 (*PS2* na chromosomie 1) oraz mutacjami genów kodujących inne białka – np. białko tau. Stwierdzono również istnienie genów ryzyka dla zachorowania na chorobę Alzheimera – np. obecność allela e 4 apolipoproteiny E.

Do czynników środowiskowych zwiększających podatność na wystąpienie tej choroby, szczególnie w obecności wspomnianych powyżej mutacji, zalicza się ekspozycję na środki ochrony roślin oraz glin.

Kolejną grupą schorzeń indukowanych czynnikami środowiskowymi przy odpowiedniej predyspozycji genetycznej jest liczna grupa chorób określanymi zwyczajowo

jako alergiczne. Pojęcie alergii oznacza nabytą, zmienioną odczynowość żywych tkanek na substancje zewnątrzpochodne, tzw. alergeny, wywołaną działaniem reakcji immunologicznych. Współczesna definicja alergii podkreśla, że jest to prowadząca do objawów chorobowych nadwrażliwość uwarunkowana swoistą reakcją układu odpornościowego.

Genetyczna predyspozycja do nieprawidłowego reagowania na substancje nieszkodliwe dla większości osób w populacji ma związek z możliwością wystąpienia mutacji w obrębie genów zlokalizowanych na dłuższym ramieniu chromosomu 11. Skutkiem powyższych zmian jest nadmierna produkcja immunoglobulin klasy IgE, które aktywują szereg reakcji immunologicznych odpowiedzialnych za objawy choroby. Stan taki nazywamy atopią. Pamiętać jednak należy, że według współcześnie zalecanej przez ekspertów klasyfikacji nadwrażliwość może być alergiczna lub niealergiczna, a nadwrażliwość alergiczna – zarówno IgE-zależna (atopowa i nieatopowa) jak i IgE-niezależna.

Wyniki badań prowadzonych na modelach doświadczalnych oraz badania kliniczne wskazują na rolę czynników środowiskowych w ujawnieniu się fenotypu atopowego u człowieka. Atopia jest jednym z czynników ryzyka astmy, zgodnie z międzynarodowymi uzgodnieniami definiowanej jako przewlekły stan zapalny dolnych dróg oddechowych, który prowadzi do nadreaktywności oskrzeli i nawracających epizodów obturacji oskrzeli, wyrażających się wydłużeniem fazy wydechu, świstami, kaszlem, dusznością i uciskiem w klatce piersiowej, które ustępują samoistnie lub pod wpływem leczenia.

Jak wspomniano na wstępie, skażenie środowiska może być również bezpośrednią, a zarazem jedyną przyczyną rozwoju niektórych chorób. Do takich należy choroba Minamata, wywołana narażeniem na jon metylortęciowy, obecny w rybach i innej żywności pochodzenia morskiego. Epidemie choroby Minamata występowały w Japonii i spowodowane były zanieczyszczeniem zbiorników

Genetyczna predyspozycja do nieprawidłowego reagowania na substancje nieszkodliwe dla większości osób w populacji ma związek z możliwością wystąpienia mutacji w obrębie genów zlokalizowanych na dłuższym ramieniu chromosomu 11.

Do czynników środowiskowych zwiększających podatność na wystąpienie choroby Alzheimera (AD) zalicza się ekspozycję na środki ochrony roślin oraz glin.

wodnych ściekami przemysłowymi, zawierającymi związki rtęci. Po raz pierwszy dokładny opis obrazu klinicznego choroby dokonano po masowych zatruciach rybami z zatoki Minamata.

Choroba Minamata to zespół objawów neurologicznych wywołany nadmiarem metylortęci w ośrodkowym układzie nerwowym. Mózg człowieka oraz innych naczelnych jest narządem krytycznym dla tego związku. Gromadzenie metylortęci w tkankach ośrodkowego układu nerwowego przebiega z dużą wydajnością, o czym może świadczyć różnica w stosunku stężenia tego jonu w mózgu do stężenia we krwi. Stosunek ten wynosi 5:1, czyli jest pięciokrotnie wyższy w ośrodkowym układzie nerwowym niż we krwi!

Objawy kliniczne choroby zależą od ilości zgromadzonej w organizmie substancji. Parestezje w postaci drętwienia warg i języka oraz mrowienia kończyn powstają przy zawartości około 25 mg metylortęci. Kolejne objawy to ataksja, czyli zaburzenia równowagi (55 mg), zaburzenia mowy (90 mg), zaburzenia słuchu, z głuchotą włącznie (170 mg). Dawka przekraczająca 170 mg może być przyczyną śmierci.

Dobra rozpuszczalność w lipidach, a więc łatwe przenikanie przez barierę krew-mózg oraz przez łożysko, sprawia, że zawartość metylortęci w krwinkach płodu jest większa niż w krwinkach matek narażonych podczas ciąży na ten związek. U noworodków matek poddanych nadmiernej ekspozycji występowało opóźnienie rozwoju, niedowłady i porażenia kończyn, drżenia, drgawki oraz uszkodzenie wzroku.

Dramatyczny przebieg choroby, nieodwracalność powstałych zmian oraz liczne zejścia śmiertelne spowodowały zwrócenie większej uwagi na toksyczność związków rtęci.

Chorobą wywołaną przez skażenie środowiska kadmem jest choroba o obco brzmiącej nazwie itai-itai (po japońsku itai = ból). Po raz pierwszy została ona opisana również w Japonii, w 1964 roku, w górniczej prowincji Toyama. Dolina płynącej nie opodal rzeki miała charakter rolniczy, a uprawiany tam ryż nawożono mułem pochodzącym ze ścieków z zakładów przemysłowych. Bezpośrednią przyczyną choroby było spożywanie ryżu zanieczyszczonego kadmem. Kadm wiązany jest przez metalotioneinę, niskocząsteczkowe białko o dużym powinowactwie do metali i kluczowej roli w metabolizmie tych związków. Typowymi objawami choroby wywołanej nadmiarem kadmu są bóle w okolicy łędźwiowej, bóle mięśni – głównie kończyn dolnych, „kaczy chód” oraz nadmierna

WCIAŻ ATRAKCYJNE CENY

KARSTULAN
METALLIOY

KOMORY LAMINARNE

Nowoczesne i niezawodne fińskie komory (łóże) laminarne przeznaczone do przygotowania leków jadalnych w aptekach.

Dzięki niewielkim wymiarom i wadze oraz wykonaniu w wersji nastołowej, bardzo łatwe do instalacji nawet w najmniejszym pomieszczeniu.

NAJWYŻSZA JAKOŚĆ
ATRAKCYJNA CENA



LAMIL

Produkowane w kilku wersjach rozmiarowych:

- **MINIFIL E** — 680 x 400 x 1032 mm super cena
- **MINIFIL** — 680 x 400 x 1158 mm
- **MIKROFIL** — 680 x 598 x 1158 mm
- **LAMIL** — 1000 x 598 x 1263 mm

Polecamy również:

- komory laminarne do aptek szpitalnych
- komory laminarne do prac z cytostatykami
- profesjonalne urządzenia do oczyszczania powietrza w pomieszczeniach, gdzie wymagana jest wysoka klasa czystości: **C. A. PLUS 350** i **C. A. PLUS 850**.

Urządzenia KARSTULAN METALLIO to:

- solidność profesjonalnego producenta – ISO 9001, CE
- prawie 30 lat doświadczenia w ich produkcji
- nowoczesna technologia, niezawodne działanie
- najwyższej jakości podzespoły, w tym filtry HEPA
- prosta obsługa i konserwacja, niskie koszty eksploatacji
- natychmiastowa dostawa z magazynu w Warszawie
- autoryzowany serwis gwarancyjny i pogwarancyjny, w tym pomiary kontrolne i walidacja
- **24 miesiące gwarancji**

Wyłączny importer i przedstawiciel:

PHU SELMA IMPORT-EXPORT
ul. Cieszyńska 4/85, 02-716 Warszawa
tel. 0-22 847 8138, 0-601 347421
tel./fax 0-22 646 1320
www.selma.pl e-mail: selma@post.pl

➤ *Większość ekspertów skłania się ku konieczności uwzględnienia łącznej roli czynników genetycznych, hormonalnych i środowiskowych w rozwoju m.in. raka piersi, jajnika czy jelita grubego.*

łamiwość kości i zniekształcenie kręgosłupa. Charakterystyczne dla tej choroby jest również uszkodzenie nerek.

Metalem ciężkim o najlepiej poznanych działaniach toksycznych jest ołów. Jego działanie toksyczne ujawnia się pod postacią zaburzeń układu krwiotwórczego, nerwowego, funkcji wątroby i nerek oraz zaburzeń ze strony przewodu pokarmowego. Najbardziej niebezpieczny jest toksyczny wpływ ołowiu na układ nerwowy. Zależy on od wielkości i czasu narażenia oraz od wrażliwości osób poddanych ekspozycji. U dorosłych ołów uszkadza głównie obwodowy układ nerwowy (czego efektem może być np. porażenie nerwu promieniowego), natomiast u dzieci – ośrodkowy układ nerwowy.

Ważną informacją jest fakt, że łożysko nie stanowi bariery dla ołowiu. Tragiczną konsekwencją skażenia środowiska ołowiem jest wykazanie u dzieci z tych terenów niższego ilorazu inteligencji! Przewlekła ekspozycja na duże dawki związków ołowiu może indukować rozwój encefalopatii ołowiczej, charakteryzującej się zaburzeniami pamięci o charakterze otępiennym, utrudnioną koncentracją, drżeniem mięśniowym, a także zaburzeniami psychicznymi.

Przeprowadzone w USA badania wykazały, że powszechnie wykrywane w wodzie pitnej związku arsenu stanowią również ważny jak otyłość czynnik ryzyka wystąpienia cukrzycy typu 2.

Kolejnym negatywnym skutkiem skażenia środowiska może być możliwość rozwoju chorób nowotworowych. Ze względu na wagę problemu należy podkreślić, że przyczyną odległych niekorzystnych skutków zdrowotnych mogą być chemiczne czynniki rakotwórcze. Są to ksenobiotyki o udowodnionej aktywności genotoksycznej, zdolne do indukowania dziedzicznych zmian w jądrowym kwasie dezoksyrybonukleinowym (DNA). Do czynników środowiskowych indukujących nowotwory należą przykładowo: węglowodory aromatyczne, metale – takie jak arsen, chrom, nikiel i niektóre ich związki, oraz azbest, benzen, iperyt azotowy, chlorek winylu, sadza, smoła i oleje mineralne. Większość ekspertów skłania się ku konieczności uwzględnienia łącznej roli czynników genetycznych, hormonalnych i środowiskowych w rozwoju m.in. raka piersi, jajnika czy jelita grubego.

Podsumowując przytoczone powyżej spostrzeżenia, należy podkreślić, że zdrowie człowieka zależy zarówno od czynników wewnątrzustrojowych, uwarunkowanych genetycznie, jak i od czynników zewnętrznych – między innymi środowiskowych. Poszerzająca się wiedza na ten temat pozwala na wyodrębnienie coraz szerszej grupy chorób, które mają podłoże ekogenetyczne. Zalicza się do nich nawet cukrzycę, która dotyczy ponad 190 mln ludzi na świecie. Choroba ta staje się jednym z najpoważniejszych problemów zdrowotnych nie tylko w krajach rozwiniętych, ale i tam, gdzie rozwój cywilizacyjny i zmiany stylu życia napotykać na podatny genetyczny grunt. Klasycznym przykładem mogą być północnoamerykańscy Indianie Pima, u których częstość występowania cukrzycy w ciągu półwiecza wzrosła z kilku do ponad 60%. A wszystko to za sprawą przejścia na amerykańską „fastfoodową” dietę, zawierającą zbyt dużo kalorii – a do radzenia sobie z tym zjawiskiem ewolucja ich nie przystosowała. Organizm ludzki znacznie lepiej radzi sobie bowiem w warunkach niedoboru pożywienia, gdyż ewolucyjnie zostały wykształcone szlaki metaboliczne skutecznie magazynujące nadwyżki.

Ostatnio przeprowadzone w USA badania wykazały, że powszechnie wykrywane w wodzie pitnej związku arsenu stanowią równie ważny jak otyłość czynnik ryzyka wystąpienia cukrzycy typu 2. Na podstawie badań na zwierzętach stwierdzono, że arsen wpływa na produkcję glukozy, sekrecję insuliny oraz może wywoływać insulinoooporność.

Pamiętajmy więc, że czynniki środowiskowe, którymi mogą być zarówno nieodpowiednia dieta jak i ekspozycja na zanieczyszczenie lub skażenie środowiska, mogą indukować rozwój wielu chorób. Z kolei badania nad rolą czynników genetycznych dostarczają nowych, cennych spostrzeżeń o znaczeniu praktycznym, np. pozwalających powiązać zaburzoną ekspresję genów z populacją chorych na autyzm, ADHD (*Attention Deficity/Hiperactivity Disorder*) czy schizofrenię. Wykorzystanie nowych technik badawczych i statystycznych przy prowadzeniu tego rodzaju badań ma duże znacze-

nie przy próbach poszukiwania tzw. markerów molekularnych dla różnych schorzeń. Poszerzenie wiedzy dotyczącej problemu chorób ekogenetycznych może stanowić podstawę rozwoju strategii zapobiegania i leczenia wielu chorób.

Mgr farm. Zuzanna Starzyńska – absolwentka Wydziału Farmaceutycznego Akademii Medycznej w Gdańsku. Jest pracownikiem apteki szpitalnej Samodzielnego Publicznego Wojewódzkiego Szpitala Zespołowego w Szczecinie oraz nauczycielem praktycznej nauki zawodu w Policealnej Szkole Medycznej w Szczecinie.
e-mail: zuzik557@wp.pl

Dr n. med. Monika Białecka – specjalista neurolog, adiunkt Katedry Farmakologii PAM.
e-mail: monika-bialecka@post.pl

Prof. dr hab. Krzysztof Borowiak – specjalista toksykolog, kierownik Pracowni Toksykologii Klinicznej PAM.
e-mail: boroks@sci.pam.szczecin.pl

Dr hab. n. med. Anna Machoy-Mokrzyńska – internista, specjalista reumatolog. Adiunkt Katedry Farmakologii PAM.
e-mail: amachoy@sci.pam.szczecin.pl

7. Moffitt, T.E., Caspi, A., Rutter, M.: *Strategy for investigating interactions between measured genes and measured environments*. Archives of General Psychiatry, 2005, 62, 473-481.
8. A. Ciechanowicz: *Farmakogenetyka astmy oskrzelowej*. Medycyna po Dyplomie, Wydanie specjalne, kwiecień 2008, supl. nr 06/08, 16-18.
9. Dallinger R. et al.: *Metallothionein in snail Cd and Cu metabolism*. Nature, 1997, 338, 237.
10. Delagarza V.W.: *Leczenie farmakologiczne choroby Alzheimer: uaktualnienie*. Lekarz Rodzinny 2004, 5(81), 528-539.
11. Seńczuk W. (ed.): *Toksykologia*. 1999, PZWL, Warszawa, 433-516.
12. Zorzon M. et al.: *Familial and environmental risk factors In Parkinson's disease: a case-control study in north-east Italy*. Acta Neurol. Scand. 2002, 105, 77-82.
13. Tsuang, M.T., Stone, W.S., Faraone, S.V.: *Genes, environment and schizophrenia*. British Journal of Psychiatry, 2001, 178, 18-24.
14. Navas-Acien A., Silbergeld E.K., Pastor-Barriuso R., Guallar E.: *Arsenic exposure and prevalence of type 2 diabetes in US adults*. JAMA. 2008 Aug. 20;300(7):814-22.
15. Ma D.Q., Whitehead P.L., Menold M.M., Martin E.R., Ashley-Koch A.E., Mei H., Ritchie M.D., DeLong M.R., Abramson R.K., Wright H.H., Cuccaro ML, Hussman J.P., Gilbert J.R., Pericak-Vance M.A.: *Identification of significant association and gene-gene interaction on GABA receptor subunit genes in autism*. Am. J. Hum. Genet. 2005: 77(3):377-388.
16. Kaiser J.: *Toxicology: Tying genetics to the risk of environmental diseases*. Science, 2003, April 25, 300, 563.

Piśmiennictwo:

1. Wright A.F., Carothers, A.D., Campbell, H.: *Gene-environment interactions: The Biobank UK study*. Journal of Pharmaco-genomics, 2002, 2, 75-82.
2. Talmud, P.J.: *How to identify gene-environment interactions in a multifactorial disease: CHD as an example*. Proceedings of the Nutrition Society, 2004, 63, 5-10.
3. Rutter, M., Silberg, J.: *Gene-environment interplay in relation to emotional and behavioral disturbance*. Annual Review of Psychology, 2002, 53, 463-490.
4. Friedman A. (ed.): *Choroba Parkinsona – mechanizmy, rozpoznawanie, leczenie*. 2005, Wydawnictwo Czelej, Lublin, 57-65.
5. Kurek M.: *Czy nowa interpretacja definicji alergii zmieni sposób myślenia alergologów?* Medycyna po Dyplomie, Wydanie specjalne Alergologia, kwiecień 2007, supl. nr 02/07, 5-11.
6. Rajput A.H., Uitti R.J., Stern W.: *Geography, drinking water chemistry, pesticides and herbicides, and etiology of Parkinson's disease*. Can. J. Neurol. Sci. 1987, 14, 414-418.