

Zagrożenia środowiskowe

Geny wrażliwości środowiskowej

Japońska sekta, która dokonała przed 6 laty zamachu terrorystycznego w tokijskim metrze, nadal stara się odzyskać siły. Władze państwowe usiłują sprawować pełną kontrolę nad kultem AUM SHINRI KYO (Aum Najwyższa Prawda) – tę wiadomość podała jakiś czas temu codzienna prasa.

Wyznawcy wspomnianej sekty w 1995 r. wrzucili do tunelów metra tokijskiego pojemniki z gazem – trucizną układu nerwowego – *sarinem*. W wyniku zbrodniczego zamachu zginęło 12 osób, wiele było ciężko zatrutych i wymagało długotrwałego leczenia szpitalnego.

Sarin jest rozkładany do związku mniej toksycznego przez jeden z enzymów *paraoksonazę* (ang. *paraoxonase*). Po tym wypadku wiele uwagi poświęcono w badaniach toksykologicznych właśnie temu enzymowi. Okazało się, że występuje on kilkoma postaciami – izozymami, z różną aktywnością w stosunku do sarinu. Jedną z postaci izozymatycznych *paraoksonazy* jest 10-krotnie bardziej aktywna od innych. Szczęśliwie się złożyło, że ta bardziej aktywna postać enzymu występuje we krwi obwodowej u 25% osób populacji azjatyckich. Aktywna *paraoksonaza* występuje tylko w 10% ludzi rasy kaukaskiej (białych). Gdyby zamach terrorystyczny zdarzył się w Europie liczba ofiar śmiertelnych byłaby zapewne znacznie większa.

Opisano szczegóły związane z lokalizacją i budową genu *paraoksonazy*. Obecnie liczba genów odpowiedzialnych za produkcję enzymów istotnych w unieczynnianiu środowiskowych czynników chemicznych poszerza się; opisano kilkanaście genów z ich odmianami (które w efekcie przyczyniają się do powstawania różnie aktywnych chemicznie odmian enzymów – izozymów).

Mimo możliwych niewielkich pomyłek, w ostatnim roku XX w. dokonano zakończenia niezwykle programu naukowego – *opisu genomu człowieka*. Program ten określa w szczególności lokalizację poszczególnych genów w kolejnych chromosomach człowieka. Ktoś z uczonych powiedział dowcipnie, że stworzono receptę na stworzenie człowieka. Przed 4 laty w Narodowym Instytucie Zdrowia Środowiskowego w USA powołano dość ambitny projekt naukowy – *środowiskowy genom człowieka*.

W nadziei na znalezienie kolejnych wariantów genów „wrażliwości środowiskowej”, Instytut ten ma zamiar zbadać ok. 1 000 osób pod kątem związku między niektórymi genami a wzorami zachorowań i wrażliwości na niektóre czynniki chemiczne. Uzyskanie takich informacji może przyczynić się do zabezpieczenia zdrowia publicznego – poprzez zidentyfikowanie i specjalną ochronę osób szczególnie wrażliwych na ryzyko – taka jest opinia uczonych, którzy przystąpili do programu.

Warto w tym miejscu przytoczyć ocenę Dyrektora Centrum Ekogenetyki i Nauk o Środowisku Uniwersytetu w Cincinnati – Dana Neberta. Uważa on, że każda osoba charakte-

ryzuje się własnym wzorem receptorów leków, receptorów związków chemicznych oraz enzymów metabolizujących leki i chemikalia. Przed nami opisanie związków między rodzajami i aktywnością biologiczną licznych genów zaangażowanych w aktywowanie lub dezaktywowanie i detoksykowanie leków i związków chemicznych, którymi oddychamy, ale także które pijemy i zjadamy. Wymieniony przykład z paraoksonazą – enzymem, który rozkłada związki fosforoorganiczne (włącznie z insektydami) do postaci mniej toksycznych uzasadnia znaczenie innych genów np. metabolizujących karcinogeny – cytochrom P450 i rodzina genów NAT. U palaczy (i palaczek!) jedna z postaci genu NAT zwiększa przeszło 6-krotnie zachorowalność na raka pęcherza i sutka.

W detoksykację pewnych związków chemicznych zaangażowanych jest czasem kilka lub wiele enzymów. Narażenie na benzen może wywoływać u eksponowanych ludzi rozwój białaczki. Jednym z enzymów zaangażowanych w konwersję benzenu do postaci metabolitu wiążącego się – i uszkadzającego chromosom – jest CYP2E1. Wśród badanych ludzi aktywność tego enzymu może różnić się blisko 14-krotnie. Wydawać by się mogło, że niska aktywność CYP2E1 winna być okolicznością chroniącą przed zachorowaniem. Tak być może i jest, ale w metabolizmie benzenu zaangażowane są także i inne enzymy.

Istnieje bezpośredni dowód wskazujący na korzyści wynikające z poszukiwania genów *wrażliwości środowiskowej*. Przed 8 laty znaleziono marker genetyczny wrażliwości na beryl. Ludzie obdarzeni tym markerem (HLA-DP bet 1) zapadają na nieuleczalną chorobę płuc. Marker wrażliwości na beryl wykrywa się u ok. 30% populacji. Wśród osób, które zapadły na indukowane berylem schorzenie płuc wykryto 97% nosicieli tego markera.

Przykłady genów wrażliwości środowiskowej zamieszczono w tabeli.

Oczywiście stają się korzyści z wyników projektu *genom wrażliwości środowiskowej*. U poszczególnych osób możliwe będzie określanie dla nich wielkości ryzyka związanego z ekspozycją na czynniki ryzyka. Wydawać by się mogło, że można wówczas zapobiegać nieuchronnemu rozwojowi niektórych schorzeń, przykład z berylozą, odsuwając od pracy osoby posiadające *marker wrażliwości*.

Istnieją obawy, że mogą pojawić się przeszkody natury prawnej. Dla wielu osób wiedza o ich specyfice biologicznej, odmienności genów, wrażliwości na choroby jest ściśle chronionym dobrem osobistym. Łatwo sobie wyobrazić możliwość manipulowania np. polityką kadrową zależnie od znajomości tych właśnie danych.

Wiele uwagi poświęca się efektom terapii farmakologicznej, zależnie od metabolizmu leków, osobniczej wrażliwości na leki. Wrażliwość ta może wykazywać różnice zależnie od

PRZYKŁADY GENÓW WRAŻLIWOŚCI ŚRODOWISKOWEJ (wg Kaiser J., Science 1997)

| Enzymy charakteryzujące się polimorfizmem | Rodzaj efektu biologicznego | Ekspozycja środowiskowa | Ryzyko zmian chorobowych |
|---|-----------------------------|---|-----------------------------------|
| CYP1A1 | aktywacja | palenie tytoniu | rak płuca |
| NAT 2 | detoksykacja | palenie tytoniu | rak pęcherza moczowego, rak sutka |
| Paraoksonaza | detoksykacja | pestycydy czynniki drażniące układ nerwowy | uszkodzenie tkanki nerwowej |
| HLA-DP bet1 (marker) | reakcja immunologiczna | beryl | przewlekłe choroby płuc |
| HLA-H | czynniki pokarmowe | żelazo w diecie | hemochromatoza |

grupy etnicznej czy rasy – jak miało to miejsce w omawianym tu przypadku zatrucia sarinem. Jako przykład może posłużyć niewyjaśniony powód gorszej skuteczności leczenia pewnym lekiem (inhibitor enzymu konwertującego angiotenzynę) nadciśnienia tętniczego wśród chorych Murzynów amerykańskich i afrykańskich, w porównaniu z pacjentami – przedstawicielami rasy kaukaskiej (białymi) [1].

Wreszcie jako przykład wrażliwości pewnych populacji, pozostających w izolacji od reszty świata z przyczyn kulturowych lub geograficznych można przytoczyć Indian Pima, którzy są szczególnie podatni na zapadanie na cukrzycę niezależną od insuliny (cukrzyca typu 2) [2]. Innym przykładem są tubylcy mieszkający w Gambii, u których w wyniku polimorfizmu jednego z genów (gen NRAMPI) istnieje również niezwykle wysoka podatność na zakażenie prątkami gruźlicy [3].

I w tym przypadku pojawia się wątpliwość, czy nie za mało uwagi poświęca się stylowi życia, statusowi społecznemu i ekonomicznemu pacjenta. Wiedza o różnym działaniu niektórych leków zależnie od różnic rasowych budzi obawę czy w myśleniu klinicznym (diagnostycznym) uwaga lekarza nie będzie kierowała się na oboczne, a nie prawdziwe przyczyny choroby [4].

[1] Exner D.V. i wsp.: *NEJM* 2001; 344: 1351–1357

[2] Knowler W.C. i wsp.: *Diabetes Care* 1993, 16: 216–227

[3] Bellamy R. i wsp.: *NEJM* 1998, 338: 640–644

[4] Wood A.J.J.: *NEJM* 2001, 344: 1394–1396

prof. Krzysztof Kwarecki
dr Krystyna Zużewicz
Centralny Instytut Ochrony Pracy

XXXVI posiedzenie Międzyresortowej Komisji ds. Najwyższych Dopuszczalnych Stężeń i Natężeń Czynników Szkodliwych dla Zdrowia w Środowisku Pracy

Zmiana rozporządzenia w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy

W Dzienniku Ustaw z dnia 23 stycznia 2001 r. opublikowano rozporządzenie Ministra Pracy i Polityki Społecznej z dnia 2 stycznia 2001 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy (Dz.U. nr 4, poz. 36). W załączniku nr 1, części A rozporządzenia dodano 62 nowe substancje chemiczne oraz zmieniono wartości NDS dla 25 substancji chemicznych, w części B poszerzono wykaz o 3 pozycje nowych pyłów oraz wprowadzono zmienioną wartość dla 1 pyłu. W załączniku nr 2 wprowadzono zmiany w części A – hałas infradźwiękowy i ultradźwiękowy, B – drgania działające na organizm człowieka przez kończyny górne i drgania o ogólnym działaniu na organizm człowieka oraz E – pola i promieniowanie elektromagnetyczne z zakresu częstotliwości 0 Hz ÷ 300 GHz. Wprowadzone zmiany są efektem trzyletniej działalności Międzyresortowej Komisji ds. NDS i NDN. Rozporządzenie to pozwoliło również na dostosowanie polskich przepisów do Dy-

rektywy 2000/39/CE Komisji Europejskiej z dnia 8 czerwca 2000 r. dotyczącej ustanowienia pierwszej listy wartości granicznych ekspozycji pracowników.

Na XXXVI posiedzeniu Międzyresortowej Komisji w dniu 11 kwietnia 2001 r. rozpatrywano przygotowane przez Zespół Ekspertów ds. Czynników Chemicznych dokumentację proponowanych wartości dopuszczalnych poziomów narażenia zawodowego dla następujących substancji chemicznych: alfa-cypermetyrina, benzenotiol, bromoetan, 2,4-D – kwas (2,4-dichlorofenoksy)octowy, N-etylomorfolina, glicerol, heptan-4-on oraz dokumentację przygotowaną przez Grupę ds. Aerozoli przemysłowych dla pyłów sztucznych włókien mineralnych.

Po przedyskutowaniu uwag zgłoszonych przez uczestników posiedzenia, Międzyresortowa Komisja przyjęła wniosek, który został przedłożony Ministrowi Pracy i Polityki Społecznej w sprawie zmiany wykazu najwyższych dopuszczalnych stężeń i