

PRACE POGLĄDOWE

Angelika Pyszal¹

Tomasz Wróbel²

Andrzej Szuba¹

Ryszard Andrzejak¹

WPŁYW NARAŻENIA NA METALE, BENZEN, PESTYCYDY I TLENEK ETYLENU NA UKŁAD KRWIOTWÓRCZY

EFFECT OF METALS, BENZENE, PESTICIDES AND ETHYLENE OXIDE ON THE HAEMATOPOIETIC SYSTEM

¹ Z Kliniki Chorób Wewnętrznych, Zawodowych i Nadciśnienia Tętniczego

² Z Kliniki Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku

Akademii Medycznej we Wrocławiu

STRESZCZENIE

Układ krwiotwórczy, ze względu na intensywną proliferację komórkową, jest szczególnie wrażliwy na działanie substancji chemicznych. Toksyczny wpływ na układ krwiotwórczy wykazują: benzen, pestycydy (ditiokarbaminiany), tlenek etylenu oraz metale: rtęć, kadm, chrom, kobalt, ołów, aluminium. Ekspozycja na każdą z wymienionych substancji chemicznych może wystąpić w środowisku pracy, a z uwagi na zanieczyszczenie środowiska, narażenie na większość z nich występuje również w środowisku komunalnym. Ołów, aluminium, kadm, benzen wywołują niedokrwistość. Ekspozycja na benzen i jego metabolity skutkuje rozwinięciem zespołów mielodysplastycznych, białaczek, chłoniaków oraz aplazji szpiku. Tlenek etylenu wywołuje nowotwory układu krwiotwórczego i chłonnego, szczególnie chłoniaki nieziarnicze. Związki arsenu działają immunosupresyjnie. Rtęć i chrom wpływają na układ odpornościowy zarówno immunosupresyjnie, jak i wywołując reakcje autoimmunologiczne. Ditiokarbaminiany są podejrzewane o wywoływanie białaczki. Analiza patofizjologii poszczególnych substancji odkrywa uniwersalne mechanizmy toksyczności. Niniejsza praca omawia patomechanizm toksyczności wyżej wymienionych substancji względem układu krwiotwórczego, w aspekcie wywoływanych przez nie mutagenyzy, apoptozy, mielotoksyczności, niedokrwistości, immunomodulacji, oraz osobniczej wrażliwości. Med. Pr., 2005;56(3):249–255

Słowa kluczowe: toksyczność, mutagenyza, apoptoza, immunomodulacja, wrażliwość osobnicza

ABSTRACT

The hematopoietic system, due to intensive cells proliferation, is very sensitive to toxic substances. Many chemicals, including benzene, pesticides (dithiocarbamines), ethylene oxide and metals (mercury, cadmium, chrome, cobalt, lead, aluminum) exert their toxic effect on the hematopoietic system. Exposure to each of these substances may occur in the work place due to environmental pollution and in municipal or residential areas. Exposure to lead, aluminum, cadmium, and benzene results in the incidence of anemia. In addition, exposure to benzene and its metabolites leads to myelodysplastic syndromes, leukemia, lymphomas and bone marrow aplasia. Ethylene oxide induces neoplasm of the hematopoietic system and lymphomas, especially non-Hodgkin lymphoma. Arsenic compounds act like immunosuppressants. Mercury and chrome affect the immune system by immunosuppression and by evoking autoimmune reactions. Dithiocarbamates are suspected to induce leukemia. An analysis of the pathophysiology of individual substances reveal universal toxic mechanisms. In this paper, the authors discuss the pathomechanism of toxic effects of the aforesaid chemicals on the haematopoietic system and peripheral blood cells from the viewpoint of mutagenesis, apoptosis, myelotoxicity, anemia, immunomodulation, and individual sensitivity. Med Pr 2005;56(3):249–255

Key words: toxicity, mutagenesis, apoptosis, immunomodulation, individual sensitivity

Adres autorów: Pasteura 4, 50-367 Wrocław, e-mail: angelika_pyszal@go2.pl

Nadesłano: 11.04.2005

Zatwierdzono: 4.05.2005

© 2005, Instytut Medycyny Pracy im. prof. J. Nofera w Łodzi

WSTĘP

Układ krwiotwórczy i komórki krwi obwodowej, ze względu na intensywną proliferację komórkową, są szczególnie wrażliwe na obecność trucizn w ustroju. Toksyczny wpływ na układ krwiotwórczy wykazują: benzen, pestycydy (ditiokarbaminiany), tlenek etylenu

oraz metale: rtęć, kadm, chrom, kobalt, ołów, aluminium. Ekspozycja na każdą z wymienionych substancji chemicznych może wystąpić w środowisku pracy, a z uwagi na zanieczyszczenie środowiska, narażenie na większość z nich występuje również w środowisku ko-

munalnym. Chrom, kadm, kobalt, dostają się ściekami przemysłowymi do wody i pożywienia (1,2,3). Spalanie benzyny etylizowanej sprawia, że ołów wnika do ustroju razem z zanieczyszczonym powietrzem, wodą, żywnością (4). Benzen, tlenek etylenu oraz kadm obecne są w dymie papierosowym (5). Benzen jest w ustroju metabolizowany do licznych, równie toksycznych i mutagennych metabolitów: fenoli, katecholi, chinonów, epoksydów, oksepin, aldehydów, nitrobenzenu, nitrofenoli (6). Jeden z metabolitów – hydrochinon jest związkiem, który również naturalnie występuje w żywności (7). Aluminium jest wszechobecnym elementem pożywienia. W ziarnach zbóż, żółtym serze, ziołach, przyprawach, herbacie, występuje w największych, uważa się, że w zbyt dużych ilościach (8). Ditiokarbaminiany używane są w pestycydach, fungicydach, herbicydach, wulkanizacji. Badanie monitorujące ilość ditiokarbaminianów w polskich owocach i warzywach wykazało w ostatnich latach znaczący ich wzrost, często przekraczający najwyższe dopuszczalne poziomy (9). Obecnie kwestionuje się także pogląd, że przewlekłe narażenie na niskie stężenia rtęci, obecnej w powietrzu, wodzie, rybach, owocach morskich, ziarnach zbóż, dentystrycznym amalgamacie nie jest szkodliwe dla organizmu (2,10).

Niektóre toksyny są w organizmie mikroelementami, niezbędnymi do prawidłowego funkcjonowania ustroju. Chrom, jako kofaktor insuliny, warunkuje prawidłowy metabolizm glukozy (11). Kobalt wchodzi w skład witaminy B12 i odgrywa dużą rolę w aktywacji niektórych enzymów.

Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (International Agency for Research on Cancer, IARC) zakwalifikowała benzen, tlenek etylenu, rtęć, chrom VI, aluminium, arsen i kadm jako karcynogeny dla człowieka (grupa 1). Kobalt i ołów są prawdopodobnie karcynogenami dla człowieka (grupa 2B według IARC) (1–5,12–14).

Ekspozycja na benzen i jego metabolity skutkuje rozwinęciem zespołów mielodysplastycznych, białaczki, chłoniaków oraz aplazji szpiku (5). Tlenek etylenu wywołuje nowotwory układu krwiotwórczego i chłonnego, szczególnie chłoniaki nieziarnicze (12). Narażenie na benzen, ołów, aluminium i kadm powoduje niedokrwistość (2,4,5,13). Związki arsenu działają immunosupresyjnie (15). Rtęć wpływa na układ immunologiczny zarówno immunosupresyjnie, jak i wywołując reakcje autoimmunologiczne (16–20). Ditiokarbaminiany są podejrzewane o wywoływanie białaczki, a doniesienia o ich mielotoksyczności, immunotoksyczności/immunoprotekcji często są sprzeczne (21,22).

Działanie toksyczne jest wypadkową dawki określonej substancji oraz osobniczej wrażliwości. Wykazano wrodzoną wrażliwość na toksyczność substancji chemicznych, uzależnioną od polimorfizmu alleli genów enzymów metabolizujących. Cytochrom P450 2E1 (CYP 2E1) warunkuje reakcje utleniania, przede wszystkim w wątrobie. W przypadku benzenu, wiąże się to z powstaniem toksycznych i mutagennych metabolitów, być może nasilających jego toksyczność (23). Metabolity fenolowe benzenu są dalej aktywowane przez mieloperoksydazę (MPO) w szpiku do chinonów, przede wszystkim benzochinonu (BQ). Wykazano, że genotyp MPO-463 G/G odznacza się większą wrażliwością na mielotoksyczność benzenu. Benzochinon detoksyfikowany jest przez enzym wątrobowy NAD(P)H – oksydoreduktazę chinonową-1 (NQO1). Dysfunkcja tego enzymu wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zatrucia benzenem i wystąpieniem białaczki, szczególnie ostrej białaczki szpikowej (24). Koniugację związków chemicznych endogennych i egzogennych (m.in. benzenu, tlenku etylenu) do rozpuszczalnej formy zapewniają enzymy rodziny transferazy S-glutationowej (GSTs). Polimorfizm genów GST M1, GST T1, i GST P1, określając szybkość metabolizmu wielu substancji, warunkuje ich toksyczność (25,26).

Chociaż każdy związek chemiczny ma swój unikalny sposób działania, to jednak wiele mechanizmów jest podobnych. Analiza patofizjologii poszczególnych substancji odkrywa uniwersalne mechanizmy toksyczności. Zaburzenia układu krwiotwórczego wywoływane przez substancje chemiczne wynikają albo z bezpośredniego wiązania z makrocząsteczkami komórkowymi, albo z działania pośredniego – przez tworzenie wolnych rodników tlenowych. Wiązanie z DNA i białkami komórkowymi może skutkować mutagenezą, zmianą funkcji enzymów, receptorów, czynników regulujących proliferację, przeżycie i aktywność komórek. Wolne rodniki tlenowe mogą prowadzić do zmian mutagennych, apoptozy, nekrozy.

MUTAGENEZA I KARCINOGENEZA

Istnieją liczne przykłady bezpośredniego, kowalencyjnego wiązania substancji chemicznych z makrocząsteczkami komórkowymi, prowadzącymi do zmian genetycznych DNA. Chrom VI, benzen, jego metabolity, sole aluminium oraz tlenek etylenu łączą się z dużą reaktywnością z DNA, RNA oraz z białkami (1,6,8,12). Kadm zakłóca interakcje pomiędzy łańcuchem DNA a systemem naprawy (27). Rtęć wiąże się z mikrotubulami

cytoszkieletu komórkowego i hamuje proces transportu komórkowego oraz, podobnie jak metabolity benzenu (katechol i hydrochinon), wiąże się z kinezyną wrzeciona kariokinetycznego, co na skutek nieprawidłowej segregacji chromosomowej podczas podziału komórki powoduje aberracje chromosomalne liczbowe (28,29). Wykazano, że wiązanie benzenu, a zwłaszcza jego metabolitów z topoizomerazą II, zakłóca proces replikacji i mechanizm ten może inicjować powstanie klonów białaczkowych (6,30). Substancje chemiczne, łącząc się z DNA i/lub białkami, zmieniają konformację molekuł, a to może powodować wzajemne, patologiczne wiązanie łańcucha nukleinowego z białkami komórkowymi. Powstają wówczas tzw. DNA-protein crosslinks i następuje zakłócenie wielu fundamentalnych dla komórki procesów (replikacji, transkrypcji, translacji, naprawy DNA). DNA-protein crosslinks uważa się za wczesną zmianę w procesie karcynogenezy i wczesny biomarker ekspozycji na genotoksyny, m.in. na benzen, chrom, trójtlenek arsenu (31–33). Nawet najmniejsze zmiany strukturalne DNA mogą prowadzić do znaczących mutacji punktowych, bądź aberracji chromosomowych. Comet assay (single cell gel electrophoresis assay) pozwala wykryć zmianę strukturalną tak małą, jak tzw. DNA strand-break (przerwanie wiązania kowalencyjnego pomiędzy deoksyrybozą a kwasem fosforowym) w pojedynczej komórce. Proponuje się, by metodę Comet assay, stosowaną już od kilku lat do monitorowania zniszczeń DNA powodowanych przez toksyny, wykorzystać jako czuły test w biomonitoringu pracowników narażonych na karcynogeny (34).

Obecność wielu substancji chemicznych w organizmie wiąże się z powstaniem wysoko reaktywnych związków tlenowych (reactive oxygen species, ROS), azotowych (reactive nitrogen species, RNS) oraz wolnych rodników tlenowych. Wprowadzają one komórkę w tzw. „stres oksydacyjny” z następczą peroksydacją lipidów, białek, DNA, sygnalizatorów komórkowych. Oksydacyjny stres powoduje zmiany typu DNA-protein crosslinks, strand break, zakłóca procesy naprawcze DNA, sygnalizację komórkową, ekspresję wielu genów, a to może prowadzić do nieprawidłowego wzrostu komórki, zaburzonej proliferacji, apoptozy/nekrozy, do mutagenezy, lub, w przypadku mitochondrialnego DNA, do dysfunkcji metabolicznych (35). Stres oksydacyjny powodują: arsen, chrom, kadm, rtęć, ołów, benzen i jego metabolity (6,7,36–40). Wewnątrzkomórkowe antyoksydanty redukują ilość wolnych rodników tlenowych, powstających również fizjologicznie. Glutathion jest ważnym ogniwem obrony antyoksydacyjnej,

a stosunek zredukowanego glutationu (GSH) do utlenionego glutationu (GSSG) jest czułym wskaźnikiem stresu oksydacyjnego (15). Wykazano zdolność przystosowawczą zwiększenia ilości erytrocytarnych enzymów antyoksydacyjnych: dysmutazy ponadtlenkowej (superoxide dismutase, SOD) i peroksydazy glutationowej (glutathione peroxidase, GSPx) w odpowiedzi na obecność wolnych rodników i ROS (41). SOD i GSPx mogą być zatem biochemicznym wskaźnikiem zanieczyszczenia środowiska (42).

Komórki posiadają wiele innych antyoksydantów, najważniejsze to: metalotioneina, selen, cynk, N-acetylocysteina (NAC), metionina, cysteina, alfa-tokoferol, peroksydaza hydroksylowa, cytochrom 450 i mitochondrialny łańcuch oddechowy. Wyczerpanie antyoksydantów wiąże się z wejściem komórki na drogę apoptozy oraz z ryzykiem mutagenezy. Wykazano, że stosunkowo niższe stężenia substancji chemicznych, np. rtęci, chromu, kobaltu, powodują zmiany mutagenne DNA, natomiast wyższe stężenia prowadzą do apoptozy i do nekrozy (43,44).

APOPTOZA

Wiele toksyn środowiskowych przejawia swą hematotoksyczność skierowując komórki na szlak apoptozy. Substancje chemiczne indukują apoptozę drogą receptorową, zależną od tzw. „receptorów śmierci” obecnych na błonie komórkowej (receptory czynnika martwicy nowotworu, np. receptor CD95 z rodziny fas) oraz drogą mitochondrialną (18,45). Droga mitochondrialna jest następstwem zmniejszenia polaryzacji i zwiększenia przepuszczalności błony cytoplazmatycznej na skutek obecności wolnych rodników tlenowych i ROS. Powodują one uwalnianie składników błony mitochondrialnej, m.in. cytochromu c oraz czynnika aktywującego apoptozę- AIF (apoptosis inducing factor) do cytozolu. Cytochrom c przyłącza się do proteaz Apaf-1, Apaf-3 (apoptotic protease-activating factor), które indukują kaskadowe uczynienie innych kaspaz, m.in. kaspazy 3. Kaspazy niszczą białka enzymatyczne, strukturalne, a stan uszkodzonego DNA doprowadza do aktywacji genu p-53 i apoptozy. AIF, uwolniony z błony mitochondrialnej, jest transportowany do jądra, gdzie stymuluje kaspazoniezależną fragmentację DNA, kondensację chromatyny i apoptozę (45). Na skutek wytwarzania ROS i wolnych rodników, benzen, arsen, kadm, chrom, nikiel, rtęć, ołów i kobalt aktywują apoptozę komórek. Apoptoza jest zjawiskiem etapowym, stąd różne substancje chemiczne mogą indukować proces

przez swoje dla siebie, często liczne punkty uchwytu. Chrom, indukując powstawanie ROS, indukuje geny kinazy rodziny Src-tyrozynowej, które aktywują kaspazę-3 (46). W obecności kadmu apoptoza wywoływana pośrednio przez stres oksydacyjny, jest potęgowana przez metalotioneinę (MT). MT transportuje kadm do jądra komórkowego (tym samym zwiększa się bezpośredni wpływ kadmu na DNA), ale również blokuje czynniki transkrypcyjne, hamujące apoptozę (wiązaną z białkami zawierającymi „palce cynkowe”) (47). Trójtlenek arsenu (As_2O_3), oprócz indukowania stresu oksydacyjnego, wywiera wpływ na białka rodziny Bcl-2, które regulują proces apoptozy. Białka Bax oraz Bid nasilają, a Bcl-2 i Bcl-X(L) hamują proces apoptozy (45). As_2O_3 zwiększa ekspresję Bax, a zmniejsza ekspresję Bcl-2 i Bcl-X_L (15). Indukowanie przez daną substancję chemiczną programowanej śmierci komórek nie zawsze jest konsekwentne. Jedne komórki mogą być skierowane na drogę apoptozy, w innych proces ten zostaje zahamowany. Metabolity benzenu indukują apoptozę zależną od ROS, ale również zatrzymują apoptozę przez hamowanie kaspazy-3 (48). Dysregulacja, jak również zahamowanie apoptozy w obecności zmian genetycznych, mogą prowadzić do mutagenyzy.

MIELOTOKSYCZNOŚĆ

Zmiany molekularne wywołane przez substancje chemiczne w komórkach szpiku i we krwi obwodowej klinicznie manifestują się aplazją, mielodysplazją, powstaniem klonów białaczkowych w szpiku, a we krwi obwodowej: zmniejszeniem liczby i upośledzoną funkcją krwinek czerwonych, białych, płytek krwi oraz immunomodulacją.

W ekspozycji na benzen i jego metabolity obserwuje się zwiększoną ilość aberracji chromosomowych w leukocytach (25). Podobne zmiany, skutkujące zaburzoną funkcją hematopoezy, występują w szpiku (49). Wiązanie benzenu i jego metabolitów z DNA i białkami, zaburzona funkcja naprawy DNA, stres oksydacyjny, dysregulacja, bądź zahamowanie apoptozy, zmieniona ekspresja genów w komórkach krwiotwórczych, mogą prowadzić do powstania klonów mielodysplastycznych, białaczkowych, bądź aplazji szpiku. Wrażliwość komórek macierzystych i progenitorowych szpiku na cytotoksyczność i genotoksyczność benzenu i jego metabolitów sprawia, że proponuje się, aby rejestrowane zmiany genetyczne w komórkach szpiku traktować jako czuły test toksyczności w narażeniu na te substancje (49). Ditiokarbaminiany również zaburzają krwiotworzenie

w szpiku, a ich wpływ hamujący na hematopoezę jest zależny od obecności jonów miedzi (22).

NIEDOKRWISTOŚĆ, WPŁYW NA PŁYTKI KRWI

Niedokrwistość, wywoływana przez benzen, ołów, aluminium i kadm, ma różne patomechanizmy. Benzen wywołuje anemię aplastyczną, spowodowaną jego mielotoksycznością (5,49). Kadm uszkadza nerkowe komórki tubularne i tym samym zmniejsza syntezę erytropoetyny (EPO), która jest syntetyzowana w fibroblastach w obrębie proksymalnych cewek nerkowych (50). Badania nad wpływem kadmu, platyny, rtęci i ołowiu na produkcję EPO wykazały, że wszystkie te metale, gromadząc się w kanalikach nerkowych, uszkadzają komórki tubularne i mogą powodować niedokrwistość zależną od deficytu EPO. Jednakże, zahamowanie produkcji EPO przez rtęć następuje przy stężeniach wyższych niż inne, letalne skutki zatrucia tym metalem, a wpływ ołowiu na układ krwiotwórczy wynika głównie z zahamowania syntezy hemu i indukowania hemolizy (50). Ołów wiąże się z grupami tiolowymi enzymów kluczowych dla syntezy hemu: dehydratazą kwasu 5-aminolewulinowego i ferrohelatazą. Dehydrataza kwasu 5-aminolewulinowego jest hamowana również przez aluminium (51). Zahamowaniu syntezy hemu towarzyszy akumulacja jego substratów. Wykazano, że nagromadzenie kwasu 5-aminolewulinowego (ALA) we krwi prowadzi do powstania wolnych rodników i ROS ($O_2^{\cdot-}$, HO, ALA \cdot), odpowiadających za efekty prooksydacyjne i mutagenne aluminium i ołowiu (4,13,35,52). Wolne rodniki, indukowane również przez kadm, benzen, inne metale, powodują hemolizę wewnątrzcząsteczkową erytrocytów oraz, zniekształcając cytoszkielet błonowy krwinek czerwonych (poikilocytoza), zwiększają hemolizę wewnątrzcząsteczkową (53). Zmniejszenie stabilności błony komórkowej erytrocytów jest również wynikiem zahamowania przez ołów pirymidyno-5'-nukleotydu (P5N) z następczym nagromadzeniem nukleotydu w komórkach i hemolizą (54). Cechą laboratoryjną stresu oksydacyjnego jest także methemoglobinemia (51). Ołów, H_2O_2 oraz ROS, powodują przejście oxyhemoglobiny (oxyHb) do methemoglobiny (metHb), a ALA, będąc alfa-aminoketonem, może z łatwością reagować z hemoglobina (52). Wolna hemoglobina, tzw. czynnik Fentona, to źródło następných wolnych rodników (55). Stres oksydacyjny, oprócz erytrocytów, niszczy i upośledza funkcję również innych komórek krwi – białych krwinek, płytek krwi. Prawidłowa funkcja płytek krwi może być również zaburzona przez bezpośrednie wiązanie

nie rtęci z błoną cytoplazmatyczną płytek (do grup tiolowych Na⁺K⁺ATPazy), co upośledza działanie pompy potasowej i przyczynia się do ich agregacji (56).

IMMUNOMODULACJA

Jest coraz więcej dowodów, że substancje obecne w środowisku mają wpływ immunogeny. Ten aspekt wpływu związków chemicznych i metali na organizm człowieka jest najmniej poznany. Wynika to z faktu, że substancje chemiczne i proste metale wchodzi w złożoną sieć interakcji komórek układu odpornościowego, wydzielanych cytokin, przekaźników, aktywacji i hamowania różnych receptorów.

Wysokie stężenia rtęci w komórkach krwi powodują gwałtowny wzrost Ca²⁺ i nekrozę (57), niższe – indukują proces apoptozy drogą mitochondrialną, jako następstwo wywoływania stresu oksydacyjnego (18,39,57). Przy niskich, niecytotoksycznych, stężeniach rtęć wywołuje mutacje DNA oraz wpływa na wiele sygnalizacyjnych ścieżek komórkowych, z jednej strony wywołuje immunosupresję, z drugiej prowadzi do reakcji autoimmunologicznych. Rodzaj chemicznej struktury rtęci decyduje o powinowactwie do różnych kompartmentów komórki i w rezultacie o specyfice wywoływanych zaburzeń. Metylowa rtęć (MeHgCl) z łatwością przechodzi przez błonę cytoplazmatyczną i łączy się z molekułami wewnątrzkomórkowymi, podczas gdy wolna rtęć i chlorek rtęci (Hg²⁺, HgCl₂), trudniej przechodzące przez błonę, wiążą się raczej z grupami sulfhydryłowymi białek na powierzchni komórki (16).

Immunosupresja, wynikająca z narażenia na rtęć, dotyczy limfocytów B i T (zmniejszona synteza cytokin, immunoglobulin, zmieniony stosunek limfocytów CD4/CD8, nieprawidłowa sygnalizacja komórkowa) (16), leukocytów wielojądrowych (zmniejszona chemotaksja), monocytów – makrofagów (zmniejszenie syntezy interferonu alfa i innych zapalnych cytokin), oraz komórek NK (17,58).

Reakcje autoimmunologiczne mogą być skutkiem wiązania rtęci z receptorami na komórce i zaburzonej w ten sposób normalnej ich aktywacji (16). Przez wpływ na receptor kinazy tyrozynowej rtęć zmniejsza wrażliwość limfocytów B na stymulację antygenową. Prowadzi to do upośledzenia funkcji dojrzałych limfocytów B i zwiększonego ryzyka ekspansji klonów autoreaktywnych (16). Związanie rtęci z receptorem CD95 na limfocytach T, hamując łączenie agonistów z receptorem, zakłóca formowanie kompleksu indukującego apoptozę (death inducing signaling complex, DISC)

(18). Wykazano również, że indukowanie apoptozy w limfocytach T drogą mitochondrialną zależy od stanu ich metabolicznej aktywności. Aktywowane limfocyty są mniej wrażliwe na działanie rtęci niż spoczynkowe, co prawdopodobnie zależy od różnicy w aktywności białka bcl-2, hamującego apoptozę w komórkach aktywowanych (19). Nieprawidłowe tworzenie DISC i dysregulacja apoptozy mogą być biochemicznymi mechanizmami tłumaczącymi gromadzenie autoreaktywnych limfocytów T. Rteć hamuje także spontaniczną apoptozę wielojądrowych neutrofilów, mogąc tym samym doprowadzić do ich akumulacji, z następczą autoagresją, alergią, stanami zapalnymi (20).

Rteć i ditiokarbaminiany mają wpływ na czynnik transkrypcyjny NF-kappaB (nuclear factor kappa B), którego aktywację wiąże się z ekspresją wielu genów, szczególnie tych, które odgrywają rolę w immunogenności i reakcjach zapalnych. Zahamowanie czynnika NF-kappaB w makrofagach przez rtęć prowadzi do zmniejszonej syntezy tlenku azotu (NO), ważnego regulatora odpowiedzi immunologicznej (58). Ditiokarbaminiany hamują NF-kappaB w limfocytach T i monocytach, jednak mechanizm molekularny i jego rzeczywiste znaczenie są ciągle niewyjaśnione (21,22). Niewyjaśniony jest także molekularny mechanizm immunosupresji powodowanej przez związki arsenu (15). Być może kluczowa jest tu indukcja ROS – z jednej strony prowadząca do apoptozy, również komórek nowotworowych (As₂O₃ stosowany w chemioterapii nowotworów), z drugiej, do mutagenyzy.

Analiza różnorodnych mechanizmów hematotoksyczności przedstawionych związków chemicznych uświadamia, że działanie różnych substancji obecnych w środowisku może się sumować. Nakładające się na siebie oddziaływania wielu trucizn mogą zagrażać zdrowiu, nawet w stężeniach dalekich od toksycznych dla poszczególnych substancji chemicznych.

PIŚMIENNICTWO

1. Chromium, Nickel and Welding. Monographs. International Agency for Research Cancer, Lyon 1997
2. Beryllium, Cadmium, Mercury and Exposures in the Glass Manufacturing Industry. Monographs. International Agency for Research Cancer, Lyon 1997
3. Cobalt and cobalt compounds. Monographs. International Agency for Research Cancer, Lyon 1991
4. Lead and lead compounds. Monographs. International Agency for Research Cancer, Lyon 1987;Supl. 17
5. Benzene. Monographs. International Agency for Research Cancer, Lyon 1982
6. Golding B.T., Watson W.P.: Possible mechanisms of carcinogenesis after exposure to benzene. IARC Sci. Publ., 1999;(150):75–88

7. do Ceu Silva M., Gaspar J., Duarte Silva I., Leao D., Rueff J.: Mechanisms of induction of chromosomal aberrations by hydroquinone in V79 cells. *Mutagenesis*, 2003;18(6):491–496
8. Ochmański W., Barabasz W.: Aluminum – occurrence and toxicity for organisms. *Przegl. Lek.*, 2000;57(11):665–668
9. Góralczyk K., Ludwicki J.K., Czaja K., Struciński P.: Monitoring of pesticides residues in food in Poland. *Rocz. Państw. Zakł. Hig.* 1998;49(3): 31–39
10. Wataha J.C., Lockwood P.E., Schedle A., Noda M., Bouillaguet S.: Ag, Cu, Hg and Ni ions alter the metabolism of human monocytes during extended low-dose exposures. *J. Oral Rehabil.*, 2002;29(2):133–139
11. Bagchi D., Stohs S.J., Downs B.W., Bagchi M., Preuss H.G.: Cytotoxicity and oxidative mechanisms of different forms of chromium. *Toxicology*, 2002;180(1): 5–22
12. Ethylene oxide. Monographs. International Agency for Research Cancer, Lyon 1994.
13. Aluminium production. Monographs. International Agency for Research Cancer, Lyon 1987;Supl. 7
14. Arsenic and arsenic compounds. Monographs. International Agency for Research Cancer, Lyon 1987;Supl. 7
15. Gupta S., Yel L., Kim D., Kim C., Chiplunkar S., Gollapudi S.: Arsenic trioxide induces apoptosis in peripheral blood T lymphocyte subsets by inducing oxidative stress: a role of Bcl-2. *Mol. Cancer Ther.*, 2003;2(8):711–719
16. McCabe M.J. Jr, Santini R.P., Rosenspire A.J.: Low and nontoxic levels of ionic mercury interfere with the regulation of cell growth in the WEHI-231 B-cell lymphoma. *Toxicol. Sci.*, 2000;56(2):255–261
17. Vimercati L., Santarelli L., Pesola G., Drago I., Lasorsa G., Valentino M. i wsp.: Monocyte-macrophage system and polymorphonuclear leukocytes in workers exposed to low levels of metallic mercury. *Sci. Total Environ.*, 2001;270(1–3):157–163
18. McCabe M.J. Jr, Whitekus M.J., Hyun J., Eckles K.G., McCollum G., Rosenspire A.J.: Inorganic mercury attenuates CD95-mediated apoptosis by interfering with formation of the death inducing signaling complex. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 2003;190(2):146–156
19. Close A.H., Guo T.L., Shenker B.J.: Activated human T lymphocytes exhibit reduced susceptibility to methylmercury chloride-induced apoptosis. *Toxicol. Sci.*, 1999;49(1):68–77
20. Moisan E., Arbour S., Nguyen N., Hebert M.J., Girard D., Bernier J. i wsp.: Prolongation of human neutrophil survival by low-level mercury via inhibition of spontaneous apoptosis. *J. Toxicol. Environ. Health*, 2002;65(2):183–203
21. Irons R.D., Pyatt D.W.: Dithiocarbamates as potential confounders in butadiene epidemiology. *Carcinogenesis*, 1998;19(4):539–542
22. Pyatt D.W., Yang Y., Le A., Stillman W.S., Irons R.D.: Dithiocarbamates inhibit hematopoiesis via copper-dependent mechanism. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2000;274:513–518
23. Kenyon E.M., Kraichely R.E., Hudson K.T., Medinsky M.A.: Differences in rates of benzene metabolism correlate with observed genotoxicity. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 1996;136(1):49–56
24. Bauer A.K., Faiola B., Abernethy D.J., Marchan R., Pluta L.J., Wong V.A. i wsp.: Genetic susceptibility to benzene-induced toxicity: role of NADPH: quinone oxidoreductase-1. *Cancer Res.*, 2003;63(5):929–935
25. Kim S.Y., Choi J.K., Cho Y.H., Chung E.J., Paek D., Chung H.W.: Chromosomal aberrations in workers exposed to low levels of benzene: association with genetic polymorphisms. *Pharmacogenetics*, 2004;14(7):453–463
26. Silva Mdo C., Gaspar J., Duarte Silva I., Faber A., Rueff J.: GST-M1, GSTT1, and GSTP1 genotypes and the genotoxicity of hydroquinone in human lymphocytes. *Environ. Mol. Mutagen.*, 2004;43(4):258–264
27. Hartmann M., Hartwig A.: Disturbance of DNA damage recognition after UV-irradiation by nickel(II) and cadmium(II) in mammalian cells. *Carcinogenesis*, 1998;19:617–621
28. Bonacker D., Stoiber T., Wang M., Bohm K.J., Prots I., Unger E. i wsp.: Genotoxicity of inorganic mercury salts based on disturbed microtubule function. *Arch. Toxicol.*, 2004;78(10):575–583
29. Robertson M.L., Eastmond D.A., Smith M.T.: Two benzene metabolites, catechol and hydroquinone, produce a synergistic induction of micronuclei and toxicity in cultured human lymphocytes. *Mutat. Res.*, 1991;249(1):201–209.
30. Lindsey R.H. Jr, Bromberg K.D., Felix C.A., Osheroff N.: 1,4-Benzoquinone is a topoisomerase II poison. *Biochemistry*, 2004;43(23):7563–7574
31. Amin R.P., Witz G.: DNA-protein crosslink and DNA strand break formation in HL-60 cells treated with trans,trans-muconaldehyde, hydroquinone and their mixtures. *Int. J. Toxicol.*, 2001;20(2):69–80
32. Medeiros M.G., Rodrigues A.S., Batoreu M.C., Laires A., Rueff J., Zhitkovich A.: Elevated levels of DNA-protein crosslinks and micronuclei in peripheral lymphocytes of tannery workers exposed to trivalent chromium. *Mutagenesis*, 2003;18(1):19–24
33. Ramírez P., Del Razo L.M., Gutierrez-Ruiz M.C., Gonsebatt M.E.: Arsenite induces DNA-protein crosslinks and cytokeratin expression in the WRL-68 human hepatic cell line. *Carcinogenesis*, 2000;21(4):701–706
34. Fairbairn D.W., Olive P.L., O'Neill K.L.: The comet assay: a comprehensive review. *Mutat. Res.*, 1995;339(1):37–59
35. Ercal N., Gurer-Orhan H., Aykin-Burns N.: Toxic metals and oxidative stress part I: mechanisms involved in metal-induced oxidative damage. *Curr. Top. Med. Chem.*, 2001;1(6):529–539
36. Woo S.H., Park I.C., Park M.J., Lee H.C., Lee S.J., Chun Y.J. i wsp.: Arsenic trioxide induces apoptosis through a reactive oxygen species-dependent pathway and loss of mitochondrial membrane potential in HeLa cells. *Int. J. Oncol.*, 2002;21(1):57–63
37. Bagchi D., Stohs S.J., Downs B.W., Bagchi M., Preuss H.G.: Cytotoxicity and oxidative mechanisms of different forms of chromium. *Toxicology*, 2002;180(1):5–22
38. Stohs S.J., Bagchi D., Hassoun E., Bagchi M.: Oxidative mechanisms in the toxicity of chromium and cadmium ions. *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.*, 2001;20(2):77–88
39. InSug O., Datar S., Koch C.J., Shapiro I.M., Shenker B.J.: Mercuric compounds inhibit human monocyte function by inducing apoptosis: evidence for formation of reactive oxygen species, development of mitochondrial membrane permeability transition and loss of reductive reserve. *Toxicology*, 1997;124(3):211–224

40. Costa C.A., Trivelato G.C., Pinto A.M., Bechara E.J.: Correlation between plasma 5-aminolevulinic acid concentrations and indicators of oxidative stress in lead-exposed workers. *Clin. Chem.*, 1997;43(7):1196–1202
41. Monteiro H.P., Abdalla D.S., Arcuri A.S., Bechara E.J.: Oxygen toxicity related to exposure to lead. *Clin. Chem.* 1985;31:1673–1676
42. Medeiros M.H., Bechara E.J., Naoum P.C., Mourao C.A.: Oxygen toxicity and hemoglobinemia in subjects from a highly polluted town. *Arch. Environ. Health*, 1983;38 (1):11–16
43. Ben-Ozer E.Y., Rosenspire A.J., McCabe M.J. Jr, Worth R.G., Kindzelskii A.L., Warra N.S. i wsp.: Mercuric chloride damages cellular DNA by a non-apoptotic mechanism. *Mutat. Res.*, 2000;470(1):19–27
44. Catelas I., Petit A., Zukor D.J., Antoniou J., Huk O.L.: TNF- α secretion and macrophage mortality induced by cobalt and chromium ions in vitro-qualitative analysis of apoptosis. *Biomaterials*, 2003;24(3):383–391
45. Robertson J.D., Orrenius S.: Role of mitochondria in toxic cell death. *Toxicology*, 2002;181-182:491–496
46. Balamurugan K., Rajaram R., Ramasami T.: Caspase-3: its potential involvement in Cr(III)-induced apoptosis of lymphocytes. *Mol. Cell. Biochem.*, 2004;259(1–2):43–51
47. Hamada T., Tanimoto A., Sasaguri Y.: Apoptosis induced by cadmium. *Apoptosis*, 1997;2(4):359–367
48. Ibuki Y., Goto R.: Dysregulation of apoptosis by benzene metabolites and their relationships with carcinogenesis. *Biochim. Biophys. Acta*, 2004;1690(1):11–21
49. Faiola B., Fuller E.S., Wong V.A., Pluta L., Abernethy D.J., Rose J. i wsp.: Exposure of hematopoietic stem cells to benzene or 1,4-benzoquinone induces gender-specific gene expression. *Stem Cells*, 2004;22(5):750–758
50. Horiguchi H., Kayama F., Oguma E., Willmore W.G., Hradecky P., Bunn H.F.: Cadmium and platinum suppression of erythropoietin production in cell culture: clinical implications. *Blood*, 2000;96(12):3743–3747
51. Schroeder T.M., Caspers M.L.: Kinetics of aluminum-induced inhibition of delta-aminolevulinic acid dehydratase *in vitro*. *Biochem. Pharmacol.*, 1996;52(6):927–931
52. Hermes-Lima M., Pereira B., Bechara E.J.: Are free radicals involved in lead poisoning? *Xenobiotica*, 1991;21(8):1085–1090
53. Vittori D., Garbossa G., Lafourcade C., Perez G., Nesse A.: Human erythroid cells are affected by aluminium. Alteration of membrane band 3 protein. *Biochim. Biophys. Acta*, 2002;1558(2):142–150
54. Kim Y., Lee H., Lee C.R., Park D.U., Yang J.S., Park I.J. i wsp.: Evaluation of lead exposure in workers at secondary lead smelters in South Korea: with focus on activity of erythrocyte pyrimidine 5'-nucleotidase (P5N). *Sci. Total Environ.*, 2002;286(1–3):181–189
55. Sadrzadeh .SM., Graf E., Panter S.S., Hallaway P.E., Eaton J.W.: Hemoglobin. A biologic fenton reagent. *J. Biol. Chem.*, 1984;259(23):14354–14356
56. Kumar S.V., Maitra S., Bhattacharya S.: *In vitro* binding of inorganic mercury to the plasma membrane of rat platelet affects Na⁺-K⁺-ATPase activity and platelet aggregation. *Biometals*, 2002;15(1):51–57
57. Kuo T.C., Lin-Shiau S.Y.: Early acute necrosis and delayed apoptosis induced by methyl mercury in murine peritoneal neutrophils. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.*, 2004;94(6):274–281
58. Kim S.H., Johnson V.J., Sharma R.P.: Mercury inhibits nitric oxide production but activates proinflammatory cytokine expression in murine macrophage: differential modulation of NF-kappaB and p38 MAPK signaling pathways. *Nitric Oxide*, 2002;7(1):67–74