

## Zdrowotne skutki zanieczyszczenia środowiska arsenem

### Health effects of arsenic environmental pollution

Anna Skoczyńska<sup>1 (a, b, d, f)</sup>, Anna Wojakowska<sup>1 (a, d)</sup>, Barbara Turczyn<sup>1 (a, d)</sup>,  
Joanna Banaś<sup>2 (c, d)</sup>, Bartosz Ścieszka<sup>2 (c, d)</sup>, Piotr Banaś<sup>2 (c, d)</sup>, Marta Skoczyńska<sup>3 (a, d, e)</sup>

<sup>1</sup> Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Zawodowych i Nadciśnienia Tętniczego, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

<sup>2</sup> Miedziowe Centrum Zdrowia S.A., Lubin

<sup>3</sup> Katedra i Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

<sup>(a)</sup> koncepcja

<sup>(b)</sup> nadzór nad pisaniem pracy

<sup>(c)</sup> zebranie i przegląd danych literaturowych

<sup>(d)</sup> opracowanie tekstu i piśmiennictwa

<sup>(e)</sup> tłumaczenie streszczenia

<sup>(f)</sup> sprawdzenie merytoryczne

#### STRESZCZENIE

**Wprowadzenie:** Stężenia arsenu w atmosferze są stonkowo niskie, a udział drogi inhalacyjnej w całkowitej ekspozycji na arsen nie przekracza kilku procent. W skali globalnej podwyższone stężenia arsenu w powietrzu są rejestrowane w pobliżu antropogenicznych źródeł emisji, głównie hut miedzi. Większość przeprowadzanych tam badań dotyczy ekspozycji zawodowej, a nie pozazawodowej.

Celem opracowania jest przedstawienie zdrowotnych skutków zawodowego i pozazawodowego narażenia na arsen.

**Materiał i metody:** Korzystano z wybranych pozycji z bazy *Pub-Med* wyszukiwanych według słów kluczowych *arsen-powietrze-toksyczne/rakotwórcze działanie arsenu* i kombinacji tych słów.

**Wyniki:** W latach 1977–2015 opublikowano wyniki 54 badań epidemiologicznych dotyczących wpływu arsenu na zdrowie populacji. Tylko w czterech z nich oceniano skutki inhalacji związków arsenu z podaniem wartości stężeń arsenu w powietrzu (0,5–21,6 mg/m<sup>3</sup>) i opisano zmiany, głównie w układzie oddechowym i układzie krążenia, u pracowników hut miedzi. Wykazano w nich zwiększoną śmiertelność z powodu raka płuc, chorób układu krążenia, nowotworów hematologicznych i marskości wątroby w porównaniu do populacji pracowników nienarażonych zawodowo na arsen. Ekspozycja środowiskowa na arsen pochodzący z powietrza (0,4–30 ng/m<sup>3</sup>) powoduje, że dawka 40–90 nanogramów arsenu dziennie jest wchłaniana przez człowieka drogą układu oddechowego.

Na terenach czystych od zanieczyszczeń dawka ta wynosi 50 ng lub mniej. Skutkiem działania arsenu nawet w tych dawkach mogą być zmiany zapalne w układzie oddechowym, a także duszność i perforacja przegrody nosa. Odrębnym zagadnieniem jest rakotwórcze działanie arsenu.

**Wnioski:** W populacjach narażonych na działanie arsenu emitowanego do środowiska przez przemysł miedziowy należy monitorować toksyczne i rakotwórcze skutki działania arsenu.

**Słowa kluczowe:** arsen, droga inhalacyjna, toksyczność/rakotwórczość arsenu

#### ABSTRACT

**Introduction.** Arsenic air concentrations are relatively low and inhalation route plays only a minor role in the total exposure. On a global scale, elevated arsenic air concentrations are registered in proximity to anthropogenic emission sources, mainly copper mines. The majority of studies concern occupational exposure but not other types of exposure.

**Aim:** The purpose of this study is to present health effects of occupational and non-occupational exposure to arsenic.

**Material and methods.** A *Pub-Med* database search has been performed, using keywords such as *arsenic-air-toxicity/carcinogenicity*, and their combinations.

**Results:** In the years 1977–2015, 54 epidemiologic

studies concerning arsenic effects on population health were published. Only in four of them were arsenic air concentrations (0.5–21.6 mg/m<sup>3</sup>) presented together with arsenic inhalation effects, mainly respiratory and cardiovascular changes in copper mines workers. An increased mortality due to lung cancer, cardiovascular diseases, hematologic cancers, and liver cirrhosis in comparison to workers not occupationally exposed to arsenic was shown. Environmental exposure to arsenic contained in air (at 0.4–30 ng/m<sup>3</sup> concentrations) equals about 40–90 ng of arsenic inhaled daily by exposed humans. In areas

free from pollution, the inhaled dose may be 50 ng and less. Exposure to arsenic even at such low doses may result in inflammation of the respiratory tract, dyspnea, and nasal septum perforation. Another issue is arsenic carcinogenicity.

**Conclusions.** In populations exposed to arsenic emitted by copper industry, toxic and carcinogenic arsenic effects should be monitored.

**Keywords:** arsenic, inhalation route, toxicity, carcinogenicity

## WPROWADZENIE

Amerykańska Agencja Ochrony Środowiska (Environmental Protection Agency; EPA) już w 1980 roku uznała arsen za niebezpieczny czynnik wśród zanieczyszczeń powietrza. Podstawą były wyniki badań wskazujące na dwa zagrożenia dla zdrowia populacji. Pierwszym było duże prawdopodobieństwo, że ekspozycja na nieorganiczny arsen zawarty w powietrzu powoduje raka u ludzi. Drugim był fakt, że w środowisku występują stacjonarne źródła przemysłowe emitujące do powietrza istotne ilości nieorganicznego arsenu.

Od 1980 roku w USA realizowane są jako priorytetowe badania możliwości ekonomicznych i technicznych poprawy kontroli emisji, wprowadzania standardów, oceny stopnia i lokalizacji źródeł ekspozycji [1]. Najważniejszym antropogenicznym źródłem arsenu w powietrzu, odpowiedzialnym za 50% emisji, są huty miedzi. Głównymi zanieczyszczeniami wydostającymi się do atmosfery podczas otrzymywania miedzi jest dwutlenek siarki i pył zawieszony. Ilość dwutlenku siarki zależy od charakterystyki rudy, która poza miedzią zawiera także ołów, cynk, nikiel i inne metale. Emisje cząstek zawartych w pyłe zawieszonym mogą wahać się od 0,1 kg do 20 kg na tonę miedzi. Tak duże emisje występują podczas zalewania form odlewniczych ciekłym metalem oraz ładowania kadzi przewożących stopione materiały. Dodatkowe emisje pyłowe występują podczas obróbki materiałów oraz transportu rud i koncentratów [2].

## TOKSOKINETYKA ARSENU

Arsen obecny w powietrzu jest zwykle w postaci trójtlenku arsenu. Ponad 23% cząstek w próbkach powietrza zanieczyszczonego przez źródła przemysłowe ma średnicę większą niż 5,5 μm. Analizy ar-

senu w powietrzu zawierającym lotne popioły z węglowych elektrowni wykazały, że 76% arsenu można odzyskać z cząstek o średnicy mniejszej niż 7,3 μm. U chorych na raka płuc narażonych na arsen obecny w dymie papierosowym, depozycja arsenu w płucach wynosiła 40%, natomiast absorpcja 75–85%. U hutników narażonych na pyły trójtlenku arsenu ilość arsenu wydalanego z moczem wynosiła około 40–60% szacowanej dawki wziewnej [3]. Wyniki badań *post mortem* emerytowanych pracowników huty metali wykazały, że poziom arsenu w płucach był osiem razy większy niż w grupie kontrolnej [4].

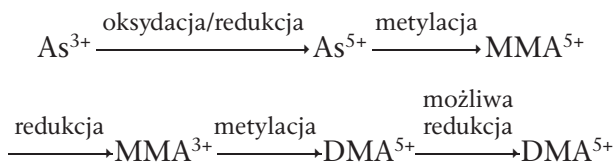
Do czynników wpływających na stopień wchłaniania arsenu w płucach należy postać chemiczna, wielkość cząstek i rozpuszczalność związków arsenu. Cząstki o średnicy większej niż 10 mikrometrów są deponowane głównie w nosogardzieli, cząstki o średnicy od 5 do 10 μm osadzają się w drogach oddechowych oczyszczanych przez nabłonek migawkowy, a cząstki o średnicy mniejszej niż 2 μm przedostają się do pęcherzyków płucnych. Wchłonięty w płucach arsen jest transportowany głównie przez krew, z której jest szybko eliminowany do moczu. Stężenie arsenu we krwi pepowinowej jest zbliżone do stężeń we krwi rodzących matek, co wskazuje na jego przezłożyskowy transfer [5]. Informacje na temat tkankowej dystrybucji arsenu są dostępne głównie na podstawie danych z autopsji. Mięśnie, kości, nerki i płuca zawierają największe bezwzględne ilości arsenu. Arsen w dużych stężeniach występuje także w skórze, paznokciach i włosach. W narządach wewnętrznych, kośćcu, skórze i we krwi, stężenia arsenu trójwartościowego są 2–25 razy większe niż pięciwartościowego [6].

Po ekspozycji na arsen nieorganiczny jego znaczące ilości są wydalane z moczem. W przypadku osób narażonych na arsen pozazawodowo, stężenie arsenu w moczu wynosi zwykle mniej niż 10 μg/g kreatyniny. Z kolei w przypadku ekspozycji zawodowej stwierdzono istotną korelację pomiędzy eks-

pozycją na trójtlenek arsenu w zakresie stężeń od 6–502  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  i zawartością metabolitów nieorganicznego arsenu w moczu pobranym natychmiast po zmianie, albo tuż przed następną zmianą. Przy stężeniu arsenu w powietrzu wynoszącym 50  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ , średnie stężenie arsenu w moczu wynosiło 55  $\mu\text{g}/\text{g}$  kreatyniny [7].

## METABOLIZM ARSENU

Metabolizm arsenu jest związany głównie z reakcjami utleniania i redukcji, powodującymi interkonwersję trój- i pięciowartościowego arsenu oraz metylację  $\text{As}^{\text{III}}$ . Nieorganiczny arsen (In-As) występuje w dwóch postaciach związków utlenionych: arseninów ( $\text{As}^{\text{III}}$ ) i arsenianów ( $\text{As}^{\text{V}}$ ).



Wartościowość ma wpływ na profil toksykologiczny. Arseniny są bardziej toksyczne niż arseniany, ponieważ są bardziej reaktywne chemicznie (wiążą się z grupami –SH i –OH enzymów interferując z procesami metabolicznymi) i łatwiej penetrują do komórek [8–9]. Nieorganiczny arsen trójwartościowy jest utleniany *in vivo* u zwierząt i ludzi. Przeciwną reakcją redukcji arsenianów do arseninów wykazano u myszy i królików. Zarówno arseniny, jak i arseniany po redukcji do arseninów, są metylowane w wątrobie. Obie formy metylowane; monometyloarsenian (MMA) i dimetyloarsenian (DMA), uważane są za mniej toksyczne, słabiej wiążą się z tkankami i szybciej eliminują niż postaci niemetylowane.

Istnieją duże różnice wewnątrzgatunkowe w wydalaniu różnych metabolitów arsenu. W populacjach narażonych na działanie arsenu nieorganicznego wydalane są znaczne ilości MMA. Z drugiej strony, średnio 20–25% In-AS pozostaje jako niemetylowany, niezależnie od poziomu narażenia. Zakładając, że metylowanie jest mechanizmem detoksykacji nieorganicznego arsenu, sugeruje się, że gdy pobór arsenu przekroczy pewną wartość, mechanizm metylacji staje się nasycony, i mimo wzrostu stopnia ekspozycji następuje spadek jego wydajności. Jednakże analiza wydalania In-As, MMA oraz DMA w moczu różnych grup ludzi, nienarażonych, narażonych zawodowo i wolontariuszy, nie potwierdza tej hipotezy [10].

Wspólnym mechanizmem patologicznych zmian indukowanych przez arsen jest uszkodzenie oksydacyjne generowane przez wolne rodniki tlenowe. Ponadto arsen indukuje morfologiczne zmiany w integralności mitochondriów. Kaskadowe mechanizmy powstawania wolnych rodników pochodzących od rodnika ponadtlennowego, w połączeniu ze środkami zubożającymi w glutation, zwiększają wrażliwość komórek na toksyczność arsenu. Arsen zwiększa wytwarzanie ROS/RNS, w tym rodników peroksydowych, rodnika ponadtlennowego, tlenu singletowego, rodnika hydroksylogowego, nadtlenu wodoru, rodnika dimetyloarsenowego i peroksydimetyloarsenowego. Powoduje tworzenie utlenionych lipidów, które z kolei wytwarzają cząsteczki bioaktywne (ROS, nadtlenuki i izoprostany), których głównymi produktami końcowymi są maldonodialdehyd (MDA) i 4-hydrokso-nonenal (HNE) [11]. Kolejnym torem toksycznego działania arsenu jest hamowanie aktywności enzymów zawierających grupę –SH i –OH w komórkach, w tym enzymów niezbędnych do prawidłowej przemiany materii. Na początkowym etapie zatrucia hamowaniu ulegają dehydrogenaza pirogronianowa i -ketoglutarowa, co prowadzi do gromadzenia się pirogronianu i mleczańu wpływających na pracę mózgu, znaczących zaburzeń neurologicznych, a nawet zgonu.

## BIOMARKERY EKSPOZYCJI

Do biomarkerów ekspozycji na arsen należy stężenie arsenu we włosach, paznokciach, moczu i we krwi. Spektrometria absorpcji atomowej jest metodą z wyboru w celu monitorowania biologicznej ekspozycji na nieorganiczny arsen, ponieważ pozwala na jednoczesne oznaczanie In-As, MMA i DMA. Ponadto eliminuje ewentualny wpływ pochodnych organicznych arsenu, takich jak arsenobetainy pochodzenia pokarmowego.

Nie określono, jak dotąd, specyficznych markerów do monitorowania subklinicznych następstw działania nieorganicznego arsenu. Nie ma także ustalonych wskaźników prognostycznych, ani służących monitorowaniu efektów leczenia [12–13]. Badania przeprowadzone przez Banerjee i wsp. [14] wykazały, że przewlekłe narażenie na arsen prowadzi do wzrostu aktywności katalazy i mieloperoksydazy w surowicy, a wzrost ten koreluje z indukacją uszkodzeń genetycznych. Autorzy sugerują, że poziom tych enzymów w surowicy może służyć jako biomarker wczesnych zmian chorobowych, pojawiający się znacznie wcześniej, niż klasyczne objawy dermatologiczne lub arsenikoza.

## KLINICZNE SKUTKI NARAŻENIA NA ARSEN

Kliniczne skutki narażenia na arsen zależą od dawki przyjętego arsenu, drogi wnikięcia do organizmu, biodostępności i postaci arsenu (w związkach nieorganicznych lub organicznych; związki trój- i pięciowartościowego arsenu są bardziej toksyczne niż formy metylowane) i metabolizmu wewnątrz-ustrojowego. Zależą także od czynników zakłócających, takich jak niedobory pokarmowe, małe spożycie selenu, palenie tytoniu i czynniki genetyczne, z których wszystkie mają wpływ na częstość występowania arsenikozy [15–17]. Grupami zwiększonego ryzyka działań toksycznych arsenu są kobiety ciężarne, niemowlęta i małe dzieci, osoby starsze oraz osoby ze zmniejszoną odpornością [18–19].

Arsen może działać toksycznie na organizm człowieka w sposób ostry i przewlekły. Wpływa na układ oddechowy, przewód pokarmowy, skórę, układ krążenia, układ nerwowy, krwiotwórczy i rozrodczy. Wykazano także jego działanie rakotwórcze.

## ZATRUCIE OSTRE ARSENIEM

Pojedyncze dawki arsenu nieorganicznego mogą być wysoce toksyczne zarówno w wyniku spożycia, jak i inhalacji. Skutki ostrego zatrucia inhalacyjnego arsenem zawartym w pyłach początkowo wynikają z działania drażniącego na drogi oddechowe, spojówki i skórę. Kolejne etapy to zapalenie oskrzeli, nieżyt nosa oraz krtani, z potencjalnym krwawieniem do tchawicy i oskrzeli. Mogą pojawić się objawy ze strony przewodu pokarmowego, takie jak nudności, wymioty, biegunka czy bóle brzucha. Poważnym powikłaniem neurologicznym jest ostra encefalopatia. Do zgonu dochodzi w następstwie niewydolności wielonarządowej [11, 20].

## SKUTKI ZDROWOTNE PRZEWLEKŁEJ EKSPOZYCJI NA ARSEN

Przewlekłe narażenie na nieorganiczny arsen zostało obszernie przebadane w rejonach świata o naturalnie wysokim poziomie arsenu. Przewlekła ekspozycja może prowadzić do szerokiego zakresu objawów podmiotowych i przedmiotowych, w tym wielu niespecyficznych. Zmiany skórne typu hiperkeratozy dłoni i stóp oraz przebarwienia (przerywane obszarami odbarwień) są uważane za najbardziej czułe wskaźniki przewlekłej ekspozycji na arsen w dużych stężeniach. Charakterystyczne jest także

pojawienie się pojedynczych lub mnogich poprzecznych białych linii na paznokciach i zmiany pigmentacji skóry. Zmiany skórne typowe dla przewlekłego zatrucia arsenem mogą wystąpić po upływie tygodni od pierwszej ekspozycji. Inne zmiany obejmujące zaburzenia na poziomie naczyń obwodowych to zmiany typu *black foot disease* (choroby czarnych stop), objaw Reynauda, działanie sercowo-naczyniowe (akceleracja miażdżycy i nadciśnienia tętniczego), podrażnienie przewodu pokarmowego, obwodowa neuropatia oraz neurobehawioralne skutki u dzieci. Przewlekłe wdychanie nieorganicznego arsenu jest skojarzone z podrażnieniem górnych dróg oddechowych, zmianami w błonie śluzowej nosa (w ciężkich przypadkach perforacją przegrody nosa) i zmianami w płucach. Związki arsenu działają drażniąco i alergizująco na oczy; ekspozycja może prowadzić do przewlekłych alergicznych zapaleń kontaktowych spojówek. Arsen działając przewlekłe może powodować zaburzenia funkcji wątroby i nerek [11].

Toksyczne właściwości wykazuje również trójtlenek arsenu ( $As_2O_3$ ; arsenik), którego toksyczność w prawidłowych komórkach wynika ze zdolności do reagowania z grupami sulfhydryłowymi białek. Prowadzi to do zaburzeń w procesach utleniania i cyklu Krebsa. Arsenik generuje także powstawanie nadtlenku wodoru i hamuje reduktazę glutationową, doprowadzając do obniżenia w komórce stężenia glutationu. Biologiczne działanie  $As_2O_3$  jest zależne od dawki i czasu ekspozycji. Jako bezpieczną dawkę trójtlenku arsenu dla dorosłego człowieka uznano 10–15  $\mu g$ /dobę, natomiast dawka toksyczna wynosi 5–50 mg [20]. Z drugiej strony, arsenik wykazuje działanie przeciwnowotworowe. Mechanizm tego działania opiera się głównie na ograniczeniu proliferacji komórek nowotworowych oraz doprowadzeniu do ich różnicowania i/lub apoptozy [21].

Dyskutowana jest rola antyoksydacyjnego systemu obronnego w redukowaniu toksyczności arsenu. Prowadzone są badania dotyczące znaczenia kwasu askorbinowego, - tokoferolu, kurkuminy, glutationu i enzymów antyoksydacyjnych, takich jak dysmutaza ponadtlenkowa, katalaza i peroksydaza glutationowa w zapobieganiu stresowi oksydacyjnemu indukowanemu przez arsen [11].

## TOKSYCZNY WPŁYW ARSENU NA REPRODUKCJĘ I ROZWÓJ POTOMSTWA

Ekspozycja na arsen w dużych stężeniach w wodzie do picia w czasie ciąży może być związana ze zwiększonym ryzykiem samoistnego poronienia,

wewnątrzmacicznego obumarcia płodu, wewnątrzmacicznego ograniczenia wzrostu, wrodzonych wad rozwojowych, porodu przedwczesnego, a także ze zwiększoną zachorowalnością noworodków [22]. Analizę wyników badań nad skutkami narażenia na arsen komplikują czynniki takie jak niedożywienie i ubóstwo. Dotychczas nie zidentyfikowano dawki progowej arsenu powyżej której występuje niekorzystne działanie na płód. Związek między narażeniem na arsen i zwiększonym ryzykiem patologii ciąży został opisany w kilku badaniach epidemiologicznych. W każdym z nich występowała jednak ekspozycja na inne czynniki ryzyka i nie było spójnych dowodów w odniesieniu do jednego konkretnego punktu końcowego.

Badanie kohortowe 1578 ciężarnych w Bangladeszu wykazało znaczący negatywny związek pomiędzy stężeniem arsenu w moczu matek, a urodzeniową masą ciała, obwodem głowy i klatki piersiowej noworodków. Związek ten obserwowano przy stężeniach arsenu w moczu mniejszych od 100 µg/L. Oszacowano, że masa ciała dzieci przy urodzeniu spadała o 1,68 g na każdy mikrogram arsenu w litrze w moczu matki. Jednak w innym badaniu, przeprowadzonym w Mongolii, gdzie poziom arsenu w wodzie pitnej przekraczał 100 µg/L, nie stwierdzono związku ekspozycji z parametrami urodzeniowymi, ani zwiększonej umieralności noworodków. Z kolei inne badania kohortowe dzieci urodzonych z matek spożywających nieorganiczny arsen w wodzie pitnej w stężeniach 164–275 µg/L wykazały znaczny wzrost śmiertelności niemowląt w pierwszym roku życia [23].

Przewlekła ekspozycja na nieorganiczny arsen w wodzie pitnej może mieć negatywny wpływ na rozwój funkcji intelektualnych u dzieci. W badaniach dzieci z obszarów o dużych stężeniach arsenu w wodzie pitnej wykazano odwrotną zależność między narażeniem na arsen i ilorazem inteligencji [24].

## RAKOTWÓRCZE DZIAŁANIE ARSENU

Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (International Agency for Research on Cancer; IARC) uznała arsen i jego związki za substancje kancerogenne dla ludzi i umieściła je w grupie 1, do której należą związki o udowodnionym epidemiologicznie działaniu rakotwórczym [25].

Badania skutków narażenia zawodowego na arsen dostarczyły wystarczających dowodów, aby sklarzyć wdychanie nieorganicznego arsenu z rakiem płuc. Podobnie, badania epidemiologiczne w regio-

nach świata o wysokim poziomie skażenia arsenem wody pitnej (Tajwan, Japonia, Argentyna, Chile) dostarczyły dowodów na związek między przewlekłym spożyciem arsenu, a rakiem skóry, płuc i pęcherza moczowego. W największym na świecie zagłębiu miedziowym, położonym w rejonie Antofagasta w Chile, do roku 1970 stężenia arsenu w wodzie pitnej ponad 10-krotnie przekraczały wartości zalecane przez międzynarodowe agencje i WHO. Po 40 latach od ustania ekspozycji na arsen w wodzie pitnej w związku z instalacją urządzeń oczyszczających wodę, u osób urodzonych przed 1970 rokiem ryzyko raka pęcherza moczowego i raka płuc było istotnie większe (ocenione jako bardzo wysokie), niż u osób urodzonych po 1970 roku. Badanie przeprowadzono na grupie prawie 1200 osób; 600 z rozpoznaniem raka i 600 osób z grupy kontrolnej [26].

Liczne dowody epidemiologiczne potwierdzają związek między inhalacyjnym narażeniem na nieorganiczny arsen i występowaniem raka płuc. Podawane są też dowody, że związek ten ma charakter zależności typu dawka–odpowiedź. Wiele z tych dowodów opiera się na wynikach badań górników kopalni i hut miedzi. Narażenie jest w tym przypadku narażeniem złożonym na mieszaninę czynników rakotwórczych zawartych w powietrzu, co potencjalnie może prowadzić do mylących wniosków. Badania hutników hut miedzi wskazują także na zwiększone ryzyko raka żołądka, jelita grubego, kości i raka nerki [27].

Badania przeprowadzone w regionach o naturalnie wysokich poziomach arsenu w wodzie pitnej wykazały związek między narażeniem na arsen i występowaniem raka płuc, pęcherza moczowego i skóry o typie zależności dawka–odpowiedź. Istnieją też pewne dowody na zwiększone ryzyko raka wątroby, nerek, gruczołu krokowego u narażonych na arsen obecny w wodzie pitnej [28]. Długotrwałe spożywanie wody pitnej zawierającej arsen w stężeniu ponad 200 µg/L jest związane z występowaniem raka skóry. Nowotwory skóry wywołane arsenem to najczęściej raki płaskonabłonkowe [29].

W 2011 roku wspólny dla FAO i WHO Komitet Ekspertów Dodatków do Żywności uznał zwiększony poziom arsenu w wodzie pitnej za czynnik odpowiedzialny za występowanie raka układu moczowego. Stężenie arsenu w wodzie poniżej 100 µg/L uznano za zwiększające, ale nieistotnie statystycznie, częstość występowania raka, a stężenia większe od 100 µg/L za istotnie rakotwórcze. Stężenia mniejsze od 10 µg/L uznano za bezpieczne. Stwierdzono też występowanie synergizmu między ekspozycją na arsen i paleniem papierosów w rozwoju raka płuc [30–31].

W latach 1977–2015 opublikowano wyniki 54 szeroko zakrojonych badań epidemiologicznych, dotyczących wpływu arsenu na zdrowie człowieka. Zdecydowana większość dotyczyła wpływu arsenu zawartego w wodzie pitnej na stan zdrowia. Tylko w czterech badaniach oceniano wpływ arsenu zawartego w powietrzu atmosferycznym, podano wartości stężeń arsenu w powietrzu i opisano zmiany, głównie w układzie oddechowym i układzie krążenia. Wszystkie te badania dotyczyły pracowników hut miedzi.

W pierwszym badaniu, opublikowanym w 1977 roku przez Pinto i wsp., w grupie 527 byłych pracowników huty miedzi wykazano zwiększoną o 12% śmiertelność z powodu raka układu oddechowego w porównaniu z analogiczną populacją rencistów nienarażonych zawodowo na arsen. Stężenia arsenu w powietrzu wynosiły 3–295  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ; średnio 55 mikrogramów w metrze sześciennym [32]. W drugim badaniu, opublikowanym w 1978 roku, u hutników narażonych na arsen w stężeniach mniejszych, równych lub większych od 0,5  $\text{mg}/\text{m}^3$ , ale także na inne czynniki, w tym dwutlenek siarki i miedź, wykazano zwiększoną śmiertelność z powodu raka płuc, chorób układu krążenia, nowotworów hematologicznych i marskości wątroby. Wskaźniki śmiertelności z powodu raka płuc były pięciokrotnie zwiększone, a z powodu chorób układu krążenia – dwukrotnie [33]. W kolejnym badaniu pracowników huty miedzi w stanie Montana (USA), opublikowanym w 1989 roku, stężenia arsenu w powietrzu wynosiły 0,9–21,6  $\text{mg}/\text{m}^3$ . W obserwacji wieloletniej w grupie 8045 hutników huty miedzi stwierdzono 302 zgony z powodu raka układu oddechowego [34]. W czwartym badaniu opublikowanym w 1995 roku przez Enterline i wsp. [35] autorzy przedstawili zwiększoną śmiertelność z powodu raka układu oddechowego w rejonie Tacoma, stanie Waszyngton USA, w latach 1941–1976 u pracowników huty miedzi, zależną od skumulowanego narażenia na arsen zawarty w powietrzu. W późniejszych badaniach wykazano, że krzywa dawka – odpowiedź dla dawki rakotwórczej arsenu w powietrzu jest bardziej stroma w zakresie niższych ekspozycji, niż wyższych (jest „supralinearna”, czyli wklęsła od dołu):

Na podstawie ustaleń międzynarodowych (International Agency for Research on Cancer; IARC, 2004, Department of Health and Human Services; DHHS, 2005, Environmental Protection Agency; EPA, 2007) Światowa Organizacja Zdrowia ustaliła szacowane ryzyko zachorowania na raka w efekcie długotrwałego narażenia na arsen w powietrzu w stężeniu 1  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  (IUR) na  $1,5 \times 10^{-3}$ .

## MOLEKULARNE ASPEKTY DZIAŁANIA ARSENU

Ekspozycja na arsen w tej samej dawce i o tym samym czasie trwania może wywołać różne skutki u różnych osób. Poznano dotychczas część czynników osobniczych warunkujących skutki narażenia na arsen. Jednym z poznanych polimorfizmów genowych związanych z podatnością na toksyczne działanie arsenu jest polimorfizm A1052E SNP w genie NALP2, który związany jest z mniejszym ryzykiem rozwoju zmian skórnych [OR = 0.67, 95% CI: 0,46–0,97] i zmian w układzie oddechowym [OR = 0,47; 95% CI: 0,23–0,89] w związku z narażeniem na działanie związków arsenu [36].

Arsen ulega w organizmie ludzkim metylacji przy pomocy S-adenozyl metioniny (SAM), która fizjologicznie odpowiada za stan metylacji genomu. Reakcje z arsenem prowadzą do zużycia SAM, w następstwie czego dochodzi do zaburzeń metylacji. Wtórnie prowadzą one do nieprawidłowej kompresji chromatyny, zaburzonej ekspresji genów, niestabilności genomu oraz środowiska wewnątrzkomórkowego [37]. Ponadto zmiany morfologiczne komórek poddanych ekspozycji na arsen sugerują zaburzenia cytoszkieletu, w szczególności wrzeciona podziałowego, odpowiedzialne m.in. za zaburzenia integralności i procesów podziałowych komórki [38].

Arsen wpływa na liczne szlaki wewnątrzkomórkowe m.in. poprzez zmiany w metylacji DNA, zmianę ekspresji czynników wzrostu, supresję białek *check point* cyklu komórkowego, zaburzenia apoptozy, hamowanie procesów naprawczych DNA, zmniejszoną odpowiedź immunologiczną czy zwiększony stres oksydacyjny. Procesy te odgrywają istotną rolę w kancerogenezie, genotoksyczności, rozwoju cukrzycy, chorób układu krążenia czy schorzeń układu nerwowego [39].

Arsen raczej nie jest klasycznym mutagenem, ale jego związki wykazują silne działanie kancerogenne na poziomie epigenetycznym, powodując zmiany przede wszystkim w zakresie transkryptu, proteomu i produktów metabolicznych [31, 40]. Arsen prowadzi do rozwoju raka pęcherza moczowego poprzez hipermetylację genów kodujących białka biorące udział w adhezji, proteolizie, regulacji czynników transkrypcyjnych, szlaków neuronalnych oraz transporcie jonów [41]. Z kolei w przypadku raka skóry, jeden z udokumentowanych mechanizmów działania arsenu polega na zmniejszeniu przekazywania jonów wapnia [42].

Kolejnym mechanizmem kancerogennego działania arsenu jest maskowanie funkcji białka supresyjnego p53, prowadzące do zaburzeń wewnątrzko-

mórkowych reakcji redox i zwiększenia stresu oksydacyjnego oraz powstania warunków do rozwoju guza [43].

Arsen i jego metabolity generują stres oksydacyjny, który indukuje niestabilność genomu poprzez uszkodzenie DNA i procesów jego naprawy, a także dysfunkcję telomerów [44]. Stres wewnątrzkomórkowy wyzwolony działaniem arsenu obejmuje na poziomie molekularnym odpowiedź białek szoku cieplnego (ang. *heat shock proteins* – HSPs). Białka te indukują kinazy białkowe aktywowane przez mitogen (ang. *mitogen-activated protein kinases*), kinazy regulowane zewnątrzkomórkowo (ang. *extracellular regulated kinases* – ERKs), kinazę c-jun końcową (ang. *c-jun terminal kinase* – JNK), oraz białko p38. W dalszej kolejności JNK oraz p38 aktywują ekspresję genów c-fos, c-jun, oraz egr-1, którą uruchamiają także czynniki wzrostu, cytokiny czy czynniki uszkodzające DNA. W konsekwencji działania arsenu dochodzi do zwiększonej wewnątrzkomórkowej produkcji tlenu azotu, poli-ADP-rybozylacji, ubytku NAD, pęknięcia nici DNA oraz formowania mikrojąder (ang. *micronuclei*) [38]. Maskowanie ekspresji genów pro-apoptycznych utrwała niestabilność genomu, pozwalając na przeżycie uszkodzonym komórkom, które w normalnych warunkach uległyby rozpadowi [44]. Ponadto, indukowane przez arsen wolne rodniki tlenowe aktywują szlaki sygnałowe prowadzące do ekspresji czynnika indukowanego hipoksją 1 (ang. *hypoxia-inducible factor 1* – HIF-1) oraz VEGF, odpowiedzialnych za angiogenezę [45].

## DWOJAKA ROLA ARSENU W KANCEROGENEZIE

Dobrze poznana jest rola arsenu w indukowaniu raka płuca, skóry, wątroby, nerki czy pęcherza moczowego, jednak coraz więcej uwagi poświęca się potencjałowi terapeutycznemu As w leczeniu nowotworów. Arsen w małych stężeniach indukuje transformację nowotworową, natomiast w dużych uruchamia szlak apoptozy. Cytotoksyczny efekt na komórki rakowe związany jest z aktywacją szlaku apoptozy w mitochondriach poprzez aktywację kaskady kaspaz oraz białek związanych z apoptozą, takich jak AP-1 (ang. *activator protein-1*) czy NF- $\kappa$ B (ang. *nuclear factor kappa B*) [46–47]. Trójtlenek arsenu ( $As_2O_3$ ) został uznany za jeden z najskuteczniejszych czynników antyrakowych w leczeniu ostrej białaczki promielocytowej. W komórkach białczkowych  $As_2O_3$  bezpośrednio wiąże się z białkiem fuzyjnym alfa kwasu retinowego (*retinoic acid re-*

*ceptor alphafusion protein* – RAR $\alpha$ ), co skutkuje degradacją onkoprotein [48].

Paradoksalne działanie arsenu może być zależne od dawki i czasu ekspozycji, postaci arsenu, typu komórki, czy związane z jego różnorodnym wpływem na szlaki metaboliczne. Jednak jak dotąd nie udało się wysunąć hipotezy dotyczącej molekularnych mechanizmów działania arsenu, pozwalającej przewidzieć, czy arsen wykaże działanie pro- czy antykancerogenne.

Nieorganiczne związki arsenu mogą sprzyjać rozwojowi raka poprzez pośredni wpływ na DNA (PHE publications gateway number: 2014790 Published: December 2016 Compendium of Chemical Hazards). Bezpośrednie działanie genotoksyczne jest słabe, ale w małych dawkach przewlekłych nieorganiczny arsen nasila mutagenezę.

Przeprowadzone badania potwierdziły mutagenne działanie arsenu oraz jego właściwości rakotwórcze spowodowane klastogenezą (tj. wywoływaniem aberracji chromosomalnych) w limfocytach obwodowych i nasileniem procesu wymiany chromatyd siostrzanych. Działanie rakotwórcze arsenu wzrasta głównie po ekspozycji drogą inhalacyjną (rozwój nowotworów płuc i skóry).

## PODSUMOWANIE

Zanieczyszczenie środowiska arsenem i narażenie ludzi na jego toksyczne działanie jest uznane przez WHO za jedną z głównych współczesnych katastrof naturalnych. Dotyczy ona obecnie ponad 137 milionów osób w 70 krajach. Do ekspozycji dochodzi głównie poprzez spożycie wody i pokarmów zawierających arsen [30]. Długotrwała ekspozycja na arsen obecny w ziemi, wodzie, pożywieniu czy środowisku zawodowym prowadzi do licznych ujemnych skutków zdrowotnych, takich jak choroby skóry, schorzenia układu oddechowego, nerwowego, krążenia, czy nowotwory. Częstość ich występowania uzależniona jest od wielu czynników, do których należy wielkość i droga ekspozycji, uwarunkowania genetyczne, demograficzne, palenie papierosów oraz dieta. W przypadku narażenia na arsen zawarty w powietrzu, problem szkodliwego działania arsenu został uznany przez UE za problem lokalny, związany z obecnością antropogenicznych źródeł przemysłowych. Przyjęte najwyższe dopuszczalne stężenie arsenu w powietrzu (6 nanogramów w metrze sześciennym) zostało uznane za bezpieczne dla populacji [49]. Przy tym stężeniu prawdopodobieństwo wystąpienia raka wynosi  $10^{-5}$ , czyli 1:100 000.

## PIŚMIENNICTWO

- [1] Inorganic emission from high-arsenic primary copper smelters. US Environmental Protection Agency, Office of Air Quality Planning and Standard Pollutant Assessment Branch, EPA contract number 68023513, Project Officer: WD Peters, 1982.
- [2] Sheehy J.W. i Jones J.H.: Assessment of arsenic exposures and control in gallium arsenide production. *Am Ind Hyg Assoc J* 1993; 54: 61–69.
- [3] Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological profile for arsenic. Atlanta, GA, US Department of Health and Human Services, 2014.
- [4] Brune D., Nordberg G., Wester P.O.: Distribution of 23 elements in the kidney, liver and lungs of workers from a smeltery and refinery in North Sweden exposed to a number of elements and of a control group. *Sci Total Environ* 1980; 16: 13-35.
- [5] Arsenic: Natural and Anthropogenic. Edited By Eleonora Deschamps, Jörg Matschullat Chapter 2. Arsenic toxicology – A review (E.M. De Capitani), Ed. Taylor & Francis Group, 1 ed., London, CRC Press, 2015.
- [6] Health assessment document for inorganic arsenic. Research Triangle Park, NC, US EPA, 1984.
- [7] Offergelt J.A., Roels H., Buchet J.P. i wsp.: Relation between airborne arsenic trioxide and urinary excretion of inorganic arsenic and its methylated metabolites. *Br J Ind Med* 1992; 49:387-393.
- [8] Hughes M.F.: Arsenic toxicity and potential mechanisms of action. *Toxicol Letters* 2002; 133: 1-16.
- [9] Kligerman A.D., Tennant A.H.: Insights into the carcinogenic mode of action of arsenic. *Toxicol Appl Pharmacol* 2007; 222: 281-8.
- [10] Arsenic Air Quality Guidelines Second Edition WHO Regional Office for Europe, Copenhagen, Denmark, 2000.
- [11] Jomova K., Jenišova Z., Feszterova M., i wsp.: Arsenic: toxicity, oxidative stress and human disease. *J Appl Toxicol* 2011; 31: 95-107.
- [12] Navas-Acien A., Guallar E.: Measuring Arsenic Exposure, Metabolism, and Biological Effects: The Role of Urine Proteomics *Toxicol Sci* 2008; 106: doi:10.1093/toxsci/kfn172.
- [13] Orloff K., Mistry K., Metcalf S.: Biomonitoring for Environmental Exposures to Arsenic. *J Toxicol Environ Health* 2009; 12: 509-524.
- [14] Banerjee M., Banerjee N., Ghosh P. i wsp.: Evaluation of the serum catalase and myeloperoxidase activities in chronic arsenic-exposed individuals and concomitant cytogenetic damage. *Toxicol Appl Pharmacol* 2010; 249: 47–54.
- [15] Lamm S.H., Engel A., Penn C.A. i wsp.: Arsenic Cancer Risk Confounder in Southwest Taiwan Data Set. *Environ Health Perspect* 2006; 114: 1077-1082.
- [16] Gamble M.V., Liu X., Slavkovich V. i wsp.: Folic acid supplementation lowers blood arsenic *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 1202-1209.
- [17] Deb D., Biswas A., Ghose A. i wsp.: Nutritional deficiency and arsenical manifestations: a perspective study in an arsenic-endemic region of West Bengal, India. *Public Health Nutrition* 2013; 16: 1644–1655.
- [18] Rosado J.L., Ronquillo D., Kordas K. i wsp.: Arsenic Exposure and Cognitive Performance in Mexican Schoolchildren. *Environ Health Perspect* 2007; 115: 1371-375.
- [19] Georgopoulos P.G., Wang S.W., Yang Y.C. i wsp.: Biologically based modeling of multimedia, multipathway, multiroute population exposures to arsenic. *J Exp Sci Environ Epidemiol* 2008; 18: 462–476.
- [20] Hoffman E., Mielicki W.P.: Trójtlenek arsenu: wpływ na procesy wzrostu i różnicowania komórek nowotworowych oraz możliwe zastosowanie w terapii choroby nowotworowej. *Post Hig Med Dośw* 2013; 67: 817–827.
- [21] Izdebska M., Grzanka A., Szczepański M.A. i wsp.: Wybrane mechanizmy terapeutycznego oddziaływania trójtlenku arsenu w leczeniu nowotworów. *Post Hig Med Dośw* 2008; 62: 463–467.
- [22] UK Teratology Information Service (UKTIS). Exposure to Arsenic in Pregnancy, 2012.
- [23] Vahter M.: Health Effects of Early Life Exposure to Arsenic. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2008; 102: 204–211.
- [24] Binder S., Forney D., Kaye W. i wsp.: Arsenic Exposure in Children Living Near a Former Copper Smelter. *Bull Environ Contam Toxicol* 1987; 39: 114-121.
- [25] A Review of Human Carcinogens: Arsenic, Metals, Fibres, and Dusts, Arsenic and Arsenic Compounds, International Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon, 2012
- [26] Steinmaus C.M., Ferreccio C., Romo J.A. i wsp.: Drinking water arsenic in northern Chile: high cancer risks 40 years after exposure cessation. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013; 22: 10.
- [27] Environment Agency (EA). A review of the toxicity of arsenic in air. 2008.
- [28] International Agency for Research on Cancer; IARC A Review of Human Carcinogens: Arsenic, Metals, Fibres, and Dusts, Arsenic and Arsenic Compounds, 2012: Lyon.
- [29] Wu B., Chen T.: Changes in hair arsenic concentration in a population exposed to heavy pollution: Follow-up investigation in Chenzhou City, Hunan Province, Southern China. *J Environ Sci* 2010; 22: 283–289.
- [30] WHO, Series: 63, FAO JECFA Monographs 8, Safety Evaluation of Certain Contaminants in Food, in Food Additives, 2011: Geneva and Rome
- [31] Paul S., Giri A.K.: Epimutagenesis: A prospective mechanism to remediate arsenic-induced toxicity. *Environ Int* 2015; 81: 8–17.
- [32] Pinto S.S., Henderson V., Enterline P.E.: Mortality experience in relation to a measured arsenic trioxide exposure. *Environ Health Perspect* 1977; 19: 127–130.
- [33] Axelson O., Dahlgren E., Jansson C.D. i wsp.: Arsenic exposure and mortality: a case-referent study from a Swedish copper smelter. *Br J Ind Med* 1978; 35: 8-15.
- [34] Lee-Feldstein A.: Arsenic and respiratory cancer in humans: follow-up of copper smelter employees in arsenic. *Am J Epidemiol* 1989; 129: 112-124.
- [35] Enterline P.E., Day R., Mars, G.M.: Cancers related to exposure to arsenic at a copper smelter. *Occup Environ Med* 1995; 52: 28-32.
- [36] Bhattacharjee P., Das N., Chatterjee D. i wsp.: Association of NALP2 polymorphism with arsenic induced skin lesions and other health effects. *Mutat Res Toxicol Environ Mutagen* 2013; 755: 1–5.
- [37] Marapakala K., Packianathan C., Ajees, A. A. i wsp.: A disulfide-bond cascade mechanism for arsenic(III) S-adenosylmethionine methyltransferase. *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr* 2015; 71: 505–515.
- [38] Nriagu L. B. J., Nriagu J.: Molecular Aspects of Arsenic Stress. *J Toxicol Environ Heal Part B* 2000; 3: 293–322.
- [39] Flora S. J. S. Arsenic-induced oxidative stress and its reversibility. *Free Radic Biol Med* 2011; 51: 257–281.
- [40] Bhattacharjee P., Chatterjee D., Singh K.K. i wsp.: Systems biology approaches to evaluate arsenic toxicity and carcinogenicity: An overview. *Int J Hyg Environ Health* 2013; 216: 574–586.



- [41] Yang T.Y., Hsu L.I., Chiu A.W. i wsp.: Comparison of genome-wide DNA methylation in urothelial carcinomas of patients with and without arsenic exposure. *Environ Res* 2014; 128: 57–63.
- [42] Hsu W. L., Tsai M.H., Lin M.W., i wsp.: Differential effects of arsenic on calcium signaling in primary keratinocytes and malignant (HSC-1) cells. *Cell Calcium* 2012; 52: 161–169.
- [43] Ganapathy S., Li P., Fagman J. i wsp.: Low doses of arsenic, via perturbing p53, promotes tumorigenesis. *Toxicol Appl Pharmacol* 2016; 306: 98–104.
- [44] Bhattacharjee P., Banerjee M., Giri, A. K.: Role of genomic instability in arsenic-induced carcinogenicity. A review. *Environ Int* 2013; 53: 29–40.
- [45] Liu L-Z., Jiang Y., Carpenter L.R. i wsp.: Role and mechanism of arsenic in regulating angiogenesis. *PLoS One* 2011; 6(6): e20858. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0020858>.
- [46] Dong Z.: The molecular mechanisms of arsenic-induced cell transformation and apoptosis. *Environ Health Perspect* 2002; 110: Suppl 5: 757–759.
- [47] Bode A. M., Dong Z.: The paradox of arsenic: molecular mechanisms of cell transformation and chemotherapeutic effects. *Crit Rev Oncol Hematol* 2002; 42: 5–24.
- [48] Rehman K., Naranmandura H.: Double-edged effects of arsenic compounds: anticancer and carcinogenic effects. *Curr Drug Metab* 2013; 14: 1029–1041.
- [49] Air quality in Europe – 2015 report. European Environment Agency. EEA Report No 5/2015 <http://www.eea.europa.eu/publications/air-quality-in-europe-2015/download>

*Adres do korespondencji:*

*Anna Skoczyńska  
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Zawodowych  
i Nadciśnienia Tętniczego  
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu  
ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław  
e-mail: [anna.skoczynska@umed.wroc.pl](mailto:anna.skoczynska@umed.wroc.pl)  
telefon: 71-7364005*