

W PŁYW KSENOBIOTYKÓW NA FUNKCJONOWANIE UKŁADU NERWOWEGO

Konrad A. Szychowski (Kraków)

Układ nerwowy jest bez wątpienia najwrażliwszą ze struktur każdego organizmu zwierzęcego, przez co umieszczany jest w centrum zainteresowań badawczych współczesnej szeroko pojętej Biologii. Struktura ta, a przede wszystkim mózg, jest niezwykle podatna na wszelkie zaburzenia wewnętrznej równowagi organizmu, a w szczególności hormonów steroidowych.

Substancje obcego pochodzenia dostające się do ludzkiego organizmu nazywane są ksenobiotykami (z gr. *ksenos* – obcy i *biotikos*, ponieważ nie są one naturalnymi składnikami żywych organizmów). W tę definicję wpisuje się wiele trucizn i leków, a przede wszystkim związków chemicznych produkowanych w różnych celach przez ludzi. Wiele spośród związków zanieczyszczających nasze środowisko zostało sklasyfikowanych przez badaczy jako związki zaburzające hormonalną równowagę organizmu (z ang. EDCs – *Endocrine Disruptors Compounds*). Są one czasem nazywane także ksenohormonami (hormonami pochodzenia zewnętrznego). Endogenne hormony steroidowe mają kluczowe znaczenie w okresie rozwoju seksualnego, rozwoju płci mózgu oraz dymorfizmu zachowań między samcami i samicami w późniejszym życiu. Mechanizmy te ewoluowały tak, aby zapewnić przetrwanie gatunków. Ta delikatna równowaga może zostać zniszczona w bardzo łatwy sposób poprzez działanie zanieczyszczeń środowiskowych w organizmach zwierząt.

W pracy omówiono dotychczasowe dane literaturowe dotyczące wpływu wybranych ksenobiotyków na funkcjonowanie układu nerwowego.

Źródła ekspozycji

Istnieje wiele przyczyn zanieczyszczenia środowiska. Wyróżnić możemy źródła naturalne (np. erupcje wulkanów) oraz sztuczne (antropogeniczne) spowodowane działalnością człowieka. Do sztucznych zaliczyć możemy emisje z fabryk, spaliny samochodów, stosowanie środków ochrony roślin, spalanie śmieci oraz wiele innych.

Typowym źródłem ekspozycji człowieka na ksenobiotyki jest spożywanie skażonej żywności, gdyż wiele związków akumuluje się w ogniwach łańcucha pokarmowego w szczególności w mięsie ryb i zwierząt

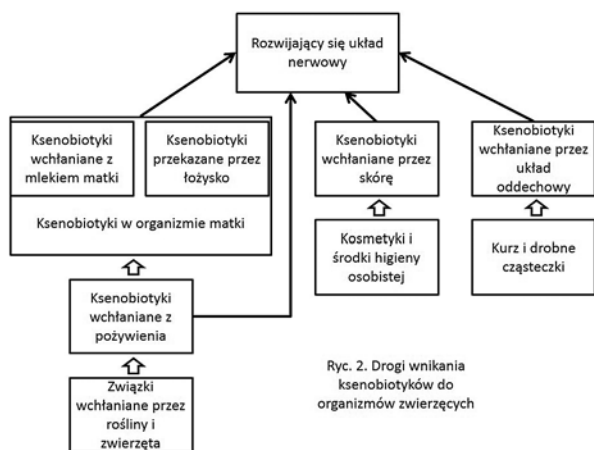
morskich (Ryc. 1). Innym źródłem gromadzenia się w organizmie ludzkim szkodliwych związków jest wdychanie zanieczyszczonego powietrza, na przykład wraz z kurzem domowym. Liczne badania wykazały, że zawiera on znaczne ilości toksycznych związków takich jak np. tetrabromobisfenol-A (TBBPA) czy polichlorowane bifenyle (PCB) uwalniające się w wyniku użytkowania domowych urządzeń elek-



Ryc. 1. Rysunek przedstawia wzrastającą koncentrację ksenobiotyków w łańcuchu pokarmowym.

tronicznych, w których związki te stosowane są jako opóźniacze spalania. Nawet w idealnie czystych pomieszczeniach pozbawionych kurzu ludzie nie mogą czuć się bezpiecznie. Powszechnie dostępne środki higieny osobistej, codziennie używane przez każdego z nas, jak pasty do zębów, mydła, szampony, perfumy i wiele innych zawierają szkodliwe ftalany, Triclosan czy nanocząseczki tlenku tytanu czy srebra, których stosowanie nie pozostaje bez wpływu na ludzki organizm. Obecnie nie jesteśmy w stanie uwolnić się od wszędobylskiej obecności ksenobiotyków w otoczeniu człowieka. Są one obecne jako dodatki do różnorodnych tworzyw sztucznych (TBBPA, ftalany, PCB itp.), jak również jako przeciwutleniacze w żywności (bisfenol-A – obecnie zakazany w Unii Europejskiej). Na progu XXI wieku antybakteryjna moda skłoniła producentów odzieży do dodawania bakteriobójczego Triclosanu oraz nanosrebra do swoich produktów. Moda ta zwiększyła tylko zanieczyszczenie środowiska tymi substancjami. Ich trwałość w dostarczanych na rynek produktach jest znikoma. Już po drugim praniu tego typu tekstylia tracą ponad 80% substancji antybakteryjnych.

Jak pokazały liczne badania (prowadzone już od lat 80. XX wieku) najbardziej narażone na skażenie środowiska są dzieci. Młody organizm wchłania szkodliwe związki od pierwszych momentów życia w łonie matki (Ryc. 2). Zdecydowana większość ksenobiotyków w bardzo łatwy sposób pokonuje za-



Ryc. 2. Drogi wnikania ksenobiotyków do organizmów zwierzęcych.

Ryc. 2. Drogi wnikania ksenobiotyków do organizmów zwierzęcych.

również barierę łożyskową jak i barierę krew-mózg. Spowodowane jest to znaczną lipofilnością tych substancji. Związki takie jak ftalany, TBBPA, Triclosan, PCB i wiele innych są wykrywane w mleku karmiących matek. Podczas karmienia matka przekazuje zakumulowane związki do organizmu dziecka. Bardzo ważny jest także fakt, iż ftalany czy Triclosan obecne w kosmetykach łatwo wchłaniają się przez skórę i są rozprowadzane po całym organizmie. Jak pokazuje Ryc.1 stężenia ksenobiotyków bardzo często osiągają znacznie wyższe wartości u dzieci niż u osób dorosłych. Jest to spowodowane mniejszą aktywnością enzymów metabolizujących szkodliwe substancje, przede wszystkim kompleksu enzymatycznego cytochromu P450.

Liczne badania *in vitro* jak i *in vivo* wykazały znacząco toksyczność wielu z wcześniej wspomnianych związków. Część z nich zaburza rozród zwierząt poprzez naśladownictwo działania hormonów (głównie, ale nie tylko estrogenowych), co zostało wykazane na przykładzie bisfenolu-A (BPA) już w latach 30. XX wieku. Wiele z tych związków działa silnie hepatotoksycznie uszkadzając komórki wątroby, mogą również generować wolne rodniki powodując stres oksydacyjny, co nie pozostaje bez wpływu na układ nerwowy.

Wpływ na układ nerwowy

Jak już wspomniano ksenobiotyki z łatwością docierają do rozwijającego się mózgu (Ryc. 2). Jest to

o tyle niebezpieczne, że mogą się również w nim akumulować wywierając długofalowy efekt. W licznych badaniach *in vitro* wykazano również, że pochodna BPA jaką jest TBBPA, indukuje powstawanie β -amyloidu oraz generuje wolne rodniki tlenowe. Efekt ten jest zależny od dawki i czasu działania – niewielkie dawki stymulują proces, a wysokie wywołują apoptozę. W proces neurogenezy zaangażowane są również komórki glejowe, którym obecność ksenohormonów nie jest obojętna. Liczne prace dowiodły, że zarówno BPA jak i niektóre PCB, oddziałując na receptory estrogenowe, wpływają na proces prawidłowego kształtowania płci mózgu oraz zachowania.

Przeprowadzone przez naukowców badania *in vitro* wykazały również, że pochodna BPA, jaką jest TBBPA, indukuje powstawanie β -amyloidu oraz generuje wolne rodniki tlenowe. Udowodniono, że w ten sposób może przyczyniać się do rozwoju chorób neurodegeneracyjnych np. choroby Alzheimera. Związek ten może także zaburzać prawidłową pracę receptorów GABA_A oraz receptorów cholinergicznym w hodowlach komórkowych *in vitro* oraz nasilać proces apoptozy.

Kolejna grupa związków, mianowicie ftalany, obecne są w wielu kosmetykach oraz miękkich tworzywach sztucznych. Wprawdzie są one w łatwy sposób metabolizowane i usuwane z organizmu, jednak nie wyklucza to ich neurotoksycznego działania. Mechanizm działania ftalanów w układzie nerwowym nie został do tej pory wyjaśniony. Opublikowane zostały natomiast badania wskazujące na ich estrogenne działanie oraz zdolność do zaburzenia transmisji synaptycznej w hodowlach neuronów *in vitro*. Wykazano również, że ftalany wpływają na zmniejszenie ilości dojrzałych neuronów w obszarze hipokampa u szczurów oraz przyczyniają się do apoptotycznej śmierci komórek linii neuronalnych Neuro-2a. Dane epidemiologiczne opublikowane w roku 2012 potwierdziły udział ftalanów w rozwoju zaburzeń psychicznych u dzieci, takich jak zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) oraz autyzm. Bardzo ważny jest fakt, że ftalany, jak i BPA mogą oddziaływać na organizmy żywe na drodze epigenetycznej, wpływając na ekspresję genów poprzez metylację histonów.

Triclosan znany również pod innymi nazwami Microban, Irgasan DP-300, Ster-Zac, Cloxifenolum czy Biofresh jest szeroko stosowanym środkiem antybakteryjnym. Wykazuje on również właściwości przeciwgrzybicze. Dzięki swym cechom od ponad 30 lat wykorzystuje się go w higienie szpitalnej oraz w preparatach stosowanych w leczeniu trądziku, jednak znalazł on ostatnio zastosowanie w preparatach do

pielęgnacji skóry. To sprawiło, że Triclosan dostaje się do środowiska w znaczących ilościach. Obecny jest nie tylko w ściekach, ale także w wodzie pitnej i osadach rzecznych. Związek ten dzięki swej lipofilności, w bardzo łatwy sposób akumuluje się w tkance tłuszczowej. Jest także wykrywany w mleku karmiących matek. Właśnie u kobiet zanotowano jego najwyższe stężenia, co wiązane jest z obecnością tego związku w kosmetykach. Badania potwierdziły wpływ Triclosanu na układ rozrodczy oraz zaburzenie przez niego funkcji łożyska, przez co niewątpliwie może ingerować w prawidłowy rozwój płodu. Jednak jak dotąd w literaturze znaleźć można tylko kilka wzmianek o niekorzystnym, a wręcz neurotoksycznym działaniu Triclosanu. U myszy związek ten powoduje ogólny efekt depresyjny centralnego układu nerwowego zdaniem badaczy związany z interferencją z hormonami tarczycy i wywołowaną hipotermią.

Naukowcy w XXI wieku pokładają wiele nadziei w nanotechnologii. Dzięki opracowaniu nowych substancji chemicznych oraz nowych technologii możliwe będzie rozwiązanie licznych problemów dręczących ludzkość. Przykładem jest nanosrebro dodawane do opatrunków, kosmetyków, tekstyliów, a nawet farb malarskich pełniące tam funkcję antybakteryjną. Nanocząstki srebra posiadają dużą powierzchnię interakcji co nadaje im nowe właściwości. Wieloletnie badania potwierdziły wpływ nanosrebra na organizmy jednokomórkowe przejawiający się w znaczącym spowalnianiu rozwoju bakterii. Wyniki badań sugerują, iż metal ten oddziałuje z grupami tiolowymi (-SH) białek bakteryjnych, w wyniku czego przestają pełnić one swoje funkcje, jednak oddziaływanie nanocząstek srebra nie ogranicza się tylko do bakterii chorobotwórczych (mimo zapewnień producentów). Badania opublikowane w 2013 roku jednoznacznie wykazały, że nanocząstki te w znaczących ilościach znajdują się w wodzie i w nieznanym jeszcze sposób oddziałują na mikroorganizmy. Potencjał nanosrebra nie został w pełni odkryty, co nie wyklucza możliwości niekorzystnego wpływu na ludzki organizm.

W przypadku innych nanotechnologii pojawiły się już pierwsze podejrzenia o niekorzystny wpływ na układ nerwowy. Nanocząstki tlenku tytanu stanowiące składnik pudrów, past do zębów, kosmetyków przeciwsłonecznych i farb są zdolne akumulować się w układzie nerwowym i wywoływać jego znaczące uszkodzenia oraz generować wolne rodniki. Badania

opublikowane w roku 2013 wykazały, że nanocząstki tlenku tytanu wywoływały u myszy laboratoryjnych stres oksydacyjny, odpowiedź immunologiczną, nekrozę i apoptozę neuronów, upośledzały proces uczenia się oraz stymulowały namnażanie komórek glejowych. Nowe technologie, oprócz niekwestionowanych zalet, są źródłem nowych, często niemożliwych do przewidzenia zagrożeń. Dane dotyczące neurotoksycznego działania nanocząstek są dopiero gromadzone, gdyż jest to stosunkowo nowa technologia. Należy pamiętać, że związki te mogą stać się „azbestem XXI wieku”. Z taką sytuacją mamy do czynienia w przypadku nanorurek węglowych, które uszkadzają nabłonek płuc w podobny sposób jak włókna azbestu. Sytuację pogarsza fakt, że cząsteczki te nie są metabolizowane przez komórki, tak więc mogą być potencjalnie niebezpieczne w przypadku kontaktu z układem oddechowym. Badania wykazały, że nanorurki mogą unikać fagocytozy, zmieniać strukturę białek oraz aktywować odpowiedź immunologiczną. Jednak mimo niepożądanych właściwości z tym typem nanotechnologii wiązanych jest wiele nadziei, dlatego badania nad zmniejszeniem toksyczności wciąż są prowadzone.

Podsumowanie

Biorąc pod uwagę, że wszystkie z omówionych związków wykazują niekorzystne działanie na organizmy żywe, na wszystkich poziomach łańcucha pokarmowego, ich obecność oraz akumulacja w organizmie zaburza, bądź potencjalnie może zaburzać prawidłowe funkcjonowanie różnych populacji komórek nerwowych. Ponadto związki te wpływając na generowanie wolnych rodników działają neurotoksycznie, a więc mogą przyczyniać się do powstawania bądź nasilania chorób neurodegeneracyjnych. Powinniśmy się więc starać ograniczać używanie środków, co do których stwierdzono niepożądane efekty działania oraz zrezygnować z nieprzemysłanego uwalniania ich do środowiska. Należy również podkreślić, że mechanizm toksycznego działania wielu ksenobiotyków wciąż nie został w pełni wyjaśniony i dlatego konieczne jest kontynuowanie badań w tej dziedzinie.