

*Karolina Kulik-Kupka*¹*Aneta Koszowska*¹*Anna Brończyk-Puzoń*¹*Justyna Nowak*¹*Katarzyna Gwizdek*²*Barbara Zubelewicz-Szkodzińska*¹

ARSEN – TRUCIZNA CZY LEK?

ARSENIC – POISON OR MEDICINE?

Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach / Medical University of Silesia, Katowice, Poland

¹ Wydział Zdrowia Publicznego w Bytomiu, Zakład Profilaktyki Chorób Żywieniowozależnych / School of Public Health in Bytom, Department of Nutrition Related Prevention² Wydział Nauk o Zdrowiu w Katowicach, Zakład Kinezylogii / School of Health Sciences in Katowice, Department of Kinesiology

STRESZCZENIE

Arsen to pierwiastek kojarzony głównie z działaniem toksycznym. Należy jednak podkreślić, że mimo toksyczności jest on stosowany w medycynie. W przeszłości arsen i jego związki wykorzystywano w leczeniu m.in. cukrzycy, łuszczycy, kiły, owrzodzeń skóry i chorób stawów. Obecnie stosowany jest w onkologii, głównie u pacjentów z ostrą białaczką promielocytową. Z jednej strony więc arsen został uznany przez Międzynarodową Agencję Badań nad Rakiem (International Agency for Research on Cancer – IARC) za pierwiastek o udowodnionym epidemiologicznie rakotwórczym działaniu, a z drugiej – jest wykorzystywany w terapii chorób onkologicznych. Na działanie arsenu człowiek jest narażony także w codziennym życiu, ponieważ jest to substancja szeroko rozpowszechniona w przyrodzie. Występuje w glebie i wodzie, co skutkuje przedostawaniem się tego związku do pożywienia. Długotrwała ekspozycja na arsen i jego związki może doprowadzić np. do zmian w mięśni sercowym lub uszkodzenia wątroby. Z tego powodu ważne jest prowadzenie monitoringu zawartości tej substancji w glebie, wodzie i pożywieniu, a także możliwości narażenia zawodowego. Niezbędne jest także ustalenie norm zawartości tego pierwiastka (zarówno zawartości całkowitej, jak i jego nieorganicznej formy) w pożywieniu. Niniejszy artykuł jest przeglądem publikacji znajdujących się w bazach medycznych PubMed oraz Polskiej Bibliografii Lekarskiej, które ukazały się do 2015 r. oraz dotyczyły arsenu i jego związków. W artykule przedstawiono najważniejsze informacje dotyczące arsenu – zarówno jako trucizny, jak i leku. Med. Pr. 2016;67(1):89–96

Słowa kluczowe: arsen, trójtlenek arsenu, choroby nowotworowe, trucizna, lek, apoptoza

ABSTRACT

Arsenic (As) is commonly known as a poison. Only a few people know that As has also been widely used in medicine. In the past years As and its compounds were used as a medicine for the treatment of such diseases as diabetes, psoriasis, syphilis, skin ulcers and joint diseases. Nowadays As is also used especially in the treatment of patients with acute promyelocytic leukemia. The International Agency for Research on Cancer (IARC) has recognized arsenic as an element with carcinogenic effect evidenced by epidemiological studies, but as previously mentioned it is also used in the treatment of neoplastic diseases. This underlines the specificity of the arsenic effects. Arsenic occurs widely in the natural environment, for example, it is present in soil and water, which contributes to its migration to food products. Long exposure to this element may lead to liver damages and also to changes in myocardium. Bearing in mind that such serious health problems can occur, monitoring of the As presence in the environmental media plays a very important role. In addition, the occupational risk of As exposure in the workplace should be identified and checked. Also the standards for As presence in food should be established. This paper presents a review of the 2015 publications based on the Medical database like PubMed and Polish Medical Bibliography. It includes the most important information about arsenic in both forms, poison and medicine. Med Pr 2016;67(1):89–96

Key words: arsenic, arsenic trioxide, neoplastic diseases, poison, medicine, apoptosis

Autorka do korespondencji / Corresponding author: Karolina Kulik-Kupka, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Wydział Zdrowia Publicznego w Bytomiu, Zakład Profilaktyki Chorób Żywieniowozależnych, ul. Piekarska 18, 41-902 Bytom, e-mail: karolina_kulik@interia.pl

Nadesłano: 19 lipca 2015, zatwierdzono: 10 listopada 2015

WSTĘP

Arsen (As_2O_3) to pierwiastek należący do grupy azotowców. Dzięki cechom charakterystycznym – brakowi smaku i zapachu oraz łatwej dostępności – arsen był w historii najczęściej używaną trucizną. Pierwiastek ten znajduje swoje zastosowanie także w medycynie, które ogranicza jednak jego toksyczność. Obecnie poszukiwane są nowe substancje i rozwiązania, które pozwoliłyby na zmniejszenie szkodliwego wpływu arsenu na organizm człowieka [1].

Historia wykorzystania związków arsenu

Związki arsenu wykorzystywane są przez ludzi już od tysięcy lat. W przeszłości trójtlenek arsenu (arszenik) stosowany był nie tylko jako trucizna, ale także m.in. do konserwacji skór, drewna oraz wyrobu farb i szkła. Związki arsenu znalazły także swoje zastosowanie w medycynie, w której były wykorzystywane ich właściwości antyseptyczne, przeciwgorączkowe, żółciopędne, rozkurczowe, uspokajające i tonizujące. Hipokrates stosował dwusiarczek i trójsiarczek arsenu do leczenia owrzodzeń skóry. Z kolei w medycynie chińskiej trójtlenku arsenu używano do leczenia kiły, łuszczycy i chorób stawów [1–3].

W okresie renesansu zwolennikiem wykorzystania arsenu w medycynie był Paracelsus, autor twierdzenia, że wszystkie substancje są truciznami i tylko dawka czyni je lekiem lub trucizną [1]. Z kolei angielski fizyk Fowler w 1786 r. wykorzystał po raz pierwszy w terapii medycznej sól kwasu metaarsenowego ($KAsO_4$) [1,4]. Związek ten został nazwany na cześć odkrywcy roztworem Fowlera i znalazł szerokie zastosowanie w medycynie, np. w leczeniu astmy, cukrzycy, gruźlicy, gorączki reumatoidalnej i anemii.

Arsen był również pierwszym chemioterapeutycznym stosowanym u pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową [1]. Późniejsze zastosowanie w chorobach nowotworowych znalazł również inny związek arsenu – trójtlenek arsenu. W 1878 r. został on po raz pierwszy wykorzystany u pacjenta z przewlekłą białaczką szpikową [3]. Dziesięciodobowa terapia spowodowała obniżenie leukocytozy, jednak efekt ten nie był trwały i po zakończeniu leczeniem As_2O_3 liczba leukocytów wzrastała. W terapii chorób hematologicznych arsen był wykorzystywany aż do początków XX w., kiedy zastąpiono go chemio- i radioterapią.

Kolejnym ważnym z medycznego punktu widzenia wydarzeniem było wynalezienie przez Ehrlicha

w 1907 r. związku o nazwie salwarsan, który wykorzystywano do leczenia kiły [1]. Rok po tym wydarzeniu Ehrlich otrzymał Nagrodę Nobla za stosowanie z powodzeniem związków arsenu w medycynie. Salwarsan był natomiast wykorzystywany do leczenia kiły aż do czasu wynalezienia penicyliny.

Ponowne zastosowanie arsenu w onkologii miało miejsce w latach 70. XX w. Lekarze z Akademii Medycznej w Harbin zostali skierowani do ośrodka stosującego tradycyjną medycynę chińską [5,6]. W terapii raka skóry wykorzystywano tam z powodzeniem maść na bazie arseniku. Wyniki obserwacji tego leczenia skłoniły lekarzy do podjęcia prób zastosowania arseniku u pacjentów onkologicznych. Doustna podaż tego związku okazała się jednak zbyt toksyczna, dlatego w 1971 r. rozpoczęto próby jego infuzji dożylniej. Wyniki tego sposobu leczenia okazały się na tyle korzystne, że prowadzone badania rozszerzono najpierw na inne chińskie ośrodki, a następnie także na Sloan-Kettering Memorial Institute w Nowym Jorku. W roku 2000 preparat trójtlenku arsenu został zarejestrowany przez Food and Drug Administration do leczenia chorych z ostrą lub nawrotową białaczką promielocytową [5,6].

Celem niniejszej pracy jest przedstawienie najważniejszych wiadomości związanych z arsenem oraz zaprezentowanie jego szkodliwego i leczniczego oddziaływania na organizm człowieka.

METODY PRZEGLĄDU

Artykuł jest przeglądem w bazie PubMed i Polskiej Bibliografii Lekarskiej publikacji z lat 1997–2015, dotyczących toksycznych i leczniczych właściwości arsenu, a także możliwości jego zastosowania w medycynie. Pod uwagę brano prace w języku polskim i angielskim. W trakcie wyszukiwania piśmiennictwa użyto następujących słów kluczowych i ich kombinacji: arsen (arsenic), trójtlenek arsenu (arsenic trioxide), apoptoza (apoptosis), środowisko (environment), rak (cancer), choroby nowotworowe (neoplastic diseases), onkologia (oncology), chemioterapia (chemotherapy), leczenie (treatment), żywienie (nutrition), ostra białaczka promielocytowa (acute promyelocytic leukemia), szpiczak plazmocytowy (multiple myeloma) i zespoły mielodysplastyczne (myelodysplastic syndromes). Do przeglądu zakwalifikowano oryginalne prace badawcze i prace poglądowe związane z przedstawionym tematem.

WYNIKI PRZEGLĄDU

Środowiskowe narażenie na związki arsenu

Arsen jest szeroko rozpowszechnionym w przyrodzie, silnie toksycznym pierwiastkiem, który jest wchłaniany do organizmu przez przewód pokarmowy i układ oddechowy (przykładowo w wyniku narażenia zawodowego). W warunkach środowiskowych substancja ta, która występuje w glebie i minerałach, może być uwalniana do wody. Największe ilości arsenu przedostają się do środowiska w wyniku działalności antropogenicznej, takiej jak hutnictwo, górnictwo czy stosowanie pestycydów. W wielu krajach (np. w Indiach, Wietnamie czy Tajwanie) dużym problemem jest także obecność arsenu w wodach gruntowych. Według norm Światowej Organizacji Zdrowia (World Health Organization – WHO) stężenie arsenu w wodzie pitnej nie powinno być wyższe niż 10 µg/l, jednak niestety normy te w części rejonów świata (np. w Bengalu Zachodnim) zostały przekroczone nawet 100-krotnie [7,8].

Badania produktów żywnościowych wykazały, że arsen jest obecny także w żywności, a jego zawartość zależy od rodzaju pożywienia. Mimo że dotychczas prowadzone badania nie dowiodły jego znaczącej zawartości w produktach spożywczych, to ze względu na silnie toksyczne właściwości arsenu ważne jest prowadzenie monitoringu jego zawartości w pożywieniu.

W badaniach Wojciechowskiej-Mazurek i wsp. prowadzono obserwację zawartości metali ciężkich (w tym arsenu oznaczonego w 1725 próbkach) w produktach zbożowych, pszennych, warzywnych i cukierniczych oraz produktach do żywienia niemowląt i dzieci [9]. Badanie wykazało niską zawartość arsenu w analizowanych produktach, a jego największą zawartość ujawniono w produktach zbożowych i sojowych (średnia zawartość arsenu: 0,017–0,058 mg/kg). Badania zawartości arsenu i innych szkodliwych pierwiastków w grzybach prowadzone przez Wojciechowską-Mazurek i wsp. w 390 próbkach grzybów i ich przetworów również wykazały niską zawartość tego pierwiastka (najwyższa średnia zawartość, która wyniosła 0,039 mg/kg, stwierdzono w grzybach leśnych) [10].

Badania dotyczące grzybów prowadzili także Adamiak i wsp., którzy analizie poddali 3 gatunki świeżych grzybów (10 prób każdego gatunku po 10 owocników w jednej próbie), tj. koślarka czerwonego, podgrzybka brunatnego i borowika szlachetnego [11]. Badania wykazały dużą zawartość arsenu w suszu koślarka (średnio powyżej 0,7 mg×kg⁻¹ s.m.), natomiast owocniki

podgrzybków i borowików nie gromadziły w nadmiarze związków arsenu.

Zawartością arsenu w produktach spożywczych interesują się również zagraniczni badacze. Cano-Lamadrid i wsp. prowadzili badania dotyczące zawartości arsenu nieorganicznego (i-As) i całkowitej zawartości arsenu (t-As) w irańskim ryżu [12]. Analizie poddano 15 próbek ryżu zebranych z najważniejszych rejonów kraju zajmujących się produkcją ryżu. Średnia zawartość i-As wynosiła 82 µg/kg, a t-As – 120 µg/kg. Według autorów taka zawartość arsenu w ryżu nie stwarza niebezpieczeństwa dla zdrowia człowieka, ponieważ jest niższa od norm chińskich (limit i-As w ryżu wynosi 150 µg/kg) i norm wyznaczonych przez Organizację Narodów Zjednoczonych do spraw Wyżywienia i Rolnictwa (Food and Agriculture Organization of the United Nations – FAO), wynoszących dla ryżu do 200 µg/kg i-As [12].

Z kolei Wong i wsp. badali wśród mieszkańców Hong Kongu ekspozycję na arsen nieorganiczny pochodzący z diety [13]. Badanych (5008 dorosłych) poproszono o wypełnienie arkusza 24-godzinnego wywiadu żywieniowego. Do badań włączono 150 najczęściej spożywanych produktów spożywczych. Największe ilości nieorganicznego arsenu stwierdzono w szpinaku wodnym (średnio: 74 µg/kg; taki poziom może być związany z wodnymi warunkami wzrostu) i ostrygach (średnio: 58 µg/kg; może to być związane ze środowiskowym skażeniem). Arsenu nieorganicznego nie wykryto natomiast w produktach mleczarskich, tłuszczach i olejach, napojach bezalkoholowych ani w wodzie [13].

W Unii Europejskiej nie ma przepisów określających maksymalną zawartość arsenu w pożywieniu. Od roku 1988 obowiązywała ustalona przez Połączony Komitet Ekspertów FAO/WHO do spraw Substancji Dodatkowych (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives – JECFA) wartość tymczasowego tolerowanego tygodniowego pobrania (provisional tolerable weekly intake – PTWI) arsenu ze wszystkich źródeł, która wynosiła 15 µg/kg mc. W ostatnich latach stwierdzono jednak, że już niższe dawki arsenu nieorganicznego mogą powodować raka płuc, pęcherza i skóry, dlatego – jak podają Wojciechowska-Mazurek i wsp. [14] – na podstawie badań epidemiologicznych ustalono najniższe dawki wyznaczające (benchmark dose lower confidence limit – BMDL) – 0,3–8 µg/kg mc./dzień, a JECFA zdecydowała o wycofaniu wartości PTWI. Do oceny ryzyka JECFA wskazała BMDL w wysokości 3 µg/kg mc./dzień, która powoduje 0,5-procentowy wzrost ryzyka zachorowania na raka płuc [14].

Występowanie oraz toksyczność arsenu i jego związków

Arsen występuje najczęściej na +III lub +V stopniu utlenienia. Trójwartościowe związki arsenu charakteryzują się większą toksycznością niż pięciowartościowe, natomiast zmetylowane trójwartościowe związki arsenu wykazują większą szkodliwość niż związki nieorganiczne. Zatrucie arsenem u ludzi może prowadzić do śmierci na skutek zahamowania funkcjonowania enzymów niezbędnych do prawidłowej przemiany materii. W początkowym etapie zatrucia inhibicji ulegają takie enzymy, jak dehydrogenaza pirogronianowa i α -ketoglutazarowa, co prowadzi do gromadzenia się pirogronianu i mleczanu, które wpływają na pracę mózgu. Dochodzi wtedy do znaczących zaburzeń neurologicznych, a nawet śmierci. Arsen przenika również przez barierę łożyska i gromadzi się w tkance nabłonkowej płodu w początkowym okresie ciąży [8,15,16].

Arsen w dużych dawkach (kilkaset $\mu\text{g}/\text{m}^3$) doprowadza u człowieka do choroby naczyń obwodowych, zaburzeń w układzie nerwowym, zapalenia gardła, oskrzeli, krtani i perforacji przegrody nosowej. Długotrwała ekspozycja na ten pierwiastek powoduje uszkodzenia nerwów obwodowych, polineuropatię, zmiany w mięśniu sercowym, uszkodzenie wątroby, przewlekłe zanikowe zmiany w błonach śluzowych, a także na skórze (np. rogowacenie naskórka czy kontaktowe przebarwienia i zapalenia skóry). Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (IARC) uznała arsen i jego związki za substancje kancerogenne i umieściła je w grupie 1., do której należą związki o udowodnionym epidemiologicznie rakotwórczym działaniu [7].

Toksyczne właściwości wykazują również związki arsenu, takie jak arsenik, którego toksyczność w prawidłowych komórkach wynika ze zdolności do reagowania z grupami sulfhydrołowymi białek. Doprowadza to do zaburzeń w procesach utleniania i cyklu Krebsa. Związek ten generuje także powstawanie nadtlenu wodoru i hamuje reduktazę glutationową, doprowadzając do obniżenia w komórce stężenia glutationu. Biologiczne działanie As_2O_3 jest zależne od czasu ekspozycji na ten związek i jego dawki. Jako bezpieczną dawkę As_2O_3 dla dorosłego człowieka ustalono 10–15 $\mu\text{g}/\text{dobę}$, natomiast dawka toksyczna wynosi 5–50 $\text{mg}/\text{dobę}$ [2].

Arszenik a apoptoza

Mechanizm działania trójtlenku arsenu opiera się głównie na ograniczeniu proliferacji komórek nowotworowych oraz doprowadzeniu do ich różnicowania i/lub apoptozy [17].

Apoptoza to aktywny, regulowany i programowany proces komórkowy, który występuje we wszystkich tkankach w warunkach zarówno fizjologicznych, jak i patologicznych. Nazywana jest ona programowaną śmiercią komórki, a do jej przebiegu niezbędne są: aktywacja wielu genów, ekspresja białek regulatorowych, a także odpowiedni nakład energetyczny. Dzięki niej możliwe jest usuwanie z organizmu komórek szkodliwych, niepotrzebnych lub zainfekowanych. W trakcie apoptozy dochodzi do proteolitycznej i nukleolitycznej degradacji komórki, a odbywa się ona bez indukcji stanu zapalnego i uszkodzenia sąsiednich komórek. Występowanie apoptozy warunkuje zachowanie homeostazy w organizmie [18–21].

Możliwych jest kilka sposobów indukcji apoptozy przez związki arsenu – poprzez aktywację kinazy JNK (c-Jun N-terminal kinases – kinazy aktywowane stresem), zahamowanie NF- κ B (nuclear factor kappa B – jądrowy czynnik transkrypcyjny NF kappa B) i aktywności telomerazy, zaburzenie potencjału błonowego mitochondriów, a także pośrednio poprzez aktywację kinaz oraz białka pro- i antyapoptyczne [17]. Możliwość oddziaływania na mitochondrialny potencjał błonowy wynika z tego, że mitochondrium spełnia ważną rolę w przebiegu wewnętrznego szlaku apoptozy, który może być spowodowany m.in. poważnymi uszkodzeniami DNA, podwyższonym poziomem wolnych rodników (reaktywne formy tlenu – RFT) w komórce, stresem oksydacyjnym i zaburzeniami w transporcie elektrolitów [22].

W przebiegu mitochondrialnego szlaku apoptozy bierze udział białko p53, które pod wpływem działania stresogennych warunków może spowodować permeabilizację (uszkodzenie) błony zewnętrznej. W wyniku tego dochodzi do utworzenia kompleksu z białkami Bcl-2 i Bcl-XL oraz uwolnienia do cytoplazmy cytochromu c, który w obecności adenosyno-5'-trifosforanu (adenosine-5'-triphosphate – ATP), współdziałając z innymi czynnikami (Apaf-1 oraz prokaspazą 9), doprowadza do apoptozy. Oprócz cytochromu c uwalniane są także inne czynniki proapoptyczne, np. czynnik indukujący apoptozę (apoptosis inducing factor – AIF). Arsen może również wpływać na przebieg choroby nowotworowej poprzez hamowanie prokaspazy 3 będącej jednym z białek szoku cieplnego. Podwyższone stężenie tego czynnika zaobserwowano w przebiegu chorób nowotworowych, m.in. raka piersi, nerki i pęcherza moczowego [8,22,23].

Kolejna możliwość proapoptycznego oddziaływania trójtlenku arsenu jest związana z funkcjonowa-

niem NF- κ B, który jest czynnikiem transkrypcyjnym. W stanie nieaktywnym występuje on w cytoplazmie jako kompleks z inhibitorem I κ B. Fosforylacja i proteosomalny rozkład inhibitora I κ B powoduje uwolnienie oraz aktywację czynnika NF- κ B, który po dostaniu się do jądra komórkowego aktywuje geny odpowiedzialne za kodowanie białek zapewniających przeżycie komórek (nawet nowotworowych). Są to takie białka, jak Bcl-2, p53 i inhibitory apoptozy. Arsen blokuje natomiast uwolnienie czynnika NF- κ B, dzięki czemu może dojść do indukcji apoptozy [17].

Związki arsenu w medycynie

Ostra białaczka promielocytowa

Ostra białaczka promielocytowa to schorzenie występujące stosunkowo rzadko. Jest ona podtypem ostrej białaczki szpikowej i stanowi ok. 10–15% wszystkich ostrych białaczek [24]. Obecnie w leczeniu ostrej białaczki promielocytowej wykorzystuje się kwas all-trans retinowy (all-trans terinoic acid – ATRA) w połączeniu z chemioterapią, a także trójtlenek arsenu (arsenic trioxide – ATO) [6]. Liczne badania prowadzone u pacjentów z tą jednostką chorobową potwierdzają skuteczność terapii As₂O₃.

Shen i wsp. podawali pacjentom ze wznową ostrej białaczki promielocytowej (15 osób) trójtlenek arsenu (10 mg/dzień) [25]. Remisję uzyskano u wszystkich pacjentów (5 osób) leczonych As₂O₃ w połączeniu z chemioterapią lub ATRA. U pacjentów leczonych samym arsenikiem remisję stwierdzono w 9/10 przypadków [25]. Z kolei Niu i wsp. prowadzili badania wśród pacjentów z nowo rozpoznaną chorobą (11 osób) i jej nawrotem (47 pacjentów) [26]. Badanym przez 6 tygodni podawano dożylnie w postaci kroplówki 10 mg As₂O₃ rozcieńczonego w 500 ml 5-procentowej glukozy. W razie konieczności po 7 dniach powtarzano cykl podaży. W grupie pacjentów z nowo rozpoznaną chorobą 7 poddano leczeniu samym As₂O₃, natomiast 4 – w połączeniu z chemioterapią. Remisję uzyskano u 8 pacjentów, natomiast 3 pacjentów zmarło. Wśród 47 pacjentów z nawrotem choroby 31 było leczonych samym As₂O₃, 11 osób otrzymywało trójtlenek arsenu łącznie z chemioterapią, natomiast 5 osób otrzymywała go w połączeniu z ATRA. Remisję uzyskano u 40 pacjentów, a 5 pacjentów zmarło [26].

W latach 2001–2010 Zhu i wsp. prowadzili długoterminową obserwację pacjentów z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką promielocytową leczonych ATRA i arsenem [27]. Do grupy badanej włączono 217 pacjentów, których leczono ATRA i arsenem aż do uzyskania

całkowitej remisji. Leczenie podtrzymujące opierało się na 5 cyklach podaży ATRA, arsenu i niskich dawkach chemioterapii. Całkowitą remisję uzyskano u 187 osób. Średni czas obserwacji pacjentów, którzy uzyskali remisję choroby, wynosił 72 miesiące, u 18 pacjentów nastąpiła wznowa choroby [27].

Szpiczak plazmocytowy

Szpiczak plazmocytowy (multiple myeloma – MM) stanowi ok. 10% wszystkich nowotworów układu krwiotwórczego. Średni czas przeżycia chorych z zaawansowaną postacią choroby (II i III stadium wg Durie i Salomona) wynosi 3–4 lata [6]. Pierwsze próby zastosowania trójtlenku arsenu w leczeniu tej choroby przeprowadzono na Uniwersytecie w Arkansas [6]. Badaniem objęto 14 pacjentów z chorobą oporną na klasyczną terapię lub takich, u których doszło do wznowy choroby. Odpowiedź na leczenie, przejawiającą się obniżeniem poziomu białka monoklonalnego, zaobserwowano u 4 pacjentów [6].

He i wsp. dokonali metaanalizy artykułów opublikowanych w latach 2003–2012 dotyczących zastosowania ATO w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym [28]. Do metaanalizy zakwalifikowano badania, w których trójtlenek arsenu był stosowany głównie w leczeniu skojarzonym z innymi lekami (tylko w jednym badaniu wykorzystano go w monoterapii) i w różnych dawkach (0,125–0,3 mg/kg/dzień). Przegląd artykułów pozwolił badaczom na stwierdzenie, że ATO ma ograniczony wpływ na pacjentów z MM. Wynika to z toksyczności trójtlenku arsenu i jego mniejszej skuteczności niż w przypadku nowo stosowanych leków. Żeby jednak dokładnie określić kliniczne efekty stosowania trójtlenku arsenu u pacjentów z MM, niezbędne jest przeprowadzenie III fazy dużych badań z randomizacją [28].

Zespoły mielodysplastyczne

Zespoły mielodysplastyczne (myelodysplastic syndromes – MDS) są nowotworami szpiku, które charakteryzują się występowaniem zaburzeń hematopoezy i dotyczą głównie osób starszych. Niesatysfakcjonujące wyniki leczenia skłoniły naukowców do podjęcia prób zastosowania trójtlenku arsenu w powyższych chorobach [6].

Shiller i wsp. prowadzili badania dotyczące podaży As₂O₃ pacjentom z zespołami mielodysplastycznymi [29]. Do badań włączono 76 pacjentów, których zgodnie z międzynarodowymi wytycznymi kategorii ryzyka (International Prognostic Scoring System)

podzielono na 2 grupy MDS (pierwszą – niskiego ryzyka, drugą – z wyższym ryzykiem). W pierwszej grupie oceniano głównie poprawę hematologiczną (hematologic improvement – HI), natomiast w drugiej brano pod uwagę także całkowitą lub częściową remisję.

W trakcie badania 2 pacjentów zmarło w wyniku działań niepożądanych związanych z toksycznością terapii. Wskaźniki HI u pacjentów, którzy otrzymali jedną lub więcej dawek trójtlenku arsenu albo zakończyli 2 cykle leczenia lub więcej, wynosiły odpowiednio: w grupie pierwszej – 34% i 39%, w drugiej – 6% i 9%. Całkowita remisja nastąpiła u 1 pacjenta z grupy wysokiego ryzyka [29].

Z kolei Zheng i wsp. prowadzili badania dotyczące podaży trójtlenku arsenu w połączeniu z kwasem retinowym i talidomidem [30]. Do badań włączono 21 pacjentów chorujących na zespoły mielodysplastyczne wysokiego ryzyka. Pacjenci otrzymywali dożylnie 10 mg/dzień As_2O_3 przez 10 dni, doustnie przez 2 tygodnie 40 mg/dzień kwasu retinowego i również doustnie 100 mg/dzień talidomidu przez 4 tygodnie na cykl. Po co najmniej 2 cyklach terapii hematologiczną odpowiedź na podane leczenie uzyskano u 10 pacjentów. U 1 pacjenta doszło do całkowitej remisji choroby, a remisję częściową uzyskano u 1 pacjenta. Leczenie było stosunkowo dobrze tolerowane przez wszystkich pacjentów, a toksyczne skutki uboczne były umiarkowane i odwracalne [30].

Trójtlenek arsenu a inne substancje

Pozytywne rezultaty zastosowania arsenu w medycynie skłoniły badaczy do poszukiwania substancji, które mogłyby wspomagać jego przeciwnowotworowe właściwości lub łagodzić toksyczne działania niepożądane.

Rogers i wsp. badali wpływ niskich dawek witaminy D_3 (0,5–15 mM) na komórki ludzkiej białaczki (HL-60) poddane leczeniu farmakologicznymi dawkami ATO (6 mg/ml) [31]. Wyniki wykazały, że witamina D_3 wspomaga przeciwnowotworowe działanie trójtlenku arsenu. Autorzy podkreślają jednak, że niezbędne są dalsze badania, które mogłyby potwierdzić to odkrycie [31].

Z kolei Mathews i wsp. prowadzili badania na szczurach dotyczące potencjalnego wpływu kwasów omega 3 na hepatotoksyczność arsenu [32]. Zwierzęta (24 szczury) podzielono na 4 grupy: grupę kontrolną, grupę otrzymującą kwasy omega 3 w ilości 50 mg/kg mc., grupę otrzymującą As_2O_3 w ilości 4 mg/kg mc. oraz grupę otrzymującą As_2O_3 w ilości 4 mg/kg mc.

i 50 mg/kg mc. kwasów omega 3. Uszkodzenie wątroby oceniano na podstawie badań biochemicznych, testów i badań histopatologicznych. Podawanie kwasów omega 3 miało ochronny wpływ na wątrobę m.in. dzięki zmniejszeniu peroksydacji lipidów [32].

Badania prowadzone przez Messaraha i wsp. miały na celu zbadanie wpływu wodnego roztworu zielonej herbaty (green tea – GT) na wywołane przez arsen skutki toksyczne i peroksydację lipidów [33]. Doświadczenie prowadzono na szczurach (28 szczurów). W 1. fazie (trwającej poniżej 6 tygodni) zwierzęta zostały podzielone na 2 równe liczebnie grupy – kontrolną i otrzymującą 66 g GT.

Następnie każdą grupę podzielono na 2 podgrupy i kontynuowano leczenie przez kolejne 3 tygodnie. Grupę pierwszą podzielono na grupę kontrolną, której podawano wodę i zastrzyk z 0,9% NaCl, oraz na grupę otrzymującą wodę i arsenian sodu 5,55 mg/kg mc./dzień. Grupę drugą podzielono na grupę, której podawano GT i codzienny zastrzyk z 0,9% NaCl, oraz na grupę otrzymującą GT i 5,55 mg/kg mc./dzień arsenianu sodu.

Stosowanie związku arsenu powodowało wzrost takich parametrów biochemicznych, jak AlAT (alanine aminotransferase – aminotransferaza alaninowa), AspAT (aspartate aminotransferase – aminotransferaza asparaginowa), fosfataza alkaliczna, kreatynina, albumina, bilirubina, białko całkowite, cholesterol i mocznik. Jednoczesne zastosowanie GT spowodowało spadek wymienionych parametrów biochemicznych. Autorzy wysunęli więc wniosek, że ekspozycja na arsen powoduje wzrost stresu oksydacyjnego, jednak stosowanie wodnego roztworu zielonej herbaty może łagodzić toksyczne działanie arsenu [33].

WNIOSKI

Człowiek nauczył się korzystać z dobrodziejstw świata, w którym żyje, m.in. stosować substancje, które z pozoru nie powinny być używane ze względu na ich toksyczne właściwości. Przykładem takiego pierwiastka jest arsen, który jest zarówno trucizną, jak i lekarstwem. Żeby w pełni wykorzystywać jego lecznicze działanie, szukane są substancje ograniczające szkodliwy wpływ arsenu na ludzki organizm. Dotychczasowe badania prowadzono u zwierząt, dlatego ważne jest przeprowadzenie podobnych badań wśród ludzi. Pozwoli to uzyskać odpowiedź na pytanie, czy ekstrakt z zielonej herbaty, witamina D_3 i kwasy omega 3 mogą tworzyć kompletną terapię z arsenem.

W ramach badania należałoby także sprawdzić, czy odpowiedź na leczenie różniłaby się w przypadku podawania substancji pozyskanych naturalnie z pożywienia lub ich wytwarzania w organizmie człowieka podczas ruchu na świeżym powietrzu w porównaniu z podawaniem substancji uzyskanych syntetycznie. Być może to właśnie odpowiedni sposób żywienia, uwzględniający określone substancje, mógłby w przyszłości okazać się uzupełnieniem terapii leczniczej, w której wykorzystuje się związki arsenu.

PIŚMIENNICTWO

1. Litwin I., Lis P., Maciaszczyk-Dziubińska E.: Dwie twarze arsenu. *Kosmos* 2009;58(1–2):187–198
2. Hoffman E., Mielicki W.P.: Trójtlenek arsenu: wpływ na procesy wzrostu i różnicowania komórek nowotworowych oraz możliwe zastosowanie w terapii choroby nowotworowej. *Postępy Hig. Med. Dośw.* 2013;67:817–827, <http://dx.doi.org/10.5604/17322693.1061640>
3. Domozyńska A., Górka M.: Trójtlenek arsenu, stary lek – nowe oblicze. *Acta Haematol. Pol.* 2004;35(1):5–14
4. Sacha T.: Historia leczenia przewlekłej białaczki szpikowej. *Hematologia* 2011;1, Supl. B:1–7
5. Jędrzejczak W.W.: Trójtlenek arsenu w leczeniu ostrej białaczki promielocytowej. *Współcz. Onkol.* 2001;5(4):145–146
6. Biedroń M., Wróbel T., Mazur G., Kulickowski K.: Zastosowanie trójtlenku arsenu w leczeniu nowotworów hematologicznych. *Nowotwory* 2003;53(4):422–427
7. Gawęda E.: Arsen i jego związki w środowisku pracy – zagrożenia, ocena narażenia. *Bezpiecz. Pr.* 2005;3:26–28
8. Bizoń A., Andrzejewska A., Milnerowicz H.: Rola związków arsenu w stresie oksydacyjnym oraz w rozwoju cukrzycy. *Med. Środ.* 2013;16(3):47–54
9. Wojciechowska-Mazurek M., Starska K., Brulińska-Ostrowska E., Plewa M., Biernat U., Karłowski K.: Monitoring zanieczyszczeń żywności pierwiastkami szkodliwymi dla zdrowia. Część I. Produkty zbożowe pszenne, warzywne, cukiernicze oraz produkty dla niemowląt i dzieci (rok 2004). *Rocz. Państw. Zakł. Hig.* 2008;59(3):251–266
10. Wojciechowska-Mazurek M., Mania M., Starska K., Rebeniak M., Karłowski K.: Pierwiastki szkodliwe dla zdrowia w grzybach jadalnych w Polsce. *Bromatol. Chem. Toksykol.* 2011;44(2):143–149
11. Adamiak A.E., Kalembasa S., Kuziemska B.: Zawartość metali ciężkich w wybranych gatunkach grzybów jadalnych. *Acta Agrophys.* 2013;20(1):7–16
12. Cano-Lamadrid M., Munera-Picazo S., Burló F., Hojati M., Carbonell-Barrachina Á.A.: Total and inorganic arsenic in Iranian rice. *J. Food Sci.* 2015;80(5):1129–1135, <http://dx.doi.org/10.1111/1750-3841.12849>
13. Wong W.W., Chung S.W., Chan B.T., Ho Y.Y., Xiao Y.: Dietary exposure to inorganic arsenic of the Hong Kong population: Results of the first Hong Kong total diet study. *Food Chem. Toxicol.* 2013;51:379–385, <http://dx.doi.org/10.1016/j.fct.2012.10.010>
14. Wojciechowska-Mazurek M., Mania M., Starska K., Rebeniak M., Postupolski J.: Czy zostaną wprowadzone dopuszczalne poziomy arsenu w żywności? *Przemysł Spożywczy* 2012;6(2):10–14
15. Gosh P., Banerjee M., Giri A.K., Ray K.: Toxicogenomics of arsenic: Classical ideas and recent advances. *Mutat. Res.* 2008;659(3):293–301, <http://dx.doi.org/10.1016/j.mrrev.2008.06.003>
16. Kałużna-Czaplińska J., Grys W., Rynkowski J.: Czynniki neurotoksyczne w środowisku życia dzieci przyczyną zaburzeń rozwojowych w aspekcie autyzmu. *Nowa Pediatr.* 2008;3:50–57
17. Izdebska M., Grzanka A., Szczepański M.A., Litwiniec A.: Wybrane mechanizmy terapeutycznego oddziaływania trójtlenku arsenu w leczeniu nowotworów. *Postępy Hig. Med. Dośw.* 2008;62:463–467
18. Bizoń A., Andrzejewska A., Milnerowicz H.: Rola białek szoku cieplnego w apoptozie komórek. *Postępy Hig. Med. Dośw.* 2010;64:273–283
19. Cieślak D., Hrycaj P.: Od apoptozy do autoimmunizacji – nowe spojrzenie na patogenezę toczenia rumieniowatego układowego. *Reumatologia* 2007;45(6):382–385
20. Chwiłkowska A., Kulbacka J., Saczko J.: Śmierć komórek nowotworowych. Udział reakcji fotodynamicznej w indukcji apoptozy w komórkach nowotworowych. *Pol. Merkuriusz Lek.* 2011;30(175):45–48
21. Portt L., Norman G., Clapp C., Greenwood M., Greenwood M.T.: Anti-apoptosis and cell survival: A review. *Biochim. Biophys. Acta* 2011;1813(1):238–259, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbamcr.2010.10.010>
22. Łabędzka K., Grzanka A., Izdebska M.: Mitochondrium a śmierć komórki. *Postępy Hig. Med. Dośw.* 2006;60:439–446
23. Mihara M., Erster S., Zaika A., Petrenko O., Chittenden T., Pancoska P. i wsp.: p53 has a direct apoptogenic role at the mitochondria. *Mol. Cell* 2003;11(3):577–590, [http://dx.doi.org/10.1016/S1097-2765\(03\)00050-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1097-2765(03)00050-9)
24. Podhorecka M., Szymczyk A., Markowicz J., Pawłowski J., Macheta A.: Ocena skuteczności leczenia chorych na ostrą białaczkę promielocytową w materiale własnym Kliniki Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku Uniwersytetu Medycznego w Lublinie – doniesienie wstępne. *Postępy Nauk Med.* 2013;26(10):737–742

25. Shen Z.X., Chen G.Q., Ni J.H., Li X.S., Xiong S.M., Qiu Q.Y. i wsp.: Use of arsenic trioxide (As_2O_3) in the treatment of acute promyelocytic leukemia (APL): II. Clinical efficacy and pharmacokinetics in relapsed patients. *Blood* 1997;89(9):3354–3360
26. Niu C., Yan H., Yu T., Sun H.P., Liu J.X., Li X.S. i wsp.: Studies on treatment of acute promyelocytic leukemia with arsenic trioxide: Remission induction, follow-up, and molecular monitoring in 11 newly diagnosed and 47 relapsed acute promyelocytic leukemia patients. *Blood* 1999;94(10):3315–3324
27. Zhu H., Hu J., Li X., Chen L., Zhao H., Zhou W. i wsp.: All-trans retinoic acid and arsenic combination therapy benefits low-to-intermediate-risk patients with newly diagnosed acute promyelocytic leukaemia: A long-term follow-up based on multivariate analysis. *Br. J. Haematol.* 2015;171:277–280, <http://dx.doi.org/10.1111/bjh.13375>
28. He X., Yang K., Chen P., Liu B., Zhang Y., Wang F. i wsp.: Arsenic trioxide-based therapy in relapsed/refractory multiple myeloma patients: A meta-analysis and systematic review. *Oncotargets Ther.* 2014;10(7):1593–1599, <http://dx.doi.org/10.2147/OTT.S67165>
29. Schiller G.J., Slack J., Hainsworth J.D., Mason J., Saleh M., Rizzieri D. i wsp.: Phase II multicenter study of arsenic trioxide in patients with myelodysplastic syndromes. *J. Clin. Oncol.* 2006;24(16):2456–2464, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2005.03.7903>
30. Zheng W.L., Zhang G.S., Xu Y.X., Shen J.K., Dai C.W., Pei M.F.: Arsenic trioxide, thalidomide and retinoid acid combination therapy in higher risk myelodysplastic syndrome patients. *Leuk. Res.* 2008;32(2):251–254, <http://dx.doi.org/10.1016/j.leukres.2007.05.025>
31. Rogers C.S., Yedjou C.G., Sutton D.J., Tchounwou P.B.: Vitamin D₃ potentiates the antitumorigenic effects of arsenic trioxide in human leukemia (HL-60) cells. *Exp. Hematol. Oncol.* 2014;3(1):9, <http://dx.doi.org/10.1186/2162-3619-3-9>
32. Mathews V.V., Paul M.S., Abhilash M., Manju A., Abhilash S., Nair R.H.: Mitigation of hepatotoxic effects of arsenic trioxide through omega-3 fatty acid in rats. *Toxicol. Ind. Health* 2014;30(9):806–813, <http://dx.doi.org/10.1177/0748233712463778>
33. Messarah M., Saoudi M., Boumendjel A., Kadeche L., Boulakoud M.S., el Feki A.: Green tea extract alleviates arsenic-induced biochemical toxicity and lipid peroxidation in rats. *Toxicol. Ind. Health* 2013;29(4):349–359, <http://dx.doi.org/10.1177/0748233711433934>