

IRENEUSZ LITWIN, PAWEŁ LIS, EWA MACIASZCZYK-DZIUBIŃSKA

*Zakład Genetyki i Fizjologii Komórki
Instytut Genetyki i Mikrobiologii
Uniwersytet Wrocławski
Przybyszewskiego 63/77, 51-148 Wrocław
E-mail: Ireneusz-litwin@wp.pl*

DWIE TWARZE ARSENU

WSTĘP

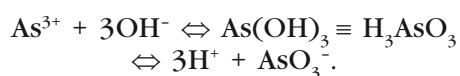
Człowiek, podobnie jak inne organizmy, jest narażony na różne czynniki stresowe. Jednym z nich jest ciągła ekspozycja na wszechobecne występujące w środowisku metale. W reakcji na ten rodzaj presji organizmy wykształciły różne mechanizmy pozwalające na przeżycie w niekorzystnych warunkach. Podobnie jest z człowiekiem. W przeciwieństwie jednak do innych organizmów nauczył się on wykorzystywać otaczające elementy środowiska do własnych celów. Właściwości metali oraz stosunkowo prosty sposób ich pozyskiwania, stały się czynnikami determinującymi ich wykorzystanie przez ludzi. Już około 5000 lat p.n.e. człowiek nauczył się obróbki miedzi, wykorzystując ten metal do produkcji broni oraz ozdób. Następnie w niespełna 2000 lat posiadał wiedzę pozwalającą mu na korzystanie z brązu i żelaza. Równie starą historię posiada arsen, który używa-

ny był przez ludzi już 2500 lat temu. Szybko przekonano się, że pierwiastek ten posiada właściwości lecznicze, stosowano go bowiem jako medykament w terapii wielu dolegliwości. Jednocześnie do połowy XIX w. używano arsenu jako najpowszechniejszej z trucizn. Mimo upływu tysięcy lat „dwie twarze arsenu”, jego pozytywny, jak i negatywny wpływ na życie ludzi, nadal stanowią ważny aspekt egzystencji ludzi na całym świecie. Z jednej strony bowiem staje się on coraz istotniejszym i obiecującym elementem leczenia wielu dolegliwości, z drugiej natomiast, jego toksyczność i szkodliwy wpływ na zdrowie dotyka setek tysięcy ludzi zamieszkujących prawie wszystkie kontynenty. Biorąc pod uwagę wszechobecność arsenu w ludzkim życiu, nauka stara się poznać jego naturę, właściwości, a następnie wykorzystać tę wiedzę dla własnych celów.

WŁAŚCIWOŚCI CHEMICZNE ARSENU

Arsen jest pierwiastkiem położonym w V grupie układu okresowego należącym do azotowców (BIELAŃSKI 1987). Tworzy związki zarówno z metalami (np. Fe czy Co), jak i niemetalami (np. C, O czy H). W zależności od warunków środowiska może występować na czterech stopniach utlenienia: -III, 0, +III i +V, spośród których występuje najpowszechniej na dwu ostatnich, a ich związki mają największe znaczenie biologiczne (CAUSSY 2003,

OREMLAND i STOLZ 2005, MONDAL i współaut. 2006). Arsen na +III stopniu utlenienia przedstawia właściwości amfoteryczne:



Na +V stopniu utlenienia występuje pod postacią kwasu arsenowego – H_3AsO_4 . W stanie wolnym arsen występuje w trzech odmianach alotropowych. Najczęściej spoty-

kaną odmianą jest odmiana zwana arsenem szarym. Tworzy ona kruche, słabo przewodzące, romboedryczne kryształy o metalicznym połysku. Jest ona najbardziej trwała. Odmiana żółta jest produktem szybkiej kondensacji par arsenu. Forma zwana czarnym arsenem, powstaje przez ogrzewanie arsenu szarego w szklanej rurze z wodorem (BIELAŃSKI 1987). W warunkach naturalnych arsen występuje w postaci własnych minerałów siarczkowych, takich jak aury pigment (As_2S_3), lelingit ($FeAs_2$), arsenopiryt ($FeAsS$) i realgar (As_2S_2), a także jako pierwiastek towarzyszący takim minerałom jak kobaltyn ($CoAsS$), enargit (Cu_3AsS_4) czy prustyt (Ag_3AsS_3) (BIELAŃSKI 1987, DREWNIAK i SKŁODOWSKA 2007).

W Polsce arsen wydobywano w Żłotym Stoku (woj. dolnośląskie) aż do 1962 r. (BYLIŃSKA i współaut. 2005, DZIUBEK 2006). Ciekawostką jest, że na początku XX w. kopalnia ta zaspokajała nawet do 20% światowego zapotrzebowania na arsen (wydobycie sięgało 2400 ton) (BYLIŃSKA i współaut. 2005). Niewielkie ilości minerałów zawierających arsen można spotkać także w Miedziance i Czarnowcu (DREWNIAK i SKŁODOWSKA 2007). Pewne ilości tego pierwiastka pozyskiwane są jako element towarzyszący w kopalniach miedzi KGHM Polska Miedź (DZIUBEK 2006). Naturalnie najwyższe stężenia arsen osiąga w glebie i wodach gruntowych Bieszczad dzięki bogatym w arsen minerałom występującym w okolicach Baligródu (DREWNIAK i SKŁODOWSKA 2007).

HISTORIA UŻYCIA ARSENU W MEDYCYNIE

Jak już wspomniano we wstępie, zarówno lecznicze, jak i toksyczne właściwości arsenu znane są ludzkości od co najmniej 2500 lat. Jedną z najpowszechniej używanych na przestrzeni wieków trucizn był arsenik (As_2O_3). Wynikało to z jego cech charakterystycznych: dostępności, niskiego kosztu produkcji, podobieństwa do cukru, a także braku smaku i zapachu. Co ważne, nie powodował on natychmiastowego zgonu, a objawy zatrucia były niespecyficzne (należą do nich np. arytmia czy rozstrojenie psychiczne) (ANTMAN 2001). Arsenik to prawdopodobnie jedna z ulubionych trucizn cesarzy Kaliguli i Nerona (właśnie Neron posłużył się tym związkem przy zabójstwie swego przyrodniego brata Brytanyka), a także rodu Borgiów (JOLLIFFIE 1993). W średniowieczu, jak i okresach późniejszych, określano arsenik mianem „proszku sukcesji”, „trucizny królów i królem trucizn”, czy też „proszkiem spadku” (JOLLIFFIE 1993, DILDA i HOGG 2007). Na dworze Ludwika XVI, króla Francji, gdzie bladeść była uważana za atrakcyjną i boską cechę, regularnie spożywano arsenik by wybielić cerę. W 1775 r. Carl Scheele odkrył arsenooctan miedzi(II), który nazwano „Paris Green”. Używano go jako pigmentu farb i tapet wielu ówczesnych domów. Istnieją doniesienia o licznych dolegliwościach wśród ludzi mieszkających w domach pokrytych toksycznymi farbami i tapetami. Arsenik był trucizną z wyboru, aż do odkrycia w połowie XIX w. przez Jamesa Marsha metody wykrywania arsenu w tkaninach (DEMBITSKY i LEVITSKY 2004).

Równie starą historię posiada terapia związkami arsenu. Ojciec medycyny, Hipokrates, używał aury pigmentu (As_2S_3) i realgaru (As_2S_2) jako składników maści przeciw guzom (JOLLIFFIE 1993), z kolei Galen, najsłynniejszy rzymski medyk, stosował As_2S_3 w leczeniu owrzodzeń (TIEKINK i GIELEN 2005). Terapie związkami arsenu udokumentowali w swoich pracach Arystoteles i Pliniusz Młodszy (JOLLIFFIE 1993). Uważa się, że od ponad 2400 lat różne związki arsenu były stosowane w medycynie ludowej na Dalekim Wschodzie, m.in. w Chinach. W okresie Renesansu orędownikami używania arsenu w terapii medycznej byli wybitni uczeni: Paracelsus (autor sławnego twierdzenia, że „Wszystkie substancje są truciznami. Tylko dawka czyni trucizną lub lekiem”) (JOLLIFFIE 1993) oraz Wiliam Whithering (odkrył i wprowadził terapię naparstnicą) (ANTMAN 2001).

W 1786 r. angielski fizyk Thomas Fowler odkrył i zastosował w terapii medycznej 1% roztwór soli kwasu *meta*arsenowego $KAsO_2$. Mikstura ta, nazwana później na cześć odkrywcy roztworem Fowlera, stosowana była w leczeniu wielu różnych dolegliwości takich jak: astma, cukrzyca, gruźlica, gorączka reumatoidalna, a jako tonik w przypadkach anemii (JOLLIFFIE 1993, WAXMAN i ANDERSON 2001). Używano go także jako pierwszego chemioterapeutyku w leczeniu białaczki (1865 r., Lissauer). Zapomniany na kilka dziesięcioleci, ponownie został odkryty w 1934 r. przez Forknera i Scott'a, którzy to potwierdzili pozytywne efekty terapii tym roztwo-

rem na 9 pacjentach z chroniczną białaczką szpikową (JOLLIFFIE 1993).

Od początku XIX w. zaczęto stosować organiczne związki arsenu. Dimetyloarsenian sodu stosowany był w terapii przeciw pelagrze oraz malarii, a wraz z odkrytym w XX w. przez Breinla i Thomasa atoksylem także w leczeniu śpiączki afrykańskiej. Terapia arsenem swój szczyt osiągnęła w 1911 r., kiedy to po raz pierwszy w leczeniu kiły (*Tre-*

ponema pallidum) zastosowano salwarsan (Ryc. 1). Związek ten otrzymał w 1907 r. Paul Ehrlich. Rok później za stosowanie z powodzeniem związków arsenu w medycynie został uhonorowany Nagrodą Nobla. Terapia mimo długiego czasu trwania (cały cykl leczniczy trwał 18 miesięcy), a także wielu efektów ubocznych, była jedyną skuteczną metodą walki z tą bakterią, aż do wynalezienia penicyliny (JOLLIFFIE 1993).

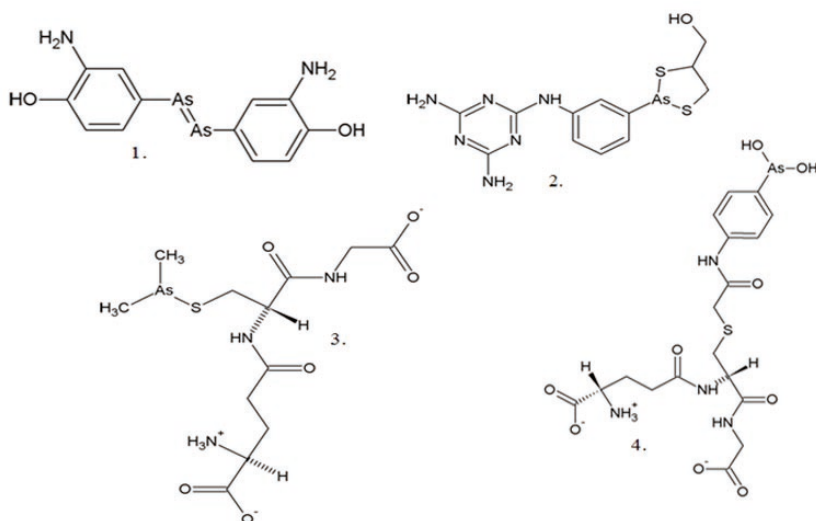
WSPÓŁCZESNE UŻYCIE ZWIĄZKÓW ARSENU W TERAPII MEDYCZNEJ

O ile kariera odkrytego przez Ehrlicha salwarsanu była krótka, gdyż szybko został wyparty przez penicylinę, o tyle arsenik wydaje się mieć wielką przyszłość. Pod koniec lat 60. XX w. w Chinach odkryto, iż maść zawierająca arsenik jest skuteczna w leczeniu raka skóry. W 1971 r. rozpoczęły się pierwsze próby podawania tego związku dożylnie, natomiast w 2000 r. amerykańska Food and Drug Administration dopuściła arsenik (nazwa handlowa Trisenox) do powszechnego użytku w kuracji ostrej białaczki promielocytowej w USA (JĘDRZEJCZAK 2001).

Ostra białaczka promielocytowa (ang. acute promyelocytic leukemia, APL), to nowotwór powodowany przez mutację polegającą najczęściej na przeniesieniu genu kodującego jądrowy receptor dla kwasu retinowego alfa ($RAR\alpha$) z chromosomu 17, w sąsiedztwo genu PML zlokalizowanego na chromosomie 15. $RAR\alpha$ może być także translokowany w okolice genów *NuMA* i *PLZF* znajdujących się na chromosomie 11 lub *NMP* znajdującego się na chromosomie 6. Wynikiem tej

nieprawidłowości jest powstanie białka fuzyjnego PML- $RAR\alpha$, efektem fenotypowym natomiast zaburzenie proliferacji i dojrzewania promielocytów, czyli drugiego w kolejności stadium rozwojowego granulocytów, co objawia się ich nadmierną akumulacją w szpiku, ciężką niedokrwistością i skazą krwotoczną (JĘDRZEJCZAK 2001).

$RAR\alpha$ jest jądrowym receptorem hormonalnym regulującym transkrypcję. Wraz z receptorem RXR (ang. retinoid X receptor), tworzy heterodimer, który przyłącza się do specyficznej sekwencji DNA, tzw. elementu odpowiedzi na kwas retinowy, tworząc jednostkę transkrypcyjną indukowaną przez kwas retinowy. Przy braku tego kwasu heterodimer $RAR\alpha$ -RXR połączony jest z korepresorem, przez co niemożliwe jest przyłączenie kompleksu inicjującego transkrypcję. Przyłączenie natomiast kwasu retinowego powoduje oddysocjowanie korepresora i umożliwienie transkrypcji. W przypadku APL chimera białkowa PML- $RAR\alpha$ nie reaguje na fizjologiczne stężenia kwasu retinowego, przez co



Ryc. 1. Związki arsenu stosowane w terapii medycznej

1. Salwarsan, 2. Melarsoprol oraz będące w fazie badań klinicznych 3. GSAO, 4. Z10-101.

geny odpowiadające za odróżnicowanie promielocytów ulegają ciągłej represji (WYSOCKI i WIŚNIEWSKA 2002).

Białko PML jest proteiną biorącą udział w regulacji procesu zaprogramowanej śmierci komórki czyli apoptozy. W normalnych komórkach PML, po związaniu z SUMO-1, występuje w ciałkach jądrowych (ang. nuclear body). W strukturach tych oddziałuje z wieloma innymi białkami odpowiedzialnymi m.in. za regulację cyklu komórkowego. Prawidłowa struktura tego białka zapewnia indukcję apoptozy, odpowiednią ekspresją genów MHC czy też hamowanie transformacji nowotworowej. Obecność chimery PML-RAR α powoduje niemożność pełnienia tych wszystkich funkcji (WYSOCKI i WIŚNIEWSKA 2002).

Podstawą terapii przeciw APL jest podawanie tretynoiny, czyli kwasu transretinowego, w połączeniu z różnymi cytostatykami. Kuracja ta pozwala na całkowitą remisję tej choroby u 90% pacjentów, z czego 90% przeżywa bez nawrotu powyżej 2 lat. Problem pojawia się, gdy choroba atakuje ponownie, gdyż bardzo często chory nie reaguje na stosowaną wcześniej terapię (JĘDRZEJCZAK 2001). W takim przypadku doskonale sprawdza się arsenik, dzięki któremu całkowite wyleczenie ma miejsce u około 90% pacjentów. Lek ten podawany jest dożylnie w roztworze glukozy w stężeniu 5%. Zazwyczaj jeden cykl terapii trwa pięć dni, podczas których pacjent otrzymuje raz dziennie dawkę leku, po czym następuje dwudniowa przerwa. Cykl ten powtarzany jest 5 razy. W czasie leczenia występują liczne skutki uboczne, jednak nie zmuszają one do zaprzestania kuracji. Są to zazwyczaj wysypki, rumienie, nudności, wymioty, podwyższona aktywność enzymów wątrobowych (JĘDRZEJCZAK 2001), hiperleukocytoza czy też wydłużenia odcinka QT w EKG (BIEDROŃ i współaut. 2003).

Intensywne badania przyczyniły się do dość dokładnego poznania molekularnych mechanizmów przeciwnowotworowego działania As₂O₃ (DILDA i HOGG 2007). W przeciwieństwie do tretynoiny, głównym celem działania arseniku jest nie RAR α , ale bogate w siarkę cysteiny białko PML (JĘDRZEJCZAK 2001). W niskich dawkach, związek ten indukuje różnicowanie komórek. Białko fuzyjne PML-RAR blokuje zróżnicowanie komórek poprzez związanie korepresorów transkrypcyjnych, takich jak SMRT/N-CoR i deacetylaza histonowa. Wykazano, że arsenik powoduje pośrednio fosforylację wymie-

nionych wcześniej korepresorów i ich oddysocjowanie, co skutkuje odróżnicowaniem. Proces ten może zachodzić także innym sposobem, a mianowicie poprzez spowodowaną As₂O₃ degradacją chimery PML-RAR α (DILDA i HOGG 2007).

W wysokich stężeniach arsenik powoduje apoptozę komórek nowotworowych. Uważa się, iż arsenik promuje zaprogramowaną śmierć komórki na kilku drogach. Indukcja apoptozy przez As₂O₃ powodowana jest produkcją reaktywnych form tlenu (ROS). Otóż arsenik indukuje działanie enzymów takich jak oksydaza NADPH, które produkują reaktywne formy tlenu, co powoduje uwolnienie cytochromu c, aktywację kaspazy 3 oraz aktywację ekspresji białek takich jak p38 czy AP1, co w efekcie prowadzi do śmierci komórek (CHOU i współaut. 2005, DILDA i HOGG 2007). Inną drogą, dzięki której medykament ten może powodować apoptozę, jest oddziaływanie z grupami tiolowymi białek kanałowych błon mitochondrialnych, przez co stają się one permanentnie otwarte, a to z kolei powoduje załamanie potencjału tychże błon. Uważa się, że As₂O₃ promuje apoptozę przez modulację ekspresji białka bcl-2 na poziomie mRNA i translacji. Ponieważ białko to pełni funkcję ochrony komórek przed zaprogramowaną śmiercią, jego modyfikacje umożliwiają zajęcie tego procesu. Istotną rolę w indukcji apoptozy przez arsenik odgrywa zdolność tego związku do aktywacji kaspaz m.in. 1, 2 i 9. Wzmocnienie ich działania ma ważny wpływ na szybkość i przebieg tego procesu. Istotnym czynnikiem, od którego zależne jest działanie arseniku, jest wewnątrzkomórkowe stężenie glutationu (GSH). Jedną z podstawowych funkcji tego tripeptydu jest eliminacja wolnych rodników. W komórkach, w których ilość GSH jest niewielka, arsen wysyca większość grup tiolowych upośledzając działanie tego związku – reaktywne formy tlenu nie są eliminowane, a co za tym idzie apoptoza może być zainicjowana. Z kolei w komórkach, gdzie stężenie glutationu jest wysokie, arsen nie jest w stanie zmodyfikować wszystkich cząsteczek, więc wolne rodniki są efektywnie usuwane (TIEKINK i GIELEN 2005).

Badania wskazują na zdolność As₂O₃ do zatrzymywania rozwoju komórek różnych nowotworów (także APL) w fazie G₁ i/lub G₂-M cyklu komórkowego. Uważa się, że jest to związane ze zmniejszeniem aktywności kinaz zależnych od cyklin takich jak CDK2

czy CDK6. W ten sposób zakłócona zostaje sekwencja ich aktywacji i dezaktywacji, co uniemożliwia podział komórki (DILDA i HOGG 2007).

Znane są jeszcze inne mechanizmy cytostatycznego działania As_2O_3 , takie jak jego wiązanie się z grupami sulfhydrylowymi tubuliny (TIEKINK i GIELEN 2005), a także hamowanie angiogenezy, czyli procesu powstawania nowych naczyń krwionośnych (WAXMAN i ANDERSON 2001).

Obecnie trwają badania kliniczne mające na celu wykazanie skuteczności terapii arsenikiem w leczeniu innych białaczek. Jednym z takich nowotworów jest szpiczak mnogi, w przypadku którego odkryto inny, niż wymienione powyżej, mechanizm cytostatyczny. Zmienione nowotworowo komórki plazmatyczne wytwarzają liczne cytokiny m.in. interleukinę 6, która wzmacnia wzrost komórek szpiczaka blokując jednocześnie ich apoptozę. Jednym z głównych czynników transkrypcyjnych regulujących ekspresję IL-6 jest czynnik jądrowy κB (NF- κB). Okazało się, iż As_2O_3 blokuje transkrypcję NF- κB , dzięki czemu zahamowany zostaje rozrost nowotworu. Nie pozwala także na adhezję komórek zmienionych do fibronektyny, co ogranicza wzrost i przeżycie guza (BIEDROŃ i współaut. 2003).

Także inne nowotwory poddawane są testom klinicznym. Należą do nich ostra białaczka szpikowa, przewlekła białaczka szpikowa, zespoły mielodysplastyczne, chłoniaki złośliwe, nowotwory wątroby, trzustki, żołądka, jajników, prostaty, nerek, płuc, piersi i glejak wielopostaciowy (BIEDROŃ i współaut. 2003, DILDA i HOGG 2007).

Warty wspomnienia jest fakt, iż trwają próby kliniczne z innymi nieorganicznymi związkami arsenu, mogącymi stanowić skuteczną alternatywę dla obecnej terapii APL. Jednym z nich jest realgar (As_4S_4). Podobnie jak arsenik, stosowany był w chińskiej medycynie ludowej w leczeniu syfilisu, malarii czy chorób pasożytniczych powodowanych przez *Plasmodium* sp. lub *Schistosoma japonicum*. Odkryto, iż realgar indukuje odróżnicowanie chimery RAR α -PML, a także apoptozę komórek zmienionych nowotworowo. Podejrzewa się, że dzieje się tak odpowiednio poprzez zwiększenie aktywności PSMC2 i PSMD1 oraz zwiększenie ekspresji Paf-1 i kaspazy 9. Sześcioletnie badania na 129 pacjentach są wielce obiecujące. Zaobserwowano pełną reemisję, zarówno u pacjentów nowodiagnozowanych, jak i tych z nawrotami choroby. Wydaje się także, że realgar powoduje

mniej skutków ubocznych niż As_2O_3 (DILDA i HOGG 2007)

Obecnie trwają także próby z wprowadzeniem do terapii przeciwnowotworowej związków arsenoorganicznych. Przykładami takich związków są kwas 4-N-amino-S-glutatioacetylofenyloarseninowy (GSAO) oraz S-dimetyloarseninoglutation (Z10-101) (Ryc. 1). GSAO działa głównie na mitochondria, inaktywując transporter wewnętrznej błony, translokazę adeninową, poprzez wiązanie się z siarkowymi aminokwasami. Białko to wymienia powstający w matriks ATP, na obecny w cytozolu ADP. Zaburzenie tego procesu prowadzi do depolaryzacji mitochondriów, zwiększenia ilości wolnych rodników, zatrzymania podziałów, a w konsekwencji do apoptozy. Wykazano, że związek ten szczególnie silnie oddziałuje na komórki nabłonka wyścielającego dzięki temu, iż występują w nich wysokie stężenia wapnia, a GSAO wiąże się z translokazą adeninową szczególnie obficie w obecności tego pierwiastka. Właściwości te pozwalają na silne hamowanie angiogenezy udokumentowane w przypadku nowotworów płuc czy trzustki u myszy. W 2007 r. rozpoczęto próby kliniczne (DILDA i HOGG 2007).

Z10-101 ma za sobą I fazę badań klinicznych. Okazał się on być lekiem dobrze tolerowanym, wykazującym działanie pro-apoptyczne. Związek ten zatrzymuje cykl komórkowy na granicy fazy G_2 -M, a także powoduje załamanie potencjału błon mitochondrialnych. Z10-101 prawdopodobnie rozpada się do kwasu dimetyloarsenowego (III) i łączy z grupami sulfhydrylowymi białek uniemożliwiając im w ten sposób pełnienie ich funkcji (DILDA i HOGG 2007).

Śpiączka afrykańska jest chorobą, w której zwalczaniu także stosowane są związki arsenu. Szacuje się, że zainfekowanych nią jest od 350 000–500 000 ludzi, natomiast aż 60 mln jest zagrożonych zarażeniem. Od lat 60. ubiegłego wieku liczba zgonów spowodowanych tą chorobą gwałtownie rośnie (BOUTEILLE i współaut. 2003). Powodowana jest ona przez pierwotniaka *Trypanosoma brucei* występującego w dwóch podgatunkach: *gambiense* (występuje w centralnej i zachodniej Afryce) i *rhodesiense* (występuje w Afryce wschodniej). Choroba wywoływana przez *T.b.rhodesiense*, określana jako trypanosomoza rodezyjska, charakteryzuje się ostrzejszym przebiegiem niż trypanosomoza gambijska. Wektorem tej choroby są muchy z rodzaju *Glossina* sp. (MATOVU i współaut. 2001, BOUTEILLE i współaut.

2003). Zażenie jest wynikiem ugryzienia przez owada i wprowadzenia pierwotniaka wraz ze śliną do krwiobiegu. Choroba ma dwa stadia: hematologiczne i neurologiczne, wyróżnione ze względu na miejsce pasożytowania pierwotniaka. Pierwsza faza leczona jest suraminem (w przypadku *Trypanosoma brucei rhodesiense*) i pentamidynem (w przypadku *Trypanosoma brucei gambiense*) (BOUTEILLE i współaut. 2003). Leki te są nieskuteczne w leczeniu drugiej fazy, w której to najpowszechniej stosowanym medykamentem jest odkryty w 1949 r. melarsoprol – organiczny związek arsenu, aktywny zarówno przeciwko *Trypanosoma brucei gambiense*, jak i *rhodesiense* (MATOVU i współaut. 2001, BOUTEILLE i współaut. 2003, ZIRAR i współaut. 2008). Podawany jest on dożylnie, rozpuszczony w glikolu propylenu (BOUTEILLE i współaut. 2003, ZIRAR i współaut. 2008). Terapia składa się z 3–4 cykli, w czasie których wstrzykuje się w odstępach 24 godzin 3–4 dawki wzrastających stężeń leku. Pomiedzy cyklami stosuje się 10 dniową przerwę. W czasie terapii mogą wystąpić liczne skutki uboczne, takie jak: tachykardia, gorączka, biegunka czy wymioty. 3–6%

pacjentów umiera z powodu syndromu encefalopatycznego (opuchnięcie i krwawienie do mózgu). Mimo ryzyka poważnych komplikacji jest to nadal jedna z niewielu skutecznych metod walki z tą chorobą (BOUTEILLE i współaut. 2003).

Niewiele wiadomo na temat molekularnych mechanizmów działania cytotoksycznego melarsoprolu przeciw trypanosomom. Uważa się, że lek ten jest lipofilny, co umożliwia mu wnikanie na zasadzie biernej dyfuzji. Są także doniesienia o możliwości jego pobierania przez transporter dla adenozyliny *TbATI* (ALIBU i współaut. 2006). Po wnikięciu do wnętrza pierwotniaka, związek wiąże się z grupami sulfhydrylowymi białek, powodując ich inhibicję, a przez to uniemożliwia pełnienie ich funkcji. Działanie takie wykazano głównie wobec enzymów glikolitycznych. Stosowanie melarsoprolu w terapii ludzi umożliwia jego zdolność do preferencyjnego akumulowania się w pierwotniakach, uprzywilejowanego wiązania się z ich enzymami a także faktu, że jedynym źródłem energii dla tych organizmów jest glikoliza (BOUTEILLE i współaut. 2003).

MOLEKULARNE MECHANIZMY TOKSYCZNOŚCI ARSENU

Poziom toksyczności arsenu jest silnie skorelowany z formą w jakiej występuje ten pierwiastek. Za najbardziej toksyczne uważa się związki arsenu na -III stopniu utlenienia, takie jak H_3As czy $(CH_3)_3As$. Mniej szkodliwe właściwości wykazuje As na +III stopniu utlenienia, w formie nieorganicznej i organicznej. Najmniej toksyczny jest arsen na +V stopniu utlenienia, przy czym związki organiczne są mniej szkodliwe niż nieorganiczne. Za nietoksyczny uważa się arsen pierwiastkowy (na 0 stopniu utlenienia). Występuje zatem pewna hierarchia toksyczności: As(-III) organiczny, nieorganiczny > As(+III) organiczny > As(+III) nieorganiczny > As(V) nieorganiczny > As(V) organiczny (MONDAL i współaut. 2006, TSENG 2007). Oprócz formy w jakiej występuje arsen, toksyczność zależy także od: drogi wchłaniania tego pierwiastka, czasu ekspozycji, a także rodzaju organizmu (MONDAL i współaut. 2006). Udowodniono bowiem, że proces nowotworzenia u gryzoni, którym podawano arsen nieorganiczny, zachodzi o wiele trudniej niż u ludzi (ROSSMAN 2003).

Toksyczność związków As(III) wynika z ich silnej reaktywności wobec grup sulfhydrylowych i imidazolowych białek, natomiast związków As(V) związaną jest z podobieństwem jonów arsenianowych do jonów fosforanowych (BUN-YA i współaut. 1996, DREWNIAK i SKŁODOWSKA 2007). Właściwości te powodują szereg toksycznych efektów, które mogą prowadzić do uszkodzenia tkanek, nowotworzenia, a także śmierci.

Mutagenne działanie arsenu przejawia się w indukowaniu powstawania aberracji chromosomalnych oraz hamowaniu mechanizmów naprawy DNA. Do najczęściej spotykanych mutacji powodowanych przez arsen należą: przerwy w strukturze chromatyd, aneuploidyacja, wymiana chromatyd siostrzanych, pęknięcia, fragmentacje, złamania, a także endoreplikacje (HUGHES 2002, ROSSMAN 2003). Wszystkie te nieprawidłowości zależne są od: dawki, czasu ekspozycji, a także formy arsenu. Udowodniono, że związki As(III) częściej powodują powstawanie mutacji, niż związki As(V). W obecności związków As(III) znacznie spada potencjał naprawczy komórek. W bada-

niach na fibroblastach ludzkich stwierdzono silne hamowanie naprawy dimerów tymidynowych. Zaobserwowano także spadek aktywności ligazy DNA. Inhibicja tego enzymu zachodzi pośrednio poprzez zmiany komórkowego poziomu redoks, a także poprzez działanie arsenu na fosforylację białek, a co za tym idzie, zaburzenie sygnalizacji komórkowej (HUGHES 2002). Wykazano także, że arsen powoduje poliribozylację ADP. Proces ten upośledza naprawę DNA oraz transdukcję sygnałów wewnątrzkomórkowych (ROSEN 2002).

Badania wskazują także na jeszcze jedną drogę, na której arsen może działać mutagenie. Otóż ekspozycja na niskie stężenia arseninów upośledza działanie białka p53. Spowodowane jest to prawdopodobnie przez indukowaną przez te związki hipermetylację promotora tego białka. Komórka staje się wrażliwa na wszelkie czynniki promujące podział, jednak brak odpowiedniego poziomu aktywności p53 sugeruje, że dzielić mogą się komórki z uszkodzonym DNA (SALNIKOW i ZHITKOVICH 2008).

Warto wspomnieć, że w niskich, niemu-tagennych stężeniach związki arsenu mogą działać jako czynnik kokarcynogenny. Powodują one wzrost potencjału mutagennego: promieniowania X, N-metylo-N-nitromocznika, diepoksybutanu czy też metylometanosiarczanu. Doświadczenia na myszach pokazały, że ekspozycja na arsen połączona z promieniowaniem UV prowadzi do znaczącego wzrostu częstości występowania nowotworów skóry w porównaniu z grupą kontrolną, którą były myszy poddawane działaniu tylko promieniowania UV lub tylko arsenu (SALNIKOW i ZHITKOVICH 2008).

Inne badania wskazują, że arseniny, i być może także ich metylowane pochodne, posiadają silne właściwości promujące proliferację. Jest to wynikiem zwiększenia ekspresji czynników pozytywnie regulujących podziały, takich jak: E2F-1, TGF α czy GM-CSF, a jednocześnie zmniejszenia ilość wytwarzanych negatywnych regulatorów podziałów, np. fosfatazy-1 kinazy MAP (ROSSMAN 2003). Opisano zależność między poziomem ekspresji cykliny D a obecnością arsenu. Cyklina D jest białkiem, które bardzo szybko ulega degradacji, niezbędnym do przejścia komórki z fazy G1 cyklu komórkowego do fazy S, hamującym czynniki antywzrostowe takie jak pRb. Okazało się, że już 12-godzinna ekspozycja na niskie stężenia arsenu powoduje nadmierną proliferację komór-

rek zarówno zdrowych, jak i uszkodzonych (SALNIKOW i ZHITKOVICH 2008).

Jak już wspomniano, ważnym efektem ekspozycji komórek na arsen jest produkcja dużej ilości reaktywnych form tlenu. Proces ten może zachodzić dwiema drogami. Pierwszą z nich jest indukcja białek związanych z wytwarzaniem ROS. Przykładem takiego białka może być oksydaza NADPH (TIEKINK i GIELEN 2005). Drugą z nich jest hamowanie protein związanych z usuwaniem ROS. Proces ten może być wynikiem wiązania się arsenu z cysteinowymi resztami białek, jak np. katalazy, lub w wyniku wyczerpania się wewnątrzkomórkowych antyoksydantów, takich jak glutation (TIEKINK i GIELEN 2005, SALNIKOW i ZHITKOVICH 2008). Produkcja reaktywnych form tlenu jest niezwykle istotnym elementem toksycznych oddziaływań arsenu na komórkę. Ich wytwarzanie powoduje kaskadę zmian, które prowadzą do innego profilu ekspresji białek, a to z kolei może być motorem wielu niekorzystnych procesów ogólnoustrojowych.

Jon arsenianowy (AsO_4^-) strukturą i reaktywnością przypomina jon fosforanowy (PO_4^-) (BUN-YA i współaut. 1996, HUGHES 2002). Powoduje to, że jony arsenianowe współzawodniczą z fosforanami o udział w ważnych procesach biologicznych, począwszy od transportu do komórki, aż po budowę różnych struktur subkomórkowych. Podobieństwo to prowadzi do zastępowania jonów PO_4^- jonami AsO_4^- w reakcjach energetycznych. Podczas glikolizy powstaje ADP-arsenian oraz 1-arseno-3-fosfo-D-glicerynian, które rozprzęgają produkcję ATP. Ponadto, w wyniku ich reakcji z glukozą powstać może glukozo-6-arsenian, który jest substratem dla dehydrogenazy glukozo-6-fosforanu i może ją inhibować. W mitochondriach z części ADP, bursztynianu i arsenu syntetyzowany może być arsenian adenozy-5-difosforanu (HUGHES 2002). Inhibowane są także różne enzymy uczestniczące w procesie produkcji energii np. dehydrogenaza pirogronianowa (SALNIKOW i ZHITKOVICH 2008). Wszystko to powoduje gwałtowny spadek produkcji ATP, a w konsekwencji wyczerpanie komórkowych źródeł energii. Warto wspomnieć także, że arsenian nie tylko zastępuje fosforany w procesach produkcji ATP, ale także upośledza w ten sposób działanie Na^+/K^+ ATPazy, czy transport wymienny anionów w erytrocytach ludzkich (HUGHES 2002).

WYSTĘPOWANIE ARSENU W ŚRODOWISKU

Arsen jest pierwiastkiem naturalnie występującym w powietrzu atmosferycznym, gdzie ulega on łatwemu rozprzestrzenianiu pod wpływem wiatru (DREWNIAK i SKŁODOWSKA 2007). Jego średnie stężenie waha się w przedziale od 0,01 do 1 ng/m³. Występuje prawie wyłącznie w postaci związków nieorganicznych. Jego naturalnymi źródłami są wybuchy wulkanów i falowanie mórz, natomiast do źródeł antropogenicznych należy: spalanie węgla, wydobywanie surowców mineralnych, a także przemysł hutniczy. Szczególnie wysokie stężenie tego pierwiastka odnotowuje się na niektórych silnie uprzemysłowionych obszarach. Tam jego stężenie może przekraczać nawet 1 µg/m³ (NIEDZIELSKI i współaut. 2000). Do najbardziej toksycznych związków arsenu należą H₃As i (CH₃)₃As występujące w formie gazów (MUKHOPADHYAY i współaut. 2002, TURPEINEN i współaut. 2002).

W glebie ilość arsenu waha się w przedziale od 0,2-16 µg/g. Wartości te mogą ulegać zmianom w zależności od: ogólnego składu gleby, stopnia wzbogacenia gleby w minerały zawierające arsen, warunków oksydo-redukcyjnych, a także od poziomu jej skażenia przez związki arsenu stosowane w rolnictwie i hodowli (NIEDZIELSKI i współaut. 2000). Do tych ostatnich należą związki arsenu uwalniane w czasie rozkładu pestycydów i herbicydów zawierających arsen (np. sole wapniowe kwasów mono- i dimetyloarsenowego), konserwantów drewna (np. arsenian miedzi) (ROSEN i ZIJUAN 2008), a także w wyniku rozkładu związków arsenu dodawanych do pasz swni czy drobiu w celu ich ochrony przed kokcydiozą oraz zwiększenia masy ciała [np. roxarson (kwas 4-hydroksy-3-nitrofenyloarsenowy) czy też kwas *p*-arsaniliny, dodawane są w ilości 20-40 g na tonę paszy] (MUKHOPADHYAY i współaut. 2002). W glebach rolniczych stężenie tego pierwiastka nie może przekraczać 20 µg/g (NIEDZIELSKI i współaut. 2000). W warstwach powierzchniowych, dobrze natlenionych, arsen występuje na +V stopniu utlenienia, natomiast w warunkach anaerobowych na +III. Migrację w glebie ogranicza występowanie materii organicznej, a także tlenków żelaza, glinu oraz minerałów ilastych (NIEDZIELSKI i współaut. 2000, GROSSL i współaut. 2004).

Zawartość arsenu w wodzie jest zróżnicowana. Zależy od rodzaju utworów geologicznych znajdujących się w pobliżu wód, procesów mikrobiologicznych, a także stop-

nia zanieczyszczenia związkami związanymi z działalnością człowieka. (np. w północnych Niemczech, na obszarze wojskowym, wykazano obecność związków arsenu w stężeniu nawet do 8000 µg/L). Źródłem tych ostatnich zanieczyszczeń są związki bojowe stosowane w latach 1917-1945) (NIEDZIELSKI i współaut. 2000, KRÜGER i współaut. 2007). Szacuje się, że średnie stężenie arsenu w wodzie słonej wynosi około 2,6 µg/L, natomiast w wodzie pitnej 0,4 µg/L. Istnieją jednak obszary, na których pierwiastek ten występuje w o wiele wyższych stężeniach (np. Bangladesz) (MUKHOPADHYAY i współaut. 2002). Postać w jakiej występuje arsen w hydrosferze zależy od warunków oksydo-redukcyjnych (DZIUBEK 2006). W obecności tlenu najpospolitszą formą są oksyaniony zawierające arsen na +V stopniu utlenienia, takie jak H₂AsO₄⁻ czy HAsO₄²⁻, natomiast w warunkach beztlenowych oksyaniony zawierające arsen na +III takie jak H₂AsO₃⁻, HAsO₃²⁻. W obecności siarczków przy niskim pH powstają HAsS₂, As₂S₃ oraz AsS₂⁻ (NIEDZIELSKI i współaut. 2000, DZIUBEK 2006).

Szacuje się, że źródła naturalne dostarczają rocznie 8000 ton arsenu do środowiska, natomiast antropogeniczne trzykrotnie więcej (ROSSMAN 2003).

Obecnie uważa się, że kluczową rolę w obiegu arsenu odgrywają bakterie. W wyniku takich reakcji redukcji jak Fe(III) → Fe(II) czy też As(V) → As(III), arsen zostaje uwolniony z sedymentów i może zostać pobrany przez inne organizmy (OREMLAND i STOLZ 2005). Te z kolei najczęściej pozbywają się tego szkodliwego pierwiastka w procesach metylacji i wydalania do środowiska zewnętrznego, niektóre natomiast odkładają go wewnątrz komórki, a nawet przekształcają w związki obojętne (np. arsenocholina), a w niektórych przypadkach nawet w niezbędne (np. synteza arsenobetainy jest być może związana z adaptacją komórek do niskich stężeń azotanów w środowisku). Człowiek może ulec zatruciu arsenem z różnych źródeł. Niebezpieczne dla niego jest spożywanie pokarmów roślinnych rosnących na skażonych glebach, jak i organizmów żywiących się tymi roślinami. Groźne jest wdychanie powietrza bogatego w ten pierwiastek i/lub jego związki. Najpowszechniejszym źródłem arsenu jest jednak woda i to ona stanowi największy problem epidemiologiczny (MUKHOPADHYAY i współaut. 2002).

SKUTKI EKSPOZYCJI NA ZWIĄZKI ARSENU

Skutki przyjmowania arsenu zależą od przyjętej dawki, czasu w jakim dana ilość arsenu była przyjmowana, charakteru źródła arsenu (np. woda lub pokarm), a także postaci w jakiej pierwiastek ten został przyjęty. Mogą one mieć charakter przemijających schorzeń lub trwałych uszkodzeń tkanek. Obecnie Światowa Organizacja Zdrowia zaleca obniżenie maksymalnego dopuszczalnego stężenia arsenu w wodzie pitnej z 50 µg/mL do 10 µg/mL. Krótka ekspozycja skutkuje zazwyczaj ostrymi, szybko pojawiającymi się objawami takimi jak wymioty czy biegunka. Długotrwałe, chroniczne przyjmowanie arsenu prowadzi do poważnych zmian skórnych, uszkodzenia organów, a także nowotworzenia (TSENG i współaut. 2002, THE WORLD BANK ENVIROMENT AND SOCIAL UNIT 2004, MONDAL i współaut. 2006) (Tabela 1).

Szacuje się, że nawet 200 mln ludzi może być zagrożonych komplikacjami zdrowotnymi spowodowanymi ekspozycją na arsen. Populacja ta zamieszkuje prawie wszystkie

kontynenty, a w jej skład wchodzi ludźmi o różnym statusie materialnym. W największym stopniu problem dotyka jednak rozwijające się społeczności Azji południowo-wschodniej (THE WORLD BANK ENVIROMENT AND SOCIAL UNIT 2004) (Ryc. 2)

Bangladesz jest obszarem, gdzie ogromna liczba ujęć wody zanieczyszczona jest arsenem. Naukowcy szacują, że 35 mln ludzi spożywa wodę o stężeniu arsenu przekraczającym 50 µg/L, natomiast około 57 mln powyżej 10 µg/L (THE WORLD BANK ENVIROMENT AND SOCIAL UNIT 2004).

Innym obszarem, na którym woda zawiera znaczne ilości arsenu jest Bengal Zachodni. Jest to teren należący do Indii, o powierzchni 38 tys. km², na którym mieszka około 42,7 mln ludzi, z czego 5 mln spożywa wodę w stężeniu większym niż 50 µg/L. Także w innych częściach Indii występują znaczne ilości arsenu w wodzie. Obecnie na obszarze Bengalu zachodniego zidentyfikowano 200 tys. przypadków arsenikozy (THE

Tabela 1. Najczęściej występujące schorzenia powodowane przez arsen.

Skutki ekspozycji na arsen	Objawy	Przyjmowana dawka arsenu w mg/kg wagi na dobę ^a
Problemy z układem oddechowym	Kaszel, ból gardła, plwocina	0,03-0,05
Problemy naczyniowe	Syndrom czarnej stopy: postępująca utrata krążenia w kończynach prowadząca w konsekwencji do nekrozy i gangreny, zapalenie naczyń	-
Problemy żołądkowo-jelitowe	Kliniczne objawy podrażnienia układu pokarmowego	0,01-0,04
Problemy hematologiczne	Anemia i leukopenia	0,05
Problemy z wątrobą	Opuchnięcie narządu, podwyższone stężenie enzymów wątrobowych we krwi	0,01-0,1
Problemy endokryne	Cukrzyca	-
Problemy dermatologiczne (nienowotworowe)	Hiperpigmentacja, hipopigmentacja, hiperkeratoza, problemy najczęściej dotyczą twarzy, szyi i pleców	0,01-0,04
Problemy z układem nerwowym	Symetryczna peryferyjna neuropatia, demielinizacja neuronów, bóle głowy, zawroty głowy, bezsenność	0,005-0,1
Nowotwory	Nowotwory skóry, nowotwory krwi, nerek, wątroby, płuc, prostaty	-

$$^a ED = \frac{C \times DI}{BW}$$

gdzie: ED – przyjmowana dawka arsenu (mg/kg wagi na dobę), C – stężenie arsenu (mg/L), DI – dzienna ilość przyjmowanej wody (L na dobę), BW – masa ciała (kg)



Ryc. 2. Występowanie wybranych terenów z wysokim stężeniem arsenu w wodzie pitnej (THE WORLD BANK ENVIROMENT AND SOCIAL UNIT 2004).

1. Zachodnie stany USA 2. Północny i centralny (Comarca Lagunera) Meksyk 3. Antofagasta, Chile 4. Północno-zachodnia Argentyna 5. Równina Chaco – Pampean, Argentyna 6. Równina Węgierska 7. Rumunia 8. Okolice Salonik, Grecja 9. Punjab oraz dystrykt Muzaffargarh, Pakistan 10. Prowincja Xinjiang, Chiny 11. Nepal, 12. Delta Gangesu, Indie (Zachodni Bengal) i Bangladesz 13. Wewnętrzna Mongolia, Chiny 14. Prowincja Shanxi, Chiny 15. Tajwan 16. Równina Czerwonej Rzeki, Wietnam 17. Kambodża 18. Ron Phibun, Tajlandia.

WORLD BANK ENVIROMENT AND SOCIAL UNIT 2004).

Duże stężenia arsenu w wodzie notowane są także w Chinach. Szczególnie dotknięte są prowincje: Xinjiang, Shanxi, Guizhou, i Wewnętrzna Mongolia (SUN 2004, THE WORLD BANK ENVIROMENT AND SOCIAL UNIT 2004, YU i współaut. 2007). Na obu tych obszarach odnotowano istnienie źródeł wody zawierających znaczne ilości arsenu, w niektórych przypadkach sięgające nawet 4,400 µg/L. Innym źródłem tego pierwiastka jest spalanie węgla (YU i współaut. 2007, LI i współaut. 2006). Badania wskazują, iż ponad 5 mln ludzi jest zagrożonych toksycznym działaniem tego pierwiastka. W całych Chinach zidentyfikowano ponad 500 tys. przypadków arsenikozy (THE WORLD BANK ENVIROMENT AND SOCIAL UNIT 2004).

Na wysokie stężenie arsenu narażona jest populacja północnej i południowej części Tajwanu. Stężenie arsenu w niektórych studniach sięgało nawet 700 µg/L. Jak do tej pory stwierdzono prawie 7500 przypadków hiperpigmentacji i ponad 2500 keratozy (THE WORLD BANK ENVIROMENT AND SOCIAL UNIT 2004).

Wody zawierające arsen w stężeniach przekraczających normę WHO występują także na terenie innych państw azjatyckich takich jak: Pakistan, Tajlandia, Wietnam i Kambodża czy Japonia, na obszarze zachodnich Stanów Zjednoczonych, Kanady, Meksyku, Chile, a także Argentyny. W Europie wody bogate w arsen znaleźć można na Węgrzech, w Rumunii, Grecji i Finlandii (MUKHOPADHYAY i współaut. 2002, MONDAL i współaut. 2006, DREWNIAK i SKŁODOWSKA 2007, KATSOYIANNIS i współaut. 2007).

Obecnie trwają wzmożone badania nad wpływem arsenu na życie płodowe ludzi, a także rozwój intelektualny w okresie dziecięcym. Wiadomo, iż zarówno nieorganiczne postacie arsenu, jak i związki arsenoorganiczne mogą przekraczać barierę łożyska i przedostawać się do płodu. Udowodniono także, że mleko matki zawiera stosunkowo mało arsenu. Na temat toksyczności arsenu względem płodów wiadomo niewiele, gdyż z oczywistych względów większość badań prowadzono na modelach zwierzęcych. Istnieją jednak pewne dane potwierdzające hipotezę, iż arsen może powodować poronienia, przedwczesne porody, a także niską masę

urodzeniową. Badania na prawie 30 tys. ciężarnych kobietach zamieszkujących Bangladesz dowiodły, że dzieci, których matki w czasie ich rozwoju płodowego piły wodę o stężeniu arsenu większym niż 50 µg/L, znacznie częściej umierają w czasie pierwszego roku życia, szczególnie z powodu chorób zakaźnych. Także w późniejszym okresie życia arsen wpływa na ogólny stan psychofizyczny ludzi (VAHTER 2007). Prowadzono liczne badania na dzieciach zamieszkujących tereny bogate w arsen pod kątem porównania ich rozwoju intelektualnego z dziećmi nie narażonymi na ten pierwiastek. Okazało się, że przyjmowanie arsenu w okresie dzieciństwa,

a może nawet jeszcze w okresie prenatalnym, powoduje znaczące obniżenie potencjału intelektualnego (DONG i SU 2008, WANG i współaut. 2008), problemy z koncentracją, zapamiętywaniem, mówieniem czy też szybkością myślenia. Wykazano przy tym zależność stopnia upośledzenia od przyjmowanej dawki tego pierwiastka (DONG i SU 2008). Wydaje się być silną hipotezą, iż arsen niekorzystnie wpływa także na pozostałe okresy życia dzieci narażonych na arsen poprzez zwiększenie prawdopodobieństwa wystąpienia pewnych schorzeń, takich jak: rak płuc, epilepsją czy choroby psychiczne (WANG i współaut. 2008).

PODSUMOWANIE

Arsen jest wszechobecnym elementem życia wielu milionów ludzi na całym świecie. Najczęściej jest to obecność niepożądana, stanowiąca zagrożenie życia i zdrowia, coraz częściej jednak właściwości tego pierwiastka wykorzystywane są zarówno w medycynie jak i przemyśle. Jednocześnie arsen stanowi ważny element funkcjonowania wielorakich ekosystemów. Dlatego też niezbędne jest dogłębne poznanie wszystkich przemian jakim

podlega ten pierwiastek u jak największej liczby organizmów. Wiedza ta w niedalekiej przyszłości może zaowocować w postaci jeszcze skuteczniejszych leków przeciwnowotworowych (DILDA i HOGG 2007) czy też tanich i wydajnych narzędzi biotechnologicznych służących do oczyszczania wód z arsenu (MONDAL i współaut. 2006), a może nawet sposobów na biologiczne odzyskiwanie tego pierwiastka z różnego rodzaju minerałów.

TWO FACES OF ARSENIC

Summary

Arsenic is a metalloid which occurs naturally in air, as well as in soil and water. Its sources are both natural and antropogenic. Form in which arsenic compounds occur, depends on oxygen levels and involvement in biological processes. For 2500 years arsenic has been used by man. In antiquity, compounds, like realgar or auropigmentum, were used in treatment of many diseases. Arsenic trioxide, on the other hand, was used as a poison. In 1908 Paul Ehrlich won Nobel Price for introducing arsenic

compounds into medicine, especially salwarsan for treatment of lues. Also in present medicine a variety of diseases (i.e. acute promyelocytic leukemia or sleeping sickness) is treated with arsenic compounds. Millions of people are suffering because of chronic exposure to arsenic. There is need for further investigation to better understand molecular mechanisms of arsenic toxicity and action of arsenic-containing medicines, as well as of its role in environment.

LITERATURA

- ALIBU V. C., RICHTER C., VONCKEN F., MARTI G., SHAHI S., RENGGLI C., K., SEEBECK T., BRUN R., CLAYTON C., 2006. *The role of Trypanosoma brucei MRPA in melarsoprol susceptibility*. Mol. Biochem. Parasitol. 146, 38-44.
- ANTMAN K. H., 2001. *Introduction: The history of arsenic trioxide in cancer therapy*. Oncologist 6, 1-2.
- BIEDROŃ M., WRÓBEL T., MAZUR G., KULICZKOWSKI K., 2003. *Zastosowanie trójtlenku arsenu w leczeniu nowotworów hematologicznych*. J. Oncol. 53, 422.427.
- BIELAŃSKI A., 1987. *Podstawy chemii nieorganicznej*. Tom 2. PWN WARSZAWA, 333-391.
- BOUETILLE B., OUKEM O., BISSER S., DUMAS M., 2003. *Treatment perspectives for human African trypanosomiasis*. Fundam. Clin. Pharmacol. 17, 171-181.
- BUN-YA M., SHIKATA K., NAKADE S., YOMPAKDEE C., HARASHIMA S., OSHIMA Y., 1996. *Two new genes, PHO86 and PHO87, involved in inorganic phosphate uptake in Saccharomyces cerevisiae*. Curr. Genet. 29, 344-351.
- BYLIŃSKA E., GIZA W., ŻYRNICKI W., 2005. *Accumulation of arsenic and mercury in plants from a*

- post-industrial area in the Zloty Stok Region. Ecol. Chem. Engineer. 12, 773-784.
- CAUSSY D., 2003. *Case studies of the impact of understanding bioavailability: arsenic*. Ecotoxicol. Environ. Safety 56, 164-173.
- CHOU W. C., CHEN H., YU S. L., CHENG L., YANG P. C., DANG C. V., 2005. *Arsenic suppresses gene expression in promyelocytic leukemia cells partly through Sp1 oxidation*. Blood 106, 304-310.
- DEMBITSKY V. M., LEVITSKY D. O., 2004. *Arsenolipids*. Prog. Lipid Res. 43, 403-448.
- DILDA P. J., HOGG P. J., 2007. *Arsenical-based cancer drugs*. Cancer Treat. Rev. 33, 542-564.
- DONG J., SU S. Y., 2008. *The association between arsenic and children's intelligence: A meta-analysis*. Biol. Trace Elem. Res. 129, 88-93.
- DREWNIAK Ł., SKŁODOWSKA A., 2007. *Rola bakterii w biogeochemicznym cyklu arsenu*. Post. Mikrobiol. 46, 275-285.
- DZIUBEK J., 2006. *Badania technologiczne nad usuwaniem związków arsenu ze ścieków przemysłowych*. Ochrona Środowiska 28, 41-44.
- GROSSI P. R., EICK M. J., GRAFE M., 2004. *Biogeochemistry of arsenic in iron oxide systems*. Supersoil 2004: Proceedings of the 3rd Australian New Zealand Soils Conference, University of Sydney, Australia, 5-9 December 2004. www.regional.org.au/au/asssi/supersoil2004
- HUGHES M. F., 2002. *Arsenic toxicity and potential mechanism of action*. Toxicol. Lett. 133, 1-16.
- JĘDRZEJCZAK W., 2001. *Trójtlenek arsenu w leczeniu ostrej białaczki promielocytowej*. Wsp. Onkol. 5, 145-146.
- JOLLIFFIE D. M., 1993. *A history of use of arsenicals in man*. J. R. Soc. Med. 86, 287-289.
- KABATA-PENDIAS A., PENDIAS H., 1993. *Biogeochemia pierwiastków śladowych*. PWN, Warszawa.
- KATSOYIANNIS I. A., HUG S., AMMAN A., ZIKOUDI A., HATZILIONTOS CH., 2007. *Arsenic speciation and uranium concentrations in drinking water supply wells in Northern Greece: Correlations with redox indicative parameters and implications for groundwater treatment*. Sci. Total Environ. 383, 128-140.
- KRÜGER T., HOLLÄNDER H. M., BOOCHS P. W., BILLIB M., STUMMEYER J., HARAZUM B., 2007. *In situ remediation of arsenic at highly contaminated site in Northern Germany*. 6th International Groundwater Quality Conference held in Fremantle, Western Australia, 1-8.
- LI D., AN D., ZHOU Y., LIU J., WAALKES M., P., 2006. *Current status and prevention strategy for coal-arsenic poisoning in Guizhou, China*. J. Health Popul. Nutr. 24, 273-276.
- MATOVU E., ENYARU J. C. K., LEGROS D., SCHMID D., SEEBECK T., KAMINSKY R., 2001. *Melarsoprol refractory T. b. gambiense from Omugo, north-western Uganda*. Trop. Med. Int. Health 6, 407-411.
- MONDAL P., MAJUMDER C. B., MOHANTY B., 2006. *Laboratory based approaches for arsenic remediation from contaminated water: Recent developments*. J. Haz. Mater. B137, 464-479.
- MUKHOPADHYAY R., ROSEN B. P., PHUNG L. T., SILVER S., 2002. *Microbial arsenic: from geocycles to genes and enzymes*. FEMS Microbiol. Lett. 26, 311-325.
- NIEDZIELSKI P., SIEPAK M., SIEPAK J., 2000. *Występowanie i zawartości arsenu, antymonu i selenu w wodach i innych elementach środowiska*. Środowisko-Pomorskie Towarzystwo Naukowe Ochrony Środowiska 15, 317-341.
- OREMLAND R. S., STOLZ J. F., 2005. *Arsenic, microbes and contaminated aquifers*. Trends Microbiol. 13, 45-49.
- ROSEN B. P., 2002. *Biochemistry of arsenic detoxification*. FEBS Lett. 529, 86-92.
- ROSEN B. P., ZIJUAN L., 2008. *Transport pathways for arsenic and selenium: A minireview*. Environ. Int doi:10.1016/j.envint.2008.07.023.
- ROSSMAN T. G., 2003. *Mechanism of arsenic carcinogenesis: an integrated approach*. Mutat. Res. 533, 37-65.
- SALNIKOW K., ZHITKOVICH A., 2008. *Genetic and epigenetic mechanisms in metal carcinogenesis and cocarcinogenesis: nickel, arsenic, and chromium*. Chem. Res. Toxicol. 21, 28-44.
- SUN G., 2004. *Arsenic contamination and arsenicosis in China*. Toxicol. Appl. Pharmacol. 198, 268-271.
- THE WORLD BANK ENVIRONMENT AND SOCIAL UNIT - SOUTH ASIA REGION, WATER AND SANITATION PROGRAM - SOUTH AND EAST ASIA, 2004. *Arsenic contamination of groundwater in South and East Asia countries*, Volume II technical report.
- TIEKINK E., GIELEN M., 2005. *Metalloterapeutic drugs and metal-based diagnostic agents the use of metals in medicine*. Wiley & Sons.
- TSENG C. H., 2007. *Arsenic methylation, urinary arsenic metabolites and human diseases: current perspective*. J. Environ. Sci. Health C 25, 1-22.
- TSENG C. H., TSENG C. P., CHIOU H. Y., HSUEH Y. M., CHONG C. K., CHEN C. J., 2002. *Epidemiologic evidence of diabetogenic effect of arsenic*. Tox. Lett. 133, 69-76.
- TURPEINEN R., PANTSAR-KALLIO M., KAIRESAALO T., 2002. *Role of microbes in controlling the speciation of arsenic and production of arsines in contaminated soils*. Sci. Total Environ. 285, 133-145.
- VAHTER M., 2007. *Health effects of early life exposure to arsenic*. Basic Clin. Pharmacol. Toxicol. 102, 204-211.
- WANG S. X., WANG Z. H., CHENG X. T., LI J., SANG Z. P., ZHANG X. D., HAN L. L., QIAO X. Y., WU Z. M., WANG Z., 2007. *Arsenic and fluoride exposure in drinking water: children's IQ and growth in shanyin county, Shanxi Province, China*. Environ. Health Perspect. 115, 643-647.
- WAXMAN S., ANDERSON K. C., 2001. *History of the development of arsenic derivatives in cancer therapy*. Oncologist 6, 3-10.
- WYSOCKI R., WIŚNIEWSKA E., 2002. *Molekularne podstawy działania arseniku w komórkach białaczki promielocytowej*. Post. Biochem. 48, 121-130.
- YU G., SUN D., ZHENG Y., 2007. *Health effects of exposure to natural arsenic in groundwater and coal in China: An Overview of Occurrence*. Environ. Health Perspect. 115, 636-642.
- ZIRAR S. B., ASTIER A., MUCHOW M., GIBAUD S., 2008. *Comparison of nanosuspensions and hydroxypropyl-beta-cyclodextrin complex of melarsoprol: pharmacokinetics and tissue distribution in mice*. Eur. J. Pharm. Biopharm. 70, 649-656.