

Iwona RYBAKOWSKA¹
Magdalena STĘPIŃSKA¹
Jacek SEIN ANAND^{2,3}

¹Zakład Biochemii i Fizjologii Klinicznej
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
p. o. Kierownik:
dr n. med. Iwona Rybakowska

²Zakład Toksykologii Klinicznej Gdańskiego
Uniwersytetu Medycznego
Kierownik:
dr hab. Jacek Sein Anand

³Pomorskie Centrum Toksykologii
Kierownik:
dr n. med. Wojciech Waldman

Dodatkowe słowa kluczowe:

uran
neurotoksyczność
stres oksydacyjny

Additional key words:

uranium
neurotoxicity
oxidative stress

Neurotoksyczne działanie uranu

Neurotoxic activity of uranium

Uran jest metalem ciężkim, występującym w przyrodzie i mającym szerokie zastosowanie w przemyśle. Toksyczne działanie uranu na organizm, szczególnie na nerki, zostało szeroko opisane w literaturze medycznej. Odkąd udowodniono, że pierwiastek ten może przenikać przez barierę krew-mózg, naukowcy zaczęli bliżej przyglądać się wpływowi uranu także pod kątem jego neurotoksyczności.

Uranium is a heavy metal, which occurs in nature and has wide application in the industry. Its toxic effect on the organism, especially on kidneys, has been widely described in medical literatures. Since it has been proved that this element can cross brain-blood barrier, researchers began to look more intensively at its neurotoxic effect.

Wstęp

Uran jest najcięższym naturalnie występującym pierwiastkiem w przyrodzie. Metal ten można odnaleźć w glebie, skałach, wodach podziemnych, powietrzu i organizmach żywych.

Uran (U) występuje w przyrodzie w postaci trzech izotopów: uran 238, 235 i 234.

Forma, która zawiera domieszkę izotopu U-235 nazywana jest „formą wzbogaconą” i może być używana do produkcji energii jądrowej oraz broni jądrowej [1].

Zubożony uran jest ubocznym produktem wzbogacania uranu. Jest on identyczny do jego formy podstawowej, jednakże cechuje się o 40% mniejszą radioaktywnością. Środek ten bywa wykorzystywany w lotnictwie oraz żegludze, jednak ze względu na swoje właściwości i dużą gęstość największe zastosowanie znalazł przy produkcji amunicji [2,3].

Toksycznego działania uranu upatruje się zarówno w jego właściwościach promieniotwórczych, jak i chemicznych [1]. Jednak z powodu tego, że uran jest emitorem cząstek alfa i cechuje się stosunkowo małą radioaktywnością, negatywne efekty wynikające z ekspozycji na ten metal związane są przede wszystkim z jego właściwościami chemicznymi [1,4].

W badaniach klinicznych udowodniono, że uran kumuluje się głównie w kościach i nerkach, przy czym to właśnie nerki okazały się organem najbardziej narażonym na toksyczność tego metalu [4].

Uran wykazuje również toksyczne działanie względem wątroby, płuc, a także mózgu, w którym jak się okazało może być odpowiedzialny za między innymi zmiany w sposobie zachowania oraz zaburzenia snu [1].

Transport i akumulacja uranu

Uran może dostać się do organizmu drogą wziewną, pokarmową lub iniekcyjną, a następnie, za pomocą układu krążenia, zostać szybko rozmieszczony w tkankach, w tym w głównie w kościach i nerkach. Część metalu zostaje następnie wydalona z moczem [1].

W przeprowadzonych badaniach udo-

wodniono, że pierwiastek ten może przekraczać barierę krew-mózg i kumulować się w mózgu [4,5].

Choć mechanizm, dzięki któremu uran pokonuje tę barierę nie jest do końca znany wydaje się, że może się on wiązać z transporterami innych metali, takimi jak: transferyna, ferrytyna czy transporterem dwuwartościowych metali typu 1 (*divalent metal transporter type 1 – DMT1*) [1].

W eksperymentach przeprowadzonych na gryzoniach, którym podawano uran, w wodzie pitnej, iniekcjach dootrzewnowych, czy inhalacjach stwierdzono, że metal ten kumulował się przede wszystkim w ciele prądkowym, korze i hipokampie [1]. Ostatnia z wymienionych struktur układu nerwowego wydawała się być głównym celem działania neurotoksycznego tego pierwiastka [6].

Uran a stres oksydacyjny

Hipokamp jest strukturą mózgu należącą do układu limbicznego i odpowiada między innymi za zmiany nastroju, w tym niepokój czy depresję.

Do zaburzeń w obrębie hipokampa może dochodzić na skutek wystąpienia stresu oksydacyjnego, który jest wywierany przez takie oksydanty jak reaktywne formy tlenu (RFT) czy azotu (RFA). Reaktywne formy wywierają szczególny wpływ na błony lipidowe, powodując ich peroksydację, co zaburza przewodnictwo jonowe oraz płynność błony komórkowej [2,6].

Do mechanizmów obronnych przed skutkami stresu oksydacyjnego należą między innymi: dysmutaza ponadtlenkowa (SOD), katalaza (CAT), peroksydaza glutationowa (GPx) i reduktaza glutationowa (GR). Glutation odgrywa również znaczącą rolę w procesie detoksykacji reaktywnych form tlenu w mózgu.

W badaniach nad wpływem na organizm wysokiej i niskiej dawki uranu stwierdzono zmiany w ekspresji i poziomie białek oraz aktywnościach czynników antyoksydacyjnych. Stwierdzono także, że w przypadku wysokiej dawki uranu aktywność CAT wzrastała w hipokampie i mózdzku oraz nie zmieniała się w korze mózgu. W hipokampie obser-

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Iwona Rybakowska
Zakład Biochemii i Fizjologii Klinicznej
Gdański Uniwersytet Medyczny
Tel.: 58 349 14 71
e-mail: iwonar@gumed.edu.pl

wowano spadek aktywności GR, natomiast w mózdku odnotowano wzrost aktywności GPx. Stężenie zredukowanej formy glutationu spadało a stężenie jego utlenionej formy wzrastało we wszystkich badanych obszarach mózgu (Ryc. 1).

W przypadku zastosowania niskiej dawki uranu, zaobserwowano zwiększenie ekspresji genu GPx i SOD, bez modyfikacji ich aktywności (Ryc. 2). Jeśli chodziło o CAT to jej aktywność wzrosła, bez zmiany ekspresji genu.

Podobnie istotny w ramach stresu oksydacyjnego okazał się także szlak tlenu azotu (NO). NO jest wolnym rodnikiem, który charakteryzuje się dużą reaktywnością. W niskich stężeniach tlenek azotu wykazywał działanie ochronne i regulacyjne, powodując m. in. obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, regulując krzepliwość i uczestnicząc w przekazywaniu sygnałów wewnątrz komórki i pomiędzy nimi. W wysokich stężeniach NO okazał się natomiast toksyczny.

W badaniach dotyczących działania uranu, który podawano w niskich dawkach stwierdzono wzrost poziomu NO w mózgu (Ryc. 1). W przypadku podawania wysokich dawek metalu obserwowano obniżenie poziomu tlenu azotu w tych samych rejonach mózgu (Ryc. 2).

Inne badania dowiodły także, że pod wpływem przewlekłej ekspozycji na uran dochodziło do wzrostu ekspresji syntazy NO, bez zmiany jej aktywności.

Wyniki takie sugerują, że uran wykazuje pewien wpływ na ścieżkę syntezy NO, która, w zależności od dawki i czasu ekspozycji, może mieć zarówno działanie neuroprotektcyjne, jak i neurotoksyczne.

Kolejne badania dowiodły także, że długotrwała ekspozycja na uran indukuje peroksydację lipidów i niszczy antyoksydacyjne mechanizmy obronne w mózgu dorosłych szczurów. Badane gryzonie, które były poddawane działaniu uranu przez okres 10 tygodni od momentu narodzin, wykazywały znaczne uszkodzenie hipokampa.

W doświadczeniach monitorowano także zachowanie zwierząt i stwierdzono, że cechowały się one obniżoną aktywnością lokomotoryczną (AL) [2,6].

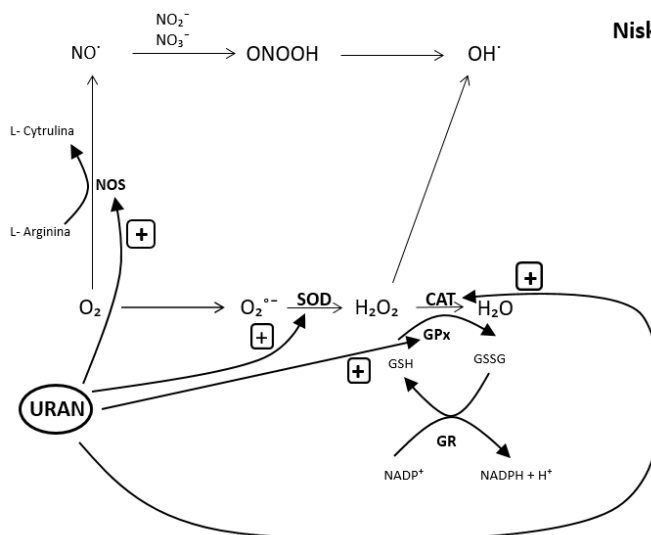
Odwrotny efekt zaobserwowano natomiast u szczurów dorosłych, u których AL wzrosła [2].

Ciekawych obserwacji dokonano również u szczurów młodych, którym podano uran w formie wziewnej. Wydaje się, że wpływ tego metalu na aktywność lokomotoryczną był w tym przypadku zależny od czasu ekspozycji i zastosowanej dawki [6].

Efekt działania uranu na zaburzenia zachowania został zaobserwowany także u ludzi. Pracownicy, którzy byli narażeni na wysokie stężenia uranu we wdychanym powietrzu wykazywali objawy depresji, niepokoju, a także zaburzenia w poruszaniu się i mowie. Badania epidemiologiczne donosiły także o przypadkach śmierci spowodowanych nowotworami mózgu i centralnego układu nerwowego, do których doszło w przypadku długotrwałej ekspozycji pracowników związanych z przemysłem jądrowym [1].

Uran a zaburzenia snu

Udowodniono, że w wyniku działania



Niska dawka uranu

Niewielki wzrost peroksydacji lipidów
Brak zmian w stężeniu rodnika wodorotlenowego

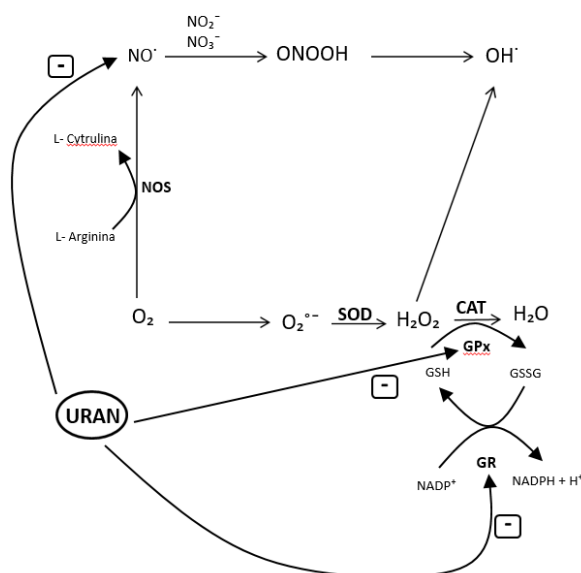
Rycina 1

Stres oksydacyjny wyindukowany w korze mózgu w odpowiedzi na chroniczną ekspozycję na niskie dawki uranu.

NOS - syntaza tlenu azotu; SOD - dysmutaza ponadtlenkowa; CAT - katalaza; GPx - peroksydaza glutationowa; GR - reduktaza glutationowa; GSH - zredukowany glutation; GSSG - utleniony glutation.

Oxidative stress induced in the cortex in response at chronic exposure to low dose of uranium.

NOS - nitric oxide synthase; SOD - superoxide dismutase; CAT - catalase; GPx - glutathione peroxidase; GR - glutathione reductase; GSH - reduced glutathione; GSSG - oxidized glutathione.



Wysoka dawka uranu

Podwyższona peroksydacja lipidów
Zaburzenia w systemie oksydacyjnym

Rycina 2

Stres oksydacyjny wyindukowany w korze mózgu w odpowiedzi na chroniczną ekspozycję na wysokie dawki uranu.

NOS - syntaza tlenu azotu; SOD - dysmutaza ponadtlenkowa; CAT - katalaza; GPx - peroksydaza glutationowa; GR - reduktaza glutationowa; GSH - zredukowany glutation; GSSG - utleniony glutation.

Oxidative stress induced in cortex in response at chronic exposure to high dose of uranium.

NOS - nitric oxide synthase; SOD - superoxide dismutase; CAT - catalase; GPx - glutathione peroxidase; GR - glutathione reductase; GSH - reduced glutathione; GSSG - oxidized glutathione.

uranu dochodziło do modyfikacji cyklu snu. Badania na szczurach wykazały, że przewlekłe narażenie na wzbogacony uran powodowało znaczące zwiększenie liczby faz REM (REM – *rapid eye movement*, faza snu w której występują szybkie ruchy gałek ocznych). Wzrost ten następował w czasie dnia, który jest naturalnym czasem snu dla tych zwierząt.

Odkrycie to sugeruje, że kontrola rytmu dobowego może być zaburzona, a mechanizm tej regulacji może być związany z osią podwzgórzowo-przysadkową, w tym także z glikokortykosteroidami.

Podobnych obserwacji, dotyczących zaburzeń snu, dokonano w przypadku pacjentów cierpiących na depresję, a także w szczurzym modelu depresji genetycznej [7].

Co ciekawe badania dotyczące zubożonego uranu wykazały, że trzy dni po iniekcji tego pierwiastka dochodziło do skrócenia fazy REM [1].

Uran a zmiany w przekazywaniu nerwowym

System przekazywania cholinergicznego związany jest z syntezą i uwalnianiem acetylochliny, która jest ważnym neuro-

transmitterem. Acetylocholinesteraza jest enzymem hydrolizującym acetylocholiny i bywa często używana jako biomarker neurotoksyczności. Badania dowiodły, że system cholinergiczny może być w pewnej mierze podatny na chemiczne działanie uranu, przy czym jest to zależne od regionu mózgu, czasu ekspozycji i stężenia tego metalu. Co więcej, w przypadkach tych, to kora mózgu wydawała się być bardziej wrażliwa na działanie tego pierwiastka, gdyż to właśnie tam obserwowano obniżenie aktywności acetylocholinesterazy, w przeciwieństwie do hipokampa, w którym aktywność tego enzymu nie zmieniała się istotnie [1].

Dopamina jest hamującym neurotransmitterem zaangażowanym w kontrolę ruchu i utrzymanie postawy ciała. Subtelne zmiany w metabolizmie monoamin zostały zaobserwowane u szczurów, którym podawano uran wraz z wodą pitną. W podwzgórzu doszło wówczas do obniżenia stężenia dopaminy. Po 6 miesiącach obniżenie to zaobserwowano także w części korowej, a po 9 miesiącach w ciele prążkowanym.

Żadnych zmian nie obserwowano natomiast w hipokampie co sugeruje, że podobnie jak ma to miejsce w przypadku układu cholinergicznego, wpływ uranu na stężenie dopaminy jest zależny od regionu mózgu [1].

Zaobserwowano ponadto, że zwierzęta poddane długotrwałej ekspozycji na uran charakteryzowały się zmianami w potencjale elektrofizjologicznym hipokampa. Wyniki te sugerują, że uran wpływa na skuteczność

synaptycznego przekazywania, obniżając pobudliwość neuronów i osłabienie plastyczności synaps, co może mieć wpływ na neurochemiczne podstawy uczenia się i zapamiętywania [1].

Wpływ uranu na rozwój mózgu

Uważa się, że niedojrzały mózg jest bardziej podatny na zanieczyszczenia środowiska niż mózg w pełni ukształtowany. Ekspozycja samic szczurów na zubożony uran podczas ciąży i okresu laktacji wpłynęła na zmiany w rozwoju i zachowaniu ich potomstwa. Zwierzęta te charakteryzowały się mniejszym zneruchomieniem. Zaskakującym było to, że gryzonie te cechowały się mniejszą podatnością na depresyjne zachowania, co mogło mieć związek ze wzrostem niepokoju.

Wykazano także interakcje na poziomie molekularnym pomiędzy czynnikiem uwalniającym kortykoidy i receptorami dla serotoniny oraz lękowym zachowaniem.

Uważa się, że pierwiastek ten może zakłócać neurogenezę u szczurzych embrionów i osesków, jednak niewiele wiadomo na temat mechanizmu tych zmian [1,6].

Wnioski

1. Uran jest pierwiastkiem, który jest aktywny w mózgu. Jego neurotoksyczność związana jest z zaburzeniami w systemie antyoksydacyjnym, a także z szeregiem zaburzeń neurochemicznych i neurofizjologicznych.

2. Działanie tego metalu zdaje się być zależne od dawki, czasu i drogi ekspozycji, a także obszaru mózgu na który działa.

3. Istnieje wiele niewiadomych dotyczących wpływu tego pierwiastka na centralny układ nerwowy.

4. Należałoby poszerzyć badania dotyczące kwestii toksyczności uranu o m.in. kwestię korelacji pomiędzy jego działaniem a kumulacją w organizmie.

Piśmiennictwo

1. **Dinocourt C, Legrand M, Dublineau I, Lestaevel P:** The neurotoxicology of uranium. *Toxicology* 2015; 337: 58-71.
2. **Briner W, Murray J:** Effects of short-term and long-term depleted uranium exposure on open-field behavior and brain lipid oxidation in rats. *Neurotoxicol Teratol.* 2005; 27:135-144.
3. **Lestaevel P, Romero E, Dhieux B, Ben Soussan H, Berradi H. et al:** Different pattern of brain pro-/anti-oxidant activity between depleted and enriched uranium in chronically exposed rats. *Toxicology* 2009; 258: 1-9.
4. **Houpert P, Lestaevel P, Bussy C, Paquet F, Gourmelon P:** Enriched but not depleted uranium affects central nervous system in long-term exposed rats. *Neurotoxicology* 2005; 26:1015-1020.
5. **Barillet S, Adam C, Palluel O, Devaux A:** Bioaccumulation, oxidative stress, and neurotoxicity in Danio rerio exposed to different isotopic compositions of uranium. *Environ Toxicol Chem.* 2007; 26: 497-505.
6. **Lestaevel P, Dhieux B, Delissen O, Benderitter M, Aigueperse J:** Uranium modifies or not behavior and antioxidant status in the hippocampus of rats exposed since birth. *J Toxicol Sci.* 2015; 40: 99-107.
7. **Lestaevel P, Bussy C, Paquet F, Dhieux B, Clarencon D. et al:** Changes in sleep-wake cycle after chronic exposure to uranium in rats. *Neurotoxicol Teratol.* 2005; 27: 835-840.