

Anna Skoczyńska
Rafał Poręba
Adrian Sieradzki
Ryszard Andrzejak
Urszula Sieradzka

WPŁYW OŁOWIU I KADMU NA FUNKCJE UKŁADU IMMUNOLOGICZNEGO

THE IMPACT OF LEAD AND CADMIUM ON THE IMMUNE SYSTEM

Z Katedry i Kliniki Chorób Wewnętrznych i Zawodowych
Akademii Medycznej we Wrocławiu
Kierownik katedry i kliniki: prof. dr hab. med. R. Andrzejak

STRESZCZENIE Przewlekła ekspozycja na działanie ołowiu i kadmu prowadzi do zmian w funkcjonowaniu układu odpornościowego, na co wskazują nieliczne, jak dotąd, badania epidemiologiczne i kliniczne. Bezpośrednia immunotoksyczność metali ciężkich jest obecnie oceniana w różnych modelach *in vitro*. Metale ciężkie mogą regulować odpowiedź immunologiczną organizmu na różnych jej etapach, modyfikując reakcje zapalne typu wczesnego i późnego, między innymi przez wpływ na liczbę krążących limfocytów T i B, komórek NK oraz komórek pamięci immunologicznej. Doniesienia wskazują, że ołów i kadm wpływają na limfocyty CD4+ i B, stymulując produkcję cytokin oraz przeciwciał IgE, co może być związane ze zwiększoną zapadalnością na choroby atopowe w populacjach narażonych na działanie tych metali. Badania kliniczne osób zawodowo narażonych na ołów wykazały zmniejszenie liczby limfocytów T i B oraz znaczne zmniejszenie liczby komórek NK, pełniących ważną funkcję przeciwnowotworową. Z kolei u policjantów służby drogowej stwierdzono zwiększoną liczbę limfocytów CD8 biorących udział w odpowiedzi cytotoksycznej i zmniejszoną limfocytów B (CD5) oraz towarzyszący tym zmianom wzrost poziomu IgA w surowicy. Odmienne działanie ołowiu na odpowiedź immunologiczną humoralną (zmniejszone wytwarzanie IgA i IgG), predysponujący osoby narażone do zwiększonej zapadalności na infekcje i nowotwory, wykazano u hutników. Wpływ metali ciężkich na układ immunologiczny jest wielokierunkowy, nie do końca poznany i wymaga dalszych badań. Wydaje się to istotne ze względu na zwiększające się skażenie środowiska metalami ciężkimi i wzrost wskaźnika zapadalności na choroby o podłożu alergicznym i nowotwory w populacjach wielkomiejskich. Poznanie mechanizmów oddziaływania ołowiu i kadmu na układ immunologiczny powinno umożliwić ocenę ryzyka wzrostu zachorowalności na wymienione choroby i przyczynić się do obniżenia tego wskaźnika. Med. Pr. 2002, 53, 3, 259–264

SŁOWA KLUCZOWE: ołów, kadm, cytokiny, układ immunologiczny

ABSTRACT A long-lasting exposure to lead and cadmium may cause changes in the immune response. Until now only a few reports have addressed this problem. At present, the direct immunotoxicity of heavy metals is the subject of extensive studies, especially on *in vitro* models. Heavy metals may regulate the immune response of the body at its different stages, modifying early and late inflammatory reactions, among others through changing the number of circulating B and T lymphocytes, NK cells and immunological memory cells. Some authors show that lead and cadmium stimulate the production of cytokines and IgE antibodies, which can be the reason for the increased number of atopic diseases in populations exposed to these two metals. Clinical tests in patients occupationally exposed to lead revealed the diminished number of B and T lymphocytes, and a considerable decrease in the number of NK cells. Other authors noted the increased number of CD8+ lymphocytes, which play a pivotal role in cytotoxic response, and the decreased number of B lymphocytes together with the increased IgA levels in policemen of road services. In copper smelters some changes in humoral response can be detected, e.g. a lower production of IgA and IgG, predisposing them to infections and cancers. To elucidate the exact impact of heavy metals on the immunological response further investigations are required. The growing pollution of the environment by heavy metals probably contributes to the enhanced incidence of allergic diseases and cancers in urban populations. Our goal should be to identify the mechanisms responsible for the changes in the immunological response induced by lead and cadmium, so that it could be possible to reduce or minimize serious pathologies resulting from the exposure to these metals. Med Pr 2002, 53, 3, 259–264

KEY WORDS: lead, cadmium, cytokines, immunological response

WSTĘP

Ołów i kadm należą do metali ciężkich powszechnie występujących w środowisku człowieka (1). Mimo niepełnych danych epidemiologicznych dotyczących skutków środowiskowego narażenia na działanie ołowiu w Polsce, zwraca uwagę wzrost standaryzowanego wskaźnika umieralności w populacji zamieszkującej obszary ekologicznego zagrożenia i występowanie dodatniej liniowej zależności między liczbą zgonów i zawartością ołowiu w pyłe (2). Podwyższone stężenie ołowiu we krwi u dzieci stwierdzono przede wszystkim w regionie Górnego Śląska oraz Legnicko-Głogowskiego Okręgu Miedziowego (3). Z występowaniem ołowiu w środowisku wiąże się problem szkodliwego działania małych dawek tego metalu. Obecnie uważa się, że nie istnieje poziom progowy dla toksycznego działania ołowiu i że metal ten w zakresie nawet bardzo niskich stężeń we krwi może oddziaływać niekorzystnie, szczególnie na młode organizmy. Narządami krytycznymi dla toksycznego

działania ołowiu są nerki i mózg, a specyficzność narządowa działania ołowiu ma związek z obecnością białka wiążącego ołów (4). W efekcie długotrwałej ekspozycji na duże dawki ołowiu często występuje gruczolakorak nerki. Rozważane są różne mechanizmy rakotwórczego działania ołowiu, chociaż dla żadnego z nich nie zgromadzono dostatecznej liczby dowodów (5,6,7). W wysokich stężeniach ołów działa genotoksycznie, prawdopodobnie przez wpływ na aktywność enzymów istotnych w syntezie i/lub naprawie DNA. Przypuszcza się, że niehistonowe białka, biorące udział w tworzeniu jądrowych ciał wtrętowych lub kompleksów ołowiowo-białkowych, mogą zmieniać funkcje genetyczne (7). Fakt, że ołów w stężeniach pikomolarnych może aktywować częściowo oczyszczoną kinazę białkową C pochodzącą z naczyń mikrokrążenia mózgu szczura (8) wskazuje na możliwość działania ołowiu jako promotora karcinogenezy.

Wpływ ołowiu na układ krwiotwórczy oraz ośrodkowy i obwodowy układ nerwowy jest znany, podobnie jak objawy żołądkowo-jelitowe, mięśniowo-szkieletowe i endokrynne w zatruciu tym metalem (4,9–13). Przedłużająca się ekspozycja może powodować zaburzenia w reprodukcji i nadciśnienie. Ołów zwalnia przewodnictwo nerwowe, wpływa na homeostazę wapnia i jest inhibitorem wielu enzymów (11,14). Nadal dyskutowane są jednak następstwa ekspozycji na działanie ołowiu w małych dawkach.

Kadm jest obecnie większym zagrożeniem niż ołów, ponieważ w odróżnieniu od ołowiu, obciążenie organizmów kadmem stopniowo wzrasta (15). Metal ten działa genotoksycznie, mutagennie, karcinogennie, teratogennie i wpływa na układ endokrynną (15,16). Uszkadza wątrobę, nerki, mózg, płuca, serce, jądra i układ nerwowy (17–19). Klinicznie przewlekłe zatrucie kadmem manifestuje się objawami dysfunkcji proksymalnych cewek nerkowych, uogólnioną osteomalacją i niedokrwistością, wynikającą między innymi ze zmniejszonej zdolności nerek do syntezy erytropoetyny (20–22).

W ostatnich latach przedmiotem badań jest coraz częściej oddziaływanie ołowiu i kadmu na układ odpornościowy. Metale te mogą modyfikować odpowiedź immunologiczną typu komórkowego i humoralnego, co może mieć związek z występowaniem chorób alergicznych, zapalnych i nowotworowych (23,24).

Funkcją układu immunologicznego jest rozróżnienie elementów własnych od obcych oraz eliminowanie tych drugich z organizmu. Do składników obcych zalicza się mikroorganizmy, jak również komórki nowotworowe, komórki przeszczepionych narządów, a także toksyny. Do spełnienia tych zadań służą dwa typy odpowiedzi immunologicznej: nieswoista i swoista, które są ze sobą powiązane i wpływają jedna na drugą. Odporność nieswoista jest filogenetycznie starsza i jest w pełni wytworzona już przy urodzeniu. Składają się na nią bariery ochronne, takie jak: skóra i ochrona chemiczna, np. kwaśny sok żołądkowy oraz elementy komórkowe (komórki systemu fagocytarnego i komórki NK; natural killers). System fagocytarny jest odpowiedzialny za pochłanianie i rozkład mikroorganizmów, natomiast odpowiedź ze strony komórek NK jest wymierzona przede wszystkim w kierunku komórek nowotworowych i własnych komórek zainfekowanych przez wirusy. Oddziaływanie nieswoiste układu immunologicznego odbywa się również za pośrednictwem składników rozpuszczalnych, takich jak składniki układu dopełniacza, białka ostrej fazy, między innymi białko C-reaktywne (C-reactive protein; CRP) oraz cytokiny. Odpowiedź immunologiczna specyficzna jest nabyta i odpowiadają za nią zarówno składniki komórkowe oraz komponenty rozpuszczalne. Składniki komórkowe to limfocyty, które dzielą się na dwa podtypy: limfocyty T (thymus derived – pochodzące z grasicy) oraz limfocyty B (bone marrow derived – pochodzące ze szpiku kostnego). Limfocyty B można podzielić w zależności od wytwarzanych przeciwciał. Oprócz immunoglobulinowych receptorów limfocytów B

(BCR), występują na nich między innymi cząsteczki głównego układu zgodności tkankowej (major histocompatibility complex; MHC) klasy I i klasy II, a także niektóre cząsteczki CD, należące do tzw. kompleksów różnicowania (cluster of differentiation; CD). Wśród limfocytów B najciekawszą subpopulację tworzą limfocyty mające cząsteczki CD5, produkujące określone przeciwciała klasy IgM. Na limfocytach T, oprócz receptorów limfocytów T wiążących antygen (TCR), także występują cząsteczki MHC klasy I oraz niektóre cząsteczki CD. Od czasu poznania struktury TCR limfocyty T dzieli się na dwie grupy: limfocyty $T\alpha\beta$ pomocnicze i supresorowe/cytotoksyczne oraz limfocyty $T\gamma\delta$. Limfocyty T pomocnicze (T helper; Th) wspomagają odpowiedź typu humoralnego i komórkowego, zarówno przez bezpośredni kontakt, jak i poprzez wydzielane cytokiny. U myszy limfocyty Th obejmują dwie różniące się pod względem czynnościowym subpopulacje: limfocyty Th1 i Th2. Z pewnym uproszczeniem można stwierdzić, że limfocyty Th1 działają pomocniczo w odpowiedzi typu komórkowego, natomiast Th2 w odpowiedzi humoralnej. Obydwa typy limfocytów Th różnią się w odniesieniu do wytwarzanych przez nie cytokin: limfocyty Th1 wytwarzają głównie interleukinę 2 (IL-2) i interferon γ (IFN γ), natomiast Th2 – interleukiny 4 i 5, będące czynnikami wzrostu i różnicowania limfocytów B (25).

Metale ciężkie i ich sole mogą wpływać na komórki w dwojaki sposób; penetrując do wnętrza komórek przez kanały wapniowe typu L lub reagować ze strukturami na powierzchni komórek. Aktywność kanałów wapniowych jest regulowana przez różne wewnątrzkomórkowe tory sygnalizacyjne, z których najlepiej poznano trzy: wiązanie i aktywację kalmoduliny, fosforylację różnych kinaz białkowych oraz wiązanie podjednostek β białka G. Tory te nie tylko modulują aktywność kanałów wapniowych, ale także są same modulowane przez wpływ wapnia do komórki oraz liczne interakcje między sobą. Kanały wapniowe odgrywają kluczową rolę w regulacji wewnątrzkomórkowej homeostazy wapnia. Ołów i kadm, powodując zaburzenia w homeostazie wapnia, mogą prowadzić do śmierci komórki (26).

Metale ciężkie mogą wywierać wpływ na układ immunologiczny działając na różne narządy i układy. Komórkami docelowymi dla metali są limfocyty i makrofagi, uczestniczące w odpowiedzi humoralnej oraz komórki cytotoksyczne, takie jak komórki K (killers), NK (natural killers) oraz komórki śródbłonna. W wyniku toksycznego działania ołowiu i kadmu uwalniają one czynniki prozapalne, prokoagulacyjne i chemotaktyczne, aktywując makrofagi do produkcji cytokin i rozwoju dalszych etapów reakcji immunologicznej. Kolejnym układem narażonym na toksyczne działanie metali jest układ krwiotwórczy szpiku, którego funkcja ulega zaburzeniu na drodze uszkodzenia toksycznego lub tworzenia haptenu z następową reakcją immunologiczną. Ołów i kadm mogą oddziaływać także na skórę jako hapteny, indukując komórki Langerhansa (spełniające w skórze rolę komórek prezentujących antygen) do produkcji cytokin (interleukiny 1 β) i ekspresji odpowiednich antygenów powierzchniowych

(CD54, CD86, HLA-DR). Metale te mogą również modulować odpowiedź immunologiczną komórek dendrytycznych w skórze (27).

Mechanizmy immunomodulującego działania metali ciężkich są różne. Badania doświadczalne wskazują, że narządowa toksyczność ołowiu i kadmu (zwłaszcza neurotoksyczność) może być związana z działaniem czynników immunologicznych i prozapalnych, takich jak interleukina-6 i endotoksyna bakteryjna, które nasilają penetrację ołowiu do neuronów centralnego układu nerwowego (28). Interesujące są publikacje dotyczące roli ołowiu w etiopatogenezie miażdżycy w aspekcie jego działania immunomodulującego, zaburzającego wzajemne interakcje między izoformami oksydazy hemowej (hem oxydase; HO). Enzym ten, degradujący hem do biliwerdyny (silnego antyoksydanta) i tlenku węgla (wazodilatatora działającego podobnie do tlenku azotu), występuje w dwóch izoformach: konstytutywnej HO-2 i HO-1 indukowanej przez metale ciężkie, stres oksydacyjny, mediatory zapalne i utlenione LDL. Aktywność formy konstytutywnej enzymu utrzymuje się na stałym poziomie i nie wzrasta pod wpływem czynników zewnętrznych, w odróżnieniu od formy indukowanej, która aktywowana jest między innymi przez ołów i kadm (29). Podkreśla się także rolę metalotionein, grupy enzymów chroniących komórki śródbłonna i struktury tkanki łącznej podśródbłonkowej przed działaniem ołowiu i kadmu stymulującym apoptozę (30). Zaburzenie wzajemnego stosunku między formą konstytutywną i indukowaną syntazy hemowej oraz zmniejszenie pojemności buforowej metalotionein sprzyja powstawaniu zmian destrukcyjnych w śródbłonu naczyniowym i progresji zmian miażdżycowych (29). Związek ołowiu i kadmu z powstawaniem i rozwojem zmian miażdżycowych prawdopodobnie polega także na stymulowaniu przez metale ekspresji śródbłonkowych cząsteczek adhezji i cytokin. W układzie krwionośnym ołów i kadm stymulują ekspresję selektyny E, wewnątrzkomórkowej cząsteczki adhezji (intra-cellular adhesion molecule; ICAM) oraz cytokin: interleukiny-6 (Il-6) i interleukiny-8 (Il-8), w czym przypuszczalnie udział biorą czynniki transkrypcyjne, takie jak czynnik jądrowy kappa B (nuclear factor kappaB; NFkB) i białko A-1 (31). Ołów może oddziaływać na syntezę białek ostrej fazy i zwiększać stężenie CRP w surowicy (32), z kolei w odniesieniu do kadmu wykazano, że jest on silnym induktorem białek szoku termicznego w komórkach ssaków (33). Ołów i kadm mogą także zmniejszać syntezę tlenku azotu w makrofagach izolowanych z krwi obwodowej (34). Wymienione powyżej mechanizmy oddziaływania metali na układ odpornościowy mogą stanowić ważne ogniwa w indukcji i akceleracji zmian miażdżycowych. Być może właśnie te mechanizmy odpowiadają za wzrost częstotliwości występowania chorób układu krążenia w populacjach środowiskowo i zawodowo narażonych na działanie ołowiu i kadmu.

Ołów może wpływać na odpowiedź immunologiczną humoralną, to jest zmniejszać wytwarzanie IgA i IgG, predys-

ponując osoby narażone do zwiększonej zapadalności na choroby o podłożu zapalnym oraz nowotwory (32).

Warte podkreślenia są badania *in vitro* nad stymulacją przez ołów komórek immunologicznych ze śledziony szczura. Okazało się, że w stężeniach do 200 ppm ołów nasila proliferację limfocytów, ich dojrzewanie i reaktywność w reakcjach allogenicznych i syngenicznych, natomiast w stężeniach powyżej 200 ppm procesy te hamuje. Wynikałoby stąd, że ołów pobudza proliferację limfocytów zależną od interakcji między limfocytami B i T poprzez mechanizmy sygnałowe inne niż prezentacja antygeny (35). Poddanie zaktywowanych mitogenem limfocytów działaniu ołowiu i kadmu powoduje zahamowanie uwalniania enzymów lizosomalnych z tych komórek (takich jak lipazy, proteazy i rybonukleazy), sugerując wpływ wymienionych metali na transport błonowy i potencjalną przydatność tych enzymów jako markerów wczesnych, subklinicznych zmian wywołanych przez ołów i kadm (36).

Ołów może modyfikować reaktywność immunologiczną przez zmianę kierunku różnicowania komórek prekursorowych limfocytów T preferencyjnie w kierunku limfocytów Th2. Metal ten może również bezpośrednio hamować limfocyty Th1, czego przejawem jest obniżenie poziomu IFN γ i IgG2a i stymulować limfocyty Th2, powodując wzrost produkcji interleukiny 4 i immunoglobulin klasy IgG4 i IgE (24). Oligoklonalna odpowiedź komórek T może też nastąpić wobec wyindukowanego przez ołów antygeny lub, przy braku specyficznej odpowiedzi limfocytów T, antygenem inicjującym może stać się autoantygen, prowadząc do syntezy autoprzeciwciał i sprzyjając powstawaniu chorób autoimmunologicznych (23).

W niektórych badaniach klinicznych stwierdzono, że stężenie ołowiu we krwi dodatnio koreluje z takimi parametrami immunologicznymi, jak liczba limfocytów CD4+, CD4+CD45RO+ oraz HLA-DR+ w grupie badanych z atopią i bez atopii, u osób atopowych z liczbą limfocytów CD3-HLA-DR+ i CD5-CD19+, a u nieatopowych z liczbą limfocytów CD25+ aktywowanych przez interleukinę-2. Badania te wskazywały na pobudzający wpływ ołowiu na limfocyty CD4+ oraz limfocyty B i w efekcie wzrost produkcji cytokin, związanych z dominującą aktywacją limfocytów Th2 (37). W innych badaniach zaobserwowano, że liczba limfocytów CD8 biorących udział w odpowiedzi cytotoksycznej wzrasta u osób narażonych na ołów w środowisku pracy (policjanci służby drogowej), czemu towarzyszy wzrost poziomu IgA i spadek liczby limfocytów B CD5+. W badaniach tych wykazano również immunomodulującą rolę trójwartościowego chromu, miedzi oraz cynku, których stężenia w surowicy krwi dodatnio korelowały z liczbą zaktywowanych limfocytów B, komórek NK i monocytów (36). Z kolei w innych badaniach wykazano zmniejszenie przez ołów produkcji limfocytów T i B (zwłaszcza CD4 pomocniczych typu virgin, zaktywowanych B typu CD3-CD25+ i CD3-HLA-DR+) i zmniejszenie do 30–50% produkcji komórek NK pełniących ważną funkcję przeciwnowotworową (38). Wymienione badania zwracają uwagę na powsta-

wanie pewnych zaburzeń immunologicznych, wywołanych przez obecność metali ciężkich, tak u ludzi, jak i u zwierząt doświadczalnych. Brak jednak wyjaśnienia tła czynnościowego tego problemu. Podstawowe znaczenie ma bowiem niestwierdzenie wzrostu, czy zmniejszenia, nawet znaczne, liczby danej podgrupy komórek immunologicznie kompetentnych, lecz określenie stopnia upośledzenia ich funkcji, przy czym liczba komórek może niejednokrotnie nie ulec istotnym zmianom.

W badaniach epidemiologicznych nad działaniem ołowiu i kadmu zaobserwowano, że przewlekła ekspozycja na działanie tych metali powoduje istotne obniżenie stężenia interleukiny 1β w surowicy krwi. Ekspozycja zawodowa na ołów powoduje obniżenie stężenia interferonu γ , które z kolei wzrasta w przewlekłym narażeniu na kadm (39). Ołów może modyfikować odpowiedź immunologiczną związaną z fizjologicznym procesem nabywania tolerancji immunologicznej, co wykazano podając owalbuminę myszom podatnym na reakcje autoimmunologiczne. Podanie tym zwierzętom ołowiu doprowadziło do przestawienia odpowiedzi immunologicznej z typu hamującego, w którym pośredniczy interleukina-10 (IL-10) i czynnik transformujący wzrost (transforming growth factor β ; TGF β) na typ odpowiedzi zależnej od limfocytów Th2 i Th3 (40). Działanie ołowiu związane z obniżeniem stężenia interferonu γ oraz przestawienie odpowiedzi immunologicznej na typ zależny od limfocytów Th2 i Th3 mogą być odpowiedzialne za zwiększoną zapadalność osób przewlekle narażonych na działanie ołowiu na choroby alergiczne i nowotworowe. Przedstawione badania koncentrują się na stwierdzeniu odpowiedzi tzw. uśrednionej. Oznacza to, że autorzy posługiwali się pomiarami stężenia cytokin w surowicy krwi. Rodzi się w takim przypadku zasadnicza wątpliwość, wynikająca z braku wiedzy na temat, czy nastąpiło niewielkie zahamowanie produkcji cytokin przez wiele limfocytów Th2 i Th3, czy może doszło do znacznego zahamowania tej produkcji w ograniczonej liczbie komórek.

Argumentem potwierdzającym fundamentalne znaczenie wewnątrzkomórkowych pomiarów cytokin dla zrozumienia charakteru dysfunkcji układu odpornościowego są niektóre badania przeprowadzane *in vivo* i *in vitro*. W jednym z nich, uwzględniając wpływ ołowiu na stężenie czynnika martwicy nowotworów (tumor necrosis factor α – TNF α) i interferonu γ u krów, stwierdzono znaczące różnice w zależności od tego, czy były to stężenia badanych cytokin w surowicy krwi (wzrost obu wskaźników), w leukocytach *ex vivo* (TNF α w normie, spadek produkcji IFN γ indukowanego wirusem), czy w leukocytach zwierząt kontrolnych, którym nie podawano ołowiu (po indukcji *in vitro* w obecności ołowiu spadek IFN γ , ale wzrost TNF α). Na tej podstawie Kamińska i wsp. wykazali, że ołów może wywierać działanie dysregulacyjne na układ cytokin (41).

Bezpośrednia immunotoksyczność metali ciężkich jest obecnie badana w różnych modelach *in vitro* (34,42). Oceniając sposób działania ołowiu i kadmu w stosunku do izolo-

wanych limfocytów i makrofagów zależnie od dawki metalu i czasu ekspozycji komórek, wykazano odmienne, modulatoryne działanie obu metali. W makrofagach ołów powodował dysregulację wytwarzania cytokin prozapalnych, takich jak TNF α i interleukiny 1 i 6 oraz preferencyjną produkcję cytokin typu Th1: INF γ i IL-2. Kadm oddziaływał natomiast na tor regulacyjny cytokin Th2, takich jak IL-4 i IL-10 (34). W innych badaniach oddziaływania kadmu na ekspresję cytokin w komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej, kadm w małych stężeniach oddziaływał na tor regulacyjny cytokin Th2, natomiast w większych powodował głównie uwalnianie cytokin linii Th1. W dawce tak małej, jak 0,1 μ M hamował selektywnie syntezę IgE, nie wpływając na syntezę innych immunoglobulin (26). Molekularne podstawy stymulowania przez kadm ekspresji cytokin pozostają nieznane. Są dane przemawiające za specyficznym indukowaniem przez ten metal transkrypcji różnych klas genów, włączając w to geny wciągnięte w reakcje odpornościowe i zapalne (43). Jednakże nie są znane czynniki pośrednie między kontaktem z kadmem i indukcją ekspresji genów; mogą one obejmować różne tory. Najbardziej prawdopodobnym torem oddziaływania kadmu jest wapniowy system sygnalizacyjny w komórce (26).

Podsumowując: metale ciężkie mogą regulować odpowiedź immunologiczną organizmu na różnych jej etapach, modyfikując reakcje zapalne typu wczesnego i późnego, między innymi przez wpływ na liczbę krążących limfocytów T i B, komórek NK oraz komórek pamięci immunologicznej. Doniesienia wskazują, że ołów i kadm wpływają na limfocyty CD4 $^{+}$ i B, produkcję cytokin oraz przeciwciał IgE, co może być związane ze zwiększoną zapadalnością na choroby atopowe w populacjach narażonych na działanie tych metali. Badania kliniczne osób zawodowo narażonych na ołów wykazały zmniejszenie liczby limfocytów T i B (zwłaszcza CD4 helper typu virgin) oraz znaczne (o 50%) zmniejszenie liczby komórek NK, pełniących ważną funkcję przeciwnowotworową (38). Z kolei u policjantów służby drogowej stwierdzono zwiększoną liczbę limfocytów CD8, biorących udział w odpowiedzi cytotoksycznej i zmniejszoną limfocytów B (CD5) oraz towarzyszący tym zmianom wzrost poziomu IgA w surowicy (36). Odmienne działanie ołowiu na odpowiedź immunologiczną humoralną (zmniejszone wytwarzanie IgA i IgG), predysponujący osoby narażone do zwiększonej zapadalności na infekcje, choroby o podłożu zapalnym i nowotwory, wykazano u hutników (32).

Jak wynika z przedstawionych doniesień literaturowych wpływ metali ciężkich na układ immunologiczny jest wielokierunkowy, nie do końca poznany i wymaga dalszych badań. Wydaje się to istotne ze względu na zwiększające się skażenie środowiska metalami ciężkimi i wzrost wskaźnika zapadalności na choroby o podłożu alergicznym i nowotwory w populacjach wielkomiejskich. Poznanie mechanizmów oddziaływania ołowiu i kadmu na układ immunologiczny powinno umożliwić ocenę ryzyka wzrostu zachorowalności na wymienione choroby i przyczynić się do obniżenia tego wskaźnika.

PIŚMIENNICTWO

1. Wilhelm M., Evers U.: Metalle/Blei. W: Wichmann S., Schlipkötter R., Fülgraff H.D. [red.]. Handbuch Umweltmedizin, 1993, ss. 1–24.
2. Dutkiewicz T., Świączak J.: Ołów w środowisku w Polsce. Med. Pr. 1993, 44, 101–114.
3. Jakubowski M.: Poziomy biologiczne ołowiu u mieszkańców Polski. Med. Pr. 1993, 4, 15–34.
4. Fowler B.A., Du Vall G.E.: Effects of lead on the kidneys. Roles of high affinity lead-binding proteins. Environ. Health Perspect. 1991, 91, 77–80.
5. Goyer R.A.: Mechanism of lead and cadmium nephrotoxicity. Toxicol. Lett. 1989, 46, 153–162.
6. Dessi S., Batetta B., Carrucciu A., Pulisci D., Laconi S., Fada A.M.: Variations of serum lipoproteins during cell proliferation induced by lead nitrate. Exp. Mol. Pathol. 1989, 51, 97–102.
7. Beck B.D.: Symposium Overview. An update on exposure and effects of lead. Fund. Appl. Toxicol. 1992, 18, 1–16.
8. Markovac J., Goldstein G.W.: Picomolar stimulation of lead stimulate protein kinase C. Nature 1988, 334, 71–73.
9. Fowler B.A.: Biological roles of high affinity metal-binding proteins in mediating cell injury. Comments Toxicology 1989, 3, 27–46.
10. Pocock S.J., Sharper A.G., Ashby D., Delves T., Whitehead T.P.: Blood lead concentration, blood pressure and renal function. Br. Med. J. 1984, 289, 872–874.
11. Stohs S.J., Bagchi D.: Oxidative mechanisms in the toxicity of metal ions. Free Radic. Biol. Med. 1995, 18, 321–336.
12. Moller L.F., Kristensen T.S.: Lead - a possible risk factor of increased blood pressure and cardiovascular disease. Ugeskr. Laeger 1993, 155, 3203–3207.
13. Malcolm D., Barnett H.A.R.: A mortality study of lead workers. Br. J. Ind. Med. 1982, 24, 375–378.
14. Goyer R.A.: Lead toxicity: Current concerns. Environ. Health Perspect. 1993, 100, 177–187.
15. Fujita D.: Effect of cadmium on lipid components: relation of cadmium to thyroid hormone and growth hormone. Nippon Eiseigaku Zasshi 1992, 47, 704–14.
16. Armstrong R., Chettle D.R., Scott M.C., Blindt M., Mason H.J.: Longitudinal studies of exposure to cadmium. Br. J. Ind. Med. 1992, 49, 556–559.
17. Misra R.R., Crance K.A., Bare R.M., Waalkes M.P.: Lack of correlation between inducibility of metallothionein mRNA and metallothionein protein in cadmium - exposed rodents. Toxicology 1997, 117, 99–109.
18. Mangler B., Fischer G., Classen H.G., Thoni H.: The induction and reversibility of cadmium-induced nephropathy in rats: quantitative, analytical and histopathological studies. Trace Elem. Med. 1988, 5, 143–149.
19. Chmielnicka J., Hałatek T., Jedlińska U.: Correlation of cadmium-induced nephropathy and the metabolism of endogenous copper and zinc in rats. Ecotoxicol. Environ. Saf. 1989, 18, 268–276.
20. Horiguchi H., Sato M., Konno N., Fukushima M.: Long-term cadmium exposure induces anemia in rats through hypoinduction of erythropoietin in the kidneys. Arch. Toxicol. 1996, 71, 11–19.
21. Khandelwal S., Agnihotri N., Tandon S.K.: Biochemical response to cadmium. Dose time effect. Biol. Trace Elem. Res. 1991, 29, 157–164.
22. Giridhar J., Rathinavelu A., Isom G.E.: Interaction of cadmium with atrial natriuretic peptide receptors: implications for toxicity. Toxicology 1992, 75, 133–143.
23. Heo Y., Lee W.T., Lawrence D.A.: *In vivo* the environmental pollutants lead and mercury induce oligoclonal T cell responses skewed toward type-2 reactivities. Cell. Immunol. 1997, 179, 185–195.
24. Heo Y., Lee W.T., Lawrence D.A.: Differential effects of lead and cAMP on development and activities of Th1- and Th2-lymphocytes. Toxicol. Sci. 1998, 43, 172–178.
25. Openshaw P., Murphy E.E., Hosken N.A., Maino V., Davis K., Murphy K. i wsp.: Heterogeneity of intracellular cytokine synthesis at the single-cell level in polarized T helper 1 and T helper 2 populations. J. Exp. Med. 1995, 182, 1357–1367.
26. Marth E., Jelovcan S., Kleinhapfl B., Gutschi A., Barth S.: The effect of heavy metals on the immune system at low concentrations. Int. J. Occup. Med. Environ. Health 2001, 14, 375–386.
27. Aiba S., Terunuma A., Manome H.: Dendritic cells differently respond to haptens and irritants by their production of cytokines and expression of co-stimulatory molecules. Eur. J. Immunol. 1997, 27, 11–14.
28. Dyatlov V.A., Dyatlova O.M., Parsons P.J., Lawrence D.A., Carpenter D.O.: Lipopolysaccharide and interleukin-6 enhance lead entry into cerebellar neurons: application of a new and sensitive flow cytometric technique to measure intracellular lead and calcium concentrations. Neurotoxicology 1998, 19, 293–302.
29. Siow R.C., Sato H., Mann G.E.: Heme oxygenase-carbon monoxide signalling pathway in atherosclerosis: anti-atherogenic actions of bilirubin and carbon monoxide? Cardiovasc. Res. 1999, 41, 385–394.
30. Tsangaris G.T., Tzortzatos Stathopoulou F.: Metallothionein expression prevents apoptosis: a study with antisense phosphorothioate oligodeoxynucleotides in a human T cell line. Pathobiology 1997, 65, 241–252.
31. Wagner M., Klein C.L., Kleinert H., Euchenhofer C., Förstermann U., Kirkpatrick C.J.: Mechanisms of cell activation by heavy metal ions. J. Biomed. Mater. Res. 1998, 42, 443–452.
32. Anetor J.I., Adeniyi F.A.: Decreased immune status in Nigerian workers occupationally exposed to lead. Afr. J. Med. Med. Sci. 1998, 27, 169–172.
33. Ait-Aissa S., Porcher J., Arrigo A., Lambre C.: Activation of the hsp70 promoter by environmental inorganic and organic chemicals: relationship with cytotoxicity and lipophilicity. Toxicology 2000, 145, 147–157.
34. Krocova Z., Macela A., Kroca M., Hernychova L.: The immunomodulatory effect(s) of lead and cadmium on the cells of immune system *in vitro*. Toxicol. In Vitro 2000, 14, 33–40.
35. Razani-Boroujerdi S., Edwards B., Sopori M.L.: Lead stimulates lymphocyte proliferation through enhanced T cell-B cell interaction. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1999, 288, 714–719.
36. Boscolo P., Di Gioacchino M., Spanñ A., Di Giacomo F., Ballone E., Disidoro G. i wsp.: Trace elements in biological samples and immunologic parameters in environmentally exposed populations (preliminary study). Ital. Med. Lav. Ergon. 1997, 19, 53–55.
37. Boscolo P., Di Gioacchino M., Sabbioni E., Benvenuti F., Conti P., Reale M. i wsp.: Expression of lymphocyte subpopulations, cytokine serum levels, and blood and urinary trace elements in asymptomatic atopic men exposed to an urban environment. Int. Arch. Occup. Environ. Health 1999, 72, 26–32.
38. Boscolo P., Di Gioacchino M., Bavazzano P., White M., Sabbioni E.: Effects of chromium on lymphocyte subsets and immunoglobulins from

- normal population and exposed workers. *Life Sci.* 1997, 60, 1319–1325.
39. Yücesoy B., Turhan A., Ure M., Imir T., Karakaya A.: Effects of occupational lead and cadmium exposure on some immunoregulatory cytokine levels in man. *Toxicology* 1997, 123, 143–147.
40. Goebel C., Kirchhoff K., Wasmuth H., Flohé S., Elliott R.B., Kolb H.: The gut cytokine balance as a target of lead toxicity. *Life Sci.* 1999, 64, 2207–2214.
41. Kamińska T., Filar J., Madej E., Szuster-Ciesielska A., Kandefer-Szerszeń M.: Modification of bovine interferon and tumor necrosis factor production by lead *in vivo* and *in vitro*. *Arch. Immunol. Ther. Exp.* 1998, 46, 323–328.
42. Marth E., Barth S., Jelovcan S.: Influence of cadmium on the immune system. Description of stimulating reactions. *Cent. Eur. J. Public Health* 2000, 8, 40–44.
43. Beyersmann D., Hechtenberg S.: Cadmium, gene regulation, and cellular signalling in mammalian cells. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1997, 144, 247–261.
- Adres autorów: Pasteura 4, 50-367 Wrocław
e-mail: annaskoc@ak.am.wroc.pl
Nadesłano: 21.05.2001
Zatwierdzono: 15.05.2002