



Toksyczne działanie glinu na układ nerwowy: znaczenie występowania tego pierwiastka w diecie i w lekach

Toxic effects of aluminium on the nervous system: the role of this element presence in drugs and food

WANDA DYR

Z Zakładu Farmakologii i Fizjologii Układu Nerwowego Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

STRESZCZENIE. *Celem pracy jest przedstawienie toksycznego działania glinu (Aluminium) na układ nerwowy. Glin (aluminium) jest zaliczany do czynników środowiskowych mogących mieć znaczenie w powstawaniu choroby Alzheimer'a. Istotnym molekularnym mechanizmem tej choroby może być β -amyloid, który ulega silnej agregacji pod wpływem działania glinu. β -amyloid powoduje nieprawidłowy wzrost stężenia jonów Ca^{2+} w komórce, co prowadzi do zmian neurodegeneracyjnych w układzie nerwowym, które stwierdzono w zakończeniach cholinergicznym w korze mózgowej i w hipokampie. Zasadnicze znaczenie dla zdrowia człowieka ma ilość glinu przedostająca się do organizmu z pożywienia i zażywanych leków. Dzielne spożycie tego pierwiastka waha się w granicach od 10 do 40 mg i jest absorbowane z układu pokarmowego w ilości mniejszej niż 1%. Stosunkowo nieduża jego część przechodzi przez barierę krew-mózg i wnika do mózgu. Zdolność mózgu do eliminacji glinu jest mała, powodując tym samym jego akumulację w sposób wiekowo-zależny. Podwyższone stężenie glinu stwierdzono w mózgu osób zmarłych na chorobę Alzheimer'a. Niektóre badania epidemiologiczne wskazują na zależność między stężeniem glinu w wodzie pitnej i zapadalnością na chorobę Alzheimer'a.*

SUMMARY. *The aim of this paper is to present toxic effects of aluminium on the nervous system. This metal belongs to environmental factors that may play a crucial role in the pathogenesis Alzheimer's disease (AD). The molecular mechanism of AD may consist in β -amyloid accumulation in the presence of aluminium, leading consequently to neurodegeneration. β -amyloid causes an abnormally high concentration of Ca^{2+} ions in neurons resulting in neurodegenerative changes. The cholinergic system, and especially hippocampus and cortex are known to be particularly affected in AD. The amount of Aluminium absorbed from food and drugs in the gastrointestinal tract, transported into and accumulated in the brain is crucial for human health. The daily consumption of aluminium ranges from 10 to 40 mg. A small amount of Aluminium (approximately less than 1%) is absorbed from food via the gastrointestinal pathway. A relatively small proportion of this dose gets through the blood-brain barrier and enters the brain. However, the ability of the brain to eliminate aluminium is limited and therefore, Aluminium accumulates in the brain in an age-dependent manner. Some epidemiological studies show a relationship between concentration of aluminium in the drinking water and Alzheimer's disease.*

Słowa kluczowe: glin (aluminium) / neurotoksyczność / choroba Alzheimer'a / β -amyloid

Key words: aluminium / neurotoxicity / Alzheimer's disease / β -amyloid

Glin (aluminium, Al) jest bardzo szeroko rozpowszechniony w środowisku człowieka, jako trzeci z najbardziej licznych pierwiast-

ków występujących w skorupie ziemskiej. Nie jest może tak istotny dla funkcji organizmu jak sód, potas czy żelazo, wywiera na-

tomiast, jak się uważa, działanie neurotoksyczne, które udokumentowano w wielu badaniach *in vivo* i *in vitro* [Jope i Johnson 1992, Meiri i wsp. 1993]. Głównie powoduje neurodegeneracyjne schorzenia takie jak encefalopatia czy osteomalacja [Alfrey i wsp. 1978, Platts i wsp. 1977].

GLIN A CHOROBA ALZHEIMERA

Zgodnie z wynikami badań epidemiologicznych, istnieje pewien związek między glinem a chorobą Alzheimera (AD – *Alzheimer's disease*) [Rondeau i wsp. 2000], która wykazuje podwyższony współczynnik występowania na terenach z dużą zawartością glinu [Martin 1997]. McLachlan [1995] definiował przypadki choroby Alzheimera na podstawie wyraźnych kryteriów neuropatologicznych i określonych ilości aluminium spożywanego w wodzie do picia. Rezultaty badań wykazały, że ryzyko wystąpienia choroby łączyło się ze zwiększonym jego stężeniem.

Neuropatologiczne zmiany, jakie się pojawiają w AD, polegają na tworzeniu się płytek (blaszek) amyloidowych, zwyrodnienia włóknikowego Alzheimera (NFT – *neurofibrillary tangles*), degeneracji synaps i całych neuronów [Selkoe 1991]. Głównym składnikiem NFT jest ufosforylowane białko tau, natomiast w ich powstawaniu zasadniczą rolę odgrywa β -amyloid ($A\beta$ – amyloid β protein), który jest utworzony z 39-43 aminokwasów i pochodzi z dużego prekursora białkowego APP (*amyloid precursor protein*).

W patogenezie choroby Alzheimera zasadniczą rolę mogą odgrywać czynniki środowiskowe i genetyczne. Na szczególną uwagę zasługuje aluminium, z uwagi na jego neurotoksyczne działania. Już w 1965 r. Klatzo po raz pierwszy zasugerował, że glinu może być patogenetycznym czynnikiem w chorobie Alzheimera. Wykazano, że domózgowe podanie glinu doświadczalnym zwierzętom wywołuje zwyrodnienie włókien

nerwowych i pojawianie się skupisk podobnych do NFT, stwierdzanych w mózgach pacjentów z chorobą Alzheimera. Jednakże wyniki dalszych badań wykazały brak immunoreaktywności dla białka tau, które jest głównym składnikiem NFT u chorych na Alzheimera [Wiśniewski i Wen 1992]. Warto dodać, że u badanych zwierząt, na skutek zatrucia aluminium, obserwowano wyraźne zaburzenia w procesie uczenia się.

WPLYW GLINU NA UKŁAD NERWOWY

Glin (aluminium) ma szereg chemicznych cech. W kwaśnych roztworach ($pH < 5$) występuje jako Al^{3+} . W miarę wzrostu pH , jego rozpuszczalność zmniejsza się, aluminium ma właściwości utleniające [Martin 1997] i może wpływać na wiele procesów biochemicznych w organizmie [McLachlan i wsp. 1991, McLachlan 1995]. Aluminium może podstawiać się w miejsce jonów Mg^{2+} i Ca^{2+} wielu enzymów, zmniejszając tym samym ich aktywność. Podobnie, aluminium ma właściwości wiązania się z grupami fosforowymi RNA i DNA. Wykazano, że aluminium może hamować transkrypcję genów i w ten sposób działać na ich ekspresję. Aluminium wiąże się również z grupami fosforowymi nukleozydów i trifosforanów takich jak ATP (adenozynotrifosforan). Ogólnie – glin, poprzez hamowanie fosforylacji, wpływa na metabolizm energetyczny organizmu.

Wykonano wiele doświadczalnych badań na kulturach komórkowych neuronów kory mózgowej szczura. Spośród związków glinu, kompleks lipofilny okazał się bardziej toksyczny niż hydrofilny. Długotrwała ekspozycja kultur komórkowych na subletalne stężenie $AlCl_3$ (dłużej niż 3 tygodnie) prowadziła do wystąpienia zmian w morfologii komórek w kulturach neuronów. Wykonywano także badania *in vivo*, np. Platt [2001] podawał dorosłym szczurom dokomorowo aluminium w dawce 5,4 μg przez kilka dni.

Techniką fluoroscencyjną wykazano, że glin ulegał kumulacji w substancji białej części środkowej prążkowie, w spoidle wielkim mózgu i w porównaniu do badań kontrolnych występował duży odczyn zapalny. Należy podkreślić, że aluminium może wchodzić w interakcję z receptorem glutaminergicznym lub z kanałami wapniowymi, wpływając tym samym na aktywność bioelektryczną neuronów [Platt i Busselberg 1994, Platt i wsp. 1994]. W korze mózgu i w hipokampie wykryto zmiany degeneracyjne zakończeń cholinergicznymi [Platt i wsp. 2001]. Dane te sugerują, że zwiększony odczyn zapalny i działanie aluminium na układ cholinergiczny może wywoływać upośledzenie procesów poznawczych i przyczyniać się do powstawania objawów patologicznych charakterystycznych dla choroby AD.

WPLYW GLINU NA ZMIANY KONFORMACYJNE BIAŁEK

A β P wykazuje właściwości kumulowania się, tworzenia nierozpuszczalnych agregatów oraz zmian konformacji białek, które nasilają jego neurotoksyczność [Kawahara i wsp. 2001]. Yankner [1990] wykazał, że sekwencja pierwszych 40 aminokwasów tworzących A β P jest odpowiedzialna (w hodowli kulturowej) za śmierć neuronów hipokampa szczura. Badania te potwierdzają przypuszczenia, że kumulacja A β P i neurodegeneracja spowodowana przez A β P mogą stanowić ważny mechanizm molekularny patogenezy choroby Alzheimera. Wszystkie czynniki, które promują lub hamują samoagregację A β P mają zasadnicze znaczenie w patogenezie AD.

Glin powoduje zmiany konformacyjne białek włókien nerwowych, kalmoduliny, jak również A β P. Siegel i Haug [1983], Exley i wsp. [1993], Mantyh i wsp. [1993] wykazali, że żelazo, glin i cynk nasilają powstawanie agregatów znakowanego ¹²⁵A β P, jednak agregacja wywołana przez alumi-

nium była bardziej znacząca niż ta, którą wywoływały inne metale. A β P jest wbudowywany do błon neuronalnych i uczestniczy w tworzeniu kationowo-zależnych kanałów, w konsekwencji powodując nieprawidłowy wzrost stężenia jonów Ca²⁺ w komórce [Kawahara i wsp. 1997, Kawahara 2001]. Patologiczny napływ jonów Ca²⁺, na skutek wzrostu gęstości kanałów, może powodować śmierć neuronów i prowadzić do zmian neurodegeneracyjnych w układzie nerwowym.

DOSTĘPNOŚĆ ALUMINIUM WYSTĘPUJĄCEGO W DIECIE I LEKACH

Aluminium występuje w dużych ilościach w środowisku człowieka. Jako metal neurotoksyczny, powodujący degenerację układu nerwowego, jest poważnym problemem zdrowotnym. Ilość tego pierwiastka, przedostającego się z pożywienia i żywności do organizmu człowieka, jest zasadnicza dla zdrowia. Jego codzienne spożycie waha się w granicach 10-40 mg. W przybliżeniu mniej niż 1% aluminium jest absorbowane z układu pokarmowego. Wchłanianie aluminium z układu pokarmowego nasila koegzystencja organicznych ligandów takich jak kwas cytrynowy. W istocie glin obecny w składnikach pokarmowych wykazuje relatywnie małą biodostępność. Choć napar herbaciany zawiera duże ilości aluminium, jest on tylko nieznacznie absorbowany z przewodu pokarmowego z powodu obecności polifenoli [Wu i wsp. 1997]. Około 80% absorbowanego glinu wiąże się z transferyną - białkiem transportującym żelazo do osocza. Pomimo, że glin w większości jest wydalany z moczem, znaczne jego ilości kumulują się w układzie kostnym. Stosunkowo mała część aluminium przechodzi przez barierę krew-mózg i wnika do mózgu [Jonhaneau i wsp. 1997, Kobayashi i wsp. 1990]. Jednakże glin nagromadzony w mózgu i innych tkankach pozostaje dłużej niż jeden miesiąc po podaniu. Sądzi się, że

zdolność mózgu do eliminacji aluminium jest bardzo mała i dlatego kumuluje się ono w mózgu w sposób zależny od wieku [Markesbery i wsp. 1984].

Zainteresowanie rolą aluminium w chorobie Alzheimerera rozpoczęło się po opublikowaniu w roku 1973 doniesienia o podwyższonym stężeniu tego metalu w mózgu osób zmarłych na tę chorobę [Crapper i wsp. 1973]. Niedługo potem ukazały się prace wskazujące na rozwój encefalopatii u osób poddanych hemodializie w związku z niewydolnością nerek [Alfrey i wsp. 1976]. Obecnie powszechnie akceptowany jest pogląd, że aluminium jest czynnikiem przyczynowym w rozwoju encefalopatii podiałizacyjnej. Wynika to z upośledzenia wydalania aluminium przez nerki oraz podwyższonej ekspozycji na aluminium w warunkach dializy.

Za udziałem glinu w patomechanizmie choroby Alzheimerera przemawia wzrost stężenia tego związku w blaszkach i w zmianach o charakterze zwyrodnienia neurofibrilarnego. Nie wszystkie badania potwierdzają jednak taką możliwość [Flaten 2001]. Trudno obecnie rozstrzygnąć, czy zwiększone stężenie aluminium w płytkach, obserwowane w niektórych badaniach, miało znaczenie przyczynowe, czy też było wynikiem samej choroby. Pewna liczba badań epidemiologicznych wskazuje na zależność między stężeniem aluminium w wodzie pitnej i zapadalnością na chorobę Alzheimerera [McLachlan 1995, Nieboer i wsp. 1995]. Trzeba zauważyć, że aluminium może występować w wodzie pitnej z naturalnych źródeł mineralnych znajdujących się w ziemi. Ponadto, glin jest dodawany do wody w celu jej „uszlachetnienia”. Niejasne są interakcje aluminium z fluorkami znajdującymi się w wodzie. Niektóre doniesienia wskazują na nasilanie, w obecności fluorków, wchłaniania aluminium z przewodu pokarmowego, inne na ochronną rolę fluorków w rozwoju chorób otępiennych [Flaten 2001]. Jak wspomniano wyżej, znaczne ilości Alumi-

nium mogą znajdować się w niektórych gatunkach herbaty [Rogers i Simon 1999].

Osobnym zagadnieniem jest regularne spożywanie związków glinu w lekach, szczególnie lekach neutralizujących kwas solny i używanych w leczeniu choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy. Wielu pacjentów spożywa znaczne ilości związków glinu przez długi czas [Greger 1992]. Jakkolwiek pojedyncze, niewielkie próby sugerowały związek leczenia środkami neutralizującymi z chorobą Alzheimerera, dokładne badania nie potwierdziły istnienia większego ryzyka tej choroby u osób leczonych związkami glinu. Zasadniczym czynnikiem decydującym o ewentualnym działaniu glinu jest jego wchłanianie z przewodu pokarmowego. Jest ono bardzo niskie i nie przekracza 0,1-0,2%. Z tego względu patogenetyczne znaczenie aluminium w chorobach zwyrodnieniowych układu nerwowego, typu choroby Alzheimerera, jest problematyczne, a wcześniejsze doniesienia sugerujące taką możliwość muszą być traktowane z ostrożnością.

PIŚMIENNICTWO

1. Alfrey AC, LeGendre GR, Kaehny WD. The dialysis encephalopathy syndrome: Possible aluminium intoxication. *New Engl J Med* 1976; 294: 184-8.
2. Crapper DR, Krishnan SS, Dalton AJ. Brain aluminium distribution in Alzheimer's disease and experimental neurofibrillary degeneration. *Science* 1973; 180: 511-3.
3. Exley C, Price N, Kelly S, Birchall JD. Interaction of β -amyloid with aluminium in vitro. *FEBS letters* 1993; 324: 293-5.
4. Flaten TP. Aluminium as a risk in Alzheimer's disease, with emphasis on drinking water. *Br Res Bull* 2001; 55 (2): 187-96.
5. Greger JL. Dietary and other sources of aluminium intake. W: *Aluminium in biology and medicine* (Ciba Foundation Symposium No. 169). Chichester: Wiley; 1992: 26-49.
6. Jope RS, Johnson GV. Neurotoxic effects of dietary aluminium. *Ciba Found Symp* 1992; 169: 254-67.

7. Jonhaneau P, Raisbeck GM, Yiou F, Laccour B, Banide H, Druke TB. Gastrointestinal absorption, tissue retention, and urinary excretion of dietary aluminium in rats determined by using. *Aluminium Clin Chem* 1997; 43: 1023-8.
8. Kawahara M, Aripse N, Kuroda Y, Rojas E. Alzheimer's disease amyloid β -protein forms Zn^{2+} sensitive, cation-selective channels across excised membrane patches from hypothalamic neurons. *Biophys J* 1997; 73: 67-75.
9. Kawahara M. Neurotoxicity of aluminium and its implications in neurodegenerative diseases. *Biomed Res Trace Elements* 2001; 12 (3): 207-16.
10. Kawahara M, Kato M, Kuroda Y. Effects of aluminium on the neurotoxicity of primary cultured neurons and on the aggregation of β -amyloid protein. *Br Res Bull* 2001; 55 (2): 211-7.
11. Klatzo J, Wisniewski H, Streicher E. Experimental production of neurofibrillary degeneration. I. Light microscopic observation. *J Neuropathol Exp Neurol* 1965; 24: 187-99.
12. Kobayashi K, Yumoto S, Nagai H, Hosoyama Y, Imamura M, Masuzawa S, Koizumi Y, Yamashita H. Aluminium tracer experiment by accelerator mass spectrometry and its application to the studies for amyotrophic lateral sclerosis and Alzheimer's disease. I. *Proc Japan Acad Ser B* 1990; 66: 189-92.
13. Mantyh PW, Ghilardi JR, Rogers S, DeMaster E, Allen CJ, Stimson ER, Maggio JE. Aluminium, iron, and zinc ions promote aggregation of physiological concentrations of β -amyloid peptide. *J Neurochem* 1993; 61: 1171-4.
14. Markesbery WR, Ehmann WD, Alauddin M, Hossain TI. Brain trace element concentration in aging. *Neurobiol Aging* 1984; 5: 19-28.
15. Martin RB. Chemistry of aluminium in the central nervous system. W: Yasui M, i in., red. *Mineral and Metal Neurotoxicology*. New York: CRC Press; 1997: 75-81.
16. McLachlan DR, Kruck TP, Lukiw WJ, Krishnan SS. Would decreased aluminium ingestion reduce the incidence of Alzheimer's disease? *Can Med Assoc J* 1991; 145: 793-804.
17. McLachlan DR. Aluminium and the risk for Alzheimer's disease. *Environmetrics* 1995; 6: 233-75.
18. Meiri H, Banin E, Roll M, Rouesseau A. Toxic effect of aluminium on nerve cell and synaptic transmission. *Prog Neurobiol* 1993; 40: 89-121.
19. Nieboer E, Gibson BL, Oxman AD, Kramer JR. Health effects of aluminium: A critical review with emphasis on aluminium in drinking water. *Environ Rev* 1995; 3: 29-81.
20. Platt B, Busselberg D. Actions of aluminium on voltage activated calcium channel currents. *Cell Mol Neurobiol* 1994; 14: 819-29.
21. Platt B, Haas H, Busselberg D. Aluminium reduces glutamate activated currents of rat hippocampal neurons. *Neuroreport* 1994; 5: 2329-32.
22. Platt B, Fiddler G, Riedel G, Henderson Z. Aluminium toxicity in the rat brain: Histochemical and immunocytochemical evidence. *Br Res Bull* 2001; 55 (2): 257-67.
23. Platts MM, Goode GC, Hislop JS. Composition of the domestic water supply and the incidence of fractures and encephalopathy in patients on home dialysis. *Br Med J* 1977; 2: 657-60.
24. Rogers MA, Simon DG. A preliminary study of dietary aluminium intake and risk of Alzheimer's disease. *Age Ageing* 1999; 28: 205-9.
25. Rondeau V, Commenges D, Jacqmin-Gadda H, Dartiques J-F. Relation between aluminium concentration in drinking water and Alzheimer's disease: An 8 year follow-up study. *Am J Epidemiol* 2000; 152: 59-66.
26. Selkoe DJ. The molecular pathology of Alzheimer's disease. *Neuron* 1991; 6: 487-98.
27. Siegel N, Haug A. Aluminium interaction with calmodulin. Evidence for altered structure and function from optical and enzy-

- matic studies. *Biochem Biophys Acta* 1983; 744: 36-45.
28. Wisniewski HM, Wen GY. Aluminium and Alzheimer's disease. *Ciba Found Symp* 1992; 169: 142-54.
29. Wu J, Zhou CY, Wong MK, Lee HK, Ong CN. Urine levels of aluminium after drinking tea. *Biol Trace Elem Res* 1997; 57: 271-80.
30. Yankner BA, Duffy LK, Kirschner DA. Neurotropic and neurotoxic effects of amyloid β protein: reversal by tachykinin neuropeptides. *Nature* 1990; 250: 279-82.

Adres: Dr Wanda Dyr, Zakład Farmakologii i Fizjologii Układu Nerwowego Instytutu Psychiatrii i Neurologii, ul. Sobieskiego 9, 02-957 Warszawa.