

Review

UČINCI RADIOFREKVENTNOGA MIKROVALNOG ZRAČENJA NA STANICU I STRUKTURE CITOSKELETA

Ivan PAVIČIĆ

Institut za medicinska istraživanja i medicinu rada, Zagreb, Hrvatska

Primljeno u svibnju 2004.

S povećanjem broja korisnika pokretne telefonije raste zabrinutost zbog mogućega štetnog djelovanja radiofrekventnoga mikrovalnog zračenja (RF/MW) na zdravlje čovjeka. Posebno su važni netermalni učinci koji nastaju zbog izlaganja RF/MW zračenju koje ne izaziva porast temperature ciljnog tkiva i/ili stanice ili je taj porast neznatan. Mogući biološki učinci takvog zračenja nedovoljno su istraženi. Brojna *in vitro* istraživanja pokazala su da RF/MW zračenje, čak i unutar dopuštene razine izlaganja, mogu djelovati na staničnu membranu, aktivnost gena, programiranu staničnu smrt, a može uzrokovati i stanični stres. Međutim, učinci RF/MW na neke stanične strukture još su gotovo potpuno nepoznati. Tako je učinak zračenja na citoskelet, koji je funkcionalni i strukturalni dio stanice, slabo istražen. Citoskelet je sastavljen od aktina, intermedijalnih filamenata i mikrotubula. Uloga mikrotubula leži u upravljanju rasporedom staničnih organela, određivanju oblika i polarnosti stanice te vođenju procesa razdvajanja sestrinskih kromatida tijekom somatske diobe stanice, tj. mitoze.

KLJUČNE RIJEČI: *aktinska vlakna, intermedijalna vlakna, mikrotubuli, netermalni učinak*

Intenzivan razvoj novih tehnologija uzrokuje sve veću izloženost čovjeka izvorima elektromagnetskoga radiofrekventnog mikrovalnog zračenja (engl. *Radiofrequency microwave – RF/MW*). Elektromagnetska zračenja radiofrekventnog mikrovalnog područja spadaju u neionizirajuća zračenja (tablica 1). Prema definiciji Međunarodnog društva za zaštitu od zračenja (*International Radiation Protection Association - IRPA*), neionizirajuće zračenje

dio je spektra elektromagnetskog zračenja koji u primarnom međudjelovanju s tkivima ne ionizira atome i molekule (1).

RF/MW zračenje ne izaziva ionizaciju molekula, no može imati druge učinke na biološki materijal. Učinci RF/MW zračenja prema intenzitetu se načelno dijele na dvije skupine. Termalni učinci RF/MW zračenja posljedica su porasta temperature izloženoga biološkog materijala za 1 °C ili više te su dobro

Tablica 1 Vrste elektromagnetskog zračenja

	Vrste zračenja	Frekvencija / Hz	Valna duljina / m	Energija / eV
Neionizirajuća zračenja	Statičko zračenje	0	≡	0
	Zračenje izrazito niskih frekvencija	< 300	> 10 ³	< 1,24 • 10 ⁻¹²
	Radiofrekventno zračenje	300 – 3 • 10 ¹¹	10 ⁻³ - 10 ³	1,24 • 10 ⁻¹² - 1,24 • 10 ⁻³
	Optičko zračenje	3 • 10 ¹¹ - 3 • 10 ¹⁵	10 ⁻⁷ - 10 ⁻³	1,24 • 10 ⁻³ - 1,24
	Ionizirajuće zračenje	> 3 • 10 ¹⁵	< 10 ⁻⁷	> 1,24

istraženi (2). Ako u biološkom materijalu ne dolazi do promjene temperature ili se temperatura biološkog materijala poveća za manje od 1 °C učinci RF/MW zračenja nazivaju se netermalnima. Sudbina RF/MW vala u biološkoj jedinki ovisi o svojstvima jedinice, ponajviše o udjelu vode u njoj.

Precizan mehanizam djelovanja RF/MW zračenja malog intenziteta još nije dovoljno poznat, no postoje brojne teorije koje pokušavaju objasniti moguće načine djelovanja RF/MW zračenja na biološki materijal. Prema klasičnoj teoriji, energija RF/MW zračenja malog intenziteta nedovoljna je za prekidanje najslabije kemijske veze u molekuli deoksiribonukleinske kiseline (DNA). Promjene unutar biološkog sustava izloženog takvom zračenju mjerljive su samo kada nisu prikrivene energijom koja je posljedica vibracija molekula i atoma tzv. termalne buke. Termalna buka ili Brownovo gibanje posljedica je termalne energije koju posjeduje svaki objekt na temperaturama višim od apsolutne nule. Zamjerka ovoj teoriji je činjenica da je energija slabih polja manja od energija pozadinske buke (3). Frölich (4) predložio je model mehaničkih vibracija velikih molekula. Model se temelji na pretpostavci o postojanju koherentnog stanja vibracija proučavanog sustava u određenom frekvencijskom području. Prema ovoj teoriji, mjerljive promjene nastaju samo u slučaju kada je sustav u stanju koherencije sa slabim vanjskim električnim poljem. Predloženi mehanizam može se usporediti s radom radioprijamnika koji prima te pojačava vrlo slab signal u odnosu na veliku pozadinsku buku. Van Zandt (5) i Pokorny (6) pretpostavljaju da polimerne stanične strukture, kao što su DNA i elementi citoskeleta (mikrotubuli), posjeduju frekvencije u mikrovalnom području. Međutim, prema Adairu, frekvencije većine staničnih dijelova niže su od navedenih, i to zbog prigušenja uzrokovanog biološkom vodenom otopinom (7).

Prema drugoj teoriji, elektromagnetsko polje malog intenziteta uzrokuje polarizaciju stanice. Stanica time postaje električni dipol i može privući slično polarizirane stanice ili izazvati prisilno gibanje i deformaciju stanice, pojavu staničnih fuzija, degranulaciju te izbacivanje staničnih elemenata (8).

U svojoj teoriji Kirschwink (9) kao jedan od mogućih mehanizama djelovanja RF/MW zračenja malog intenziteta predlaže magnetnu apsorpciju s pomoću magnetita. Magnetit je odličan apsorber elektromagnetskih valova. Energija apsorbirana tim procesom pretvara se u akustične vibracije na mikrovalnim frekvencijama.

Model membranske funkcije zasniva se na teoriji ionskih procesa difuzne reakcije i stvaranja nakupina energije koja se širi prostorom i traje s vremenom. Te nakupine zovu se solitoni. Model počiva na pretpostavci da interakcije s fotonima i pobuđivanje duž linearnih molekula dovode do nelinearne molekularne promjene u obliku solitonskih valova. Energija prenesena putem solitonskih valova putuje u unutrašnjost stanice, gdje potiče sekundarne kemijske procese (10).

Bohr i Bohr su 2000. godine jasno pokazali da vanjsko RF/MW zračenje djeluje na složene procese spiralizacije proteina. Poznato je da je kinetika oblikovanja sekundarne strukture proteina prirodan proces, zajednički za sve proteine jednog biosustava. Naime, promjena koja osigurava ravnotežno stanje u spiralizaciji i despiralizaciji proteina u fiziološkom miljeu događa se unutar jednog sata, a u uvjetima RF/MW zračenja frekvencije 2,45 GHz, ravnoteža u brzini promjene se dostigne u manje od 10 sekundi (11).

U navedenim teorijama prevladava mišljenje da učinak na biološki materijal nastaje zbog rezonantnog međudjelovanja elektromagnetskog (EM) zračenja i biološkog materijala. Budući da gotovo sve biološke molekule posjeduju električni dipolni moment, postoji mogućnost da vanjsko elektromagnetsko polje uzrokuje stvaranje unutarstaničnih elektromagnetskih polja čiji se učinci u biološkoj jedinki mogu očitovati na različite načine.

DOSADAŠNJA ISTRAŽIVANJA UTJECAJA RADIOFREKVENTNOGA MIKROVALNOG ZRAČENJA NA BIOLOŠKI MATERIJAL

Radiofrekventnomikrovalno zračenje ima širok spektar djelovanja na živi organizam. Dosadašnja istraživanja najvećim su dijelom bila usmjerena na ispitivanje utjecaja RF/MW na molekulu DNA, no ispitivan je i učinak na druge stanične strukture i procese.

Većina ispitivanja mogućeg učinka RF/MW zračenja na DNA i kromosome provedena je primjenom testa na kromosomske aberacije, testa učestalosti izmjene sestrinskih kromatida i mikronukleusnog testa (2). Podaci iz dostupne literature su proturječni. Lai i Singh (12) uočili su lomove u molekuli DNA u stanicama mozga štakora uzrokovane RF/MW zračenjem niskog intenziteta. Specifične brzine apsorpcije energije (SAR, prema engl. *specific absorption rate*) u njihovu

istraživanju iznosile su 0,6 i 1,2 W/kg. Međutim, slična istraživanja drugih znanstvenika nisu potvrdila ove rezultate (13). Komet-test na humanim i mišjim stanicama nije dokazao mutageni potencijal RF/MW u uvjetima akutnog izlaganja mikrovalnom zračenju sljedećih frekvencija: 2,45 GHz bez modulacije signala (14), 836 MHz s frekvencijski moduliranim signalom i 848 MHz s pulsno-moduliranim signalom (15) te 2,45 GHz s pulsno-moduliranim signalom (16) i 850 MHz s frekvencijski i pulsno-moduliranim signalom (17). U radovima drugih autora je pri akutnoj izloženosti demoduliranom zračenju frekvencije 7,7 GHz nađena povećana učestalost specifičnih kromosomskih aberacija i broja mikronukleusa u fibroblastima hrčka (18) i ljudskim limfocitima (19). Također je primijećen porast broja specifičnih kromosomskih aberacija i mikronukleusa u limfocitima periferne krvi čovjeka nakon izlaganja zračenju frekvencije 2,45 GHz tijekom 30 i 120 minuta (20) te nakon 10-minutnog zračenja frekvencijom od 9 GHz uz amplitudnu modulaciju na 50 Hz (21). D'Ambrosio et al. (22) dokazali su porast učestalosti mikronukleusa nakon petnaestominutne izloženosti ljudskih limfocita pulsno-moduliranom zračenju frekvencije 1,748 GHz. Demodulirano zračenje iste frekvencije nije imalo učinka na broj mikronukleusa. Međutim, Vijayalaxmi et al. (23, 24) nisu dokazali indukciju kromosomskih aberacija i mikronukleusa nakon dvadesetčetverosatnog izlaganja ljudskih limfocita pulsno-moduliranom zračenju frekvencije 835,62 MHz i 847,74 MHz uz SAR od 4,4 W/kg do 5,5 W/kg.

U literaturi su dostupni i brojni podaci o djelovanju RF zračenja na staničnu membranu. Repacholi (25) zaključio je da kontinuirano ili pulsno RF zračenje može utjecati na membranske kanale. Prema autoru, takav je učinak uglavnom prisutan pri zračenju visokog intenziteta, ali se može pojaviti i pri zračenju niskog intenziteta. U literaturi postoje i podaci o djelovanju zračenja na smanjeno stvaranje i promjenu učestalosti otvaranja ionskih kanala (2). Primijećen je i utjecaj na ATP-ovisnu Na/K-pumpu u membranama humanih eritrocita (26). Philippova et al. (27) pronašli su učinak na olfaktorne stanične receptore. Pokazali su da zračenje od 900 MHz i SAR od 1 do 100 W/kg utječe na vezivanje molekula mirisa na olfaktorni stanični receptor neurona štakora.

Istraživan je i utjecaj RF/MW zračenja na sintezu DNA i ribonukleinske kiseline (RNA), proliferaciju i transformaciju stanica te staničnu kinetiku. Učinak je uglavnom nađen u uvjetima porasta temperature (2). Međutim, tijekom jednosatnog izlaganja kulture

ljudskih i životinjskih stanica zračenju frekvencije 450 MHz, uz modulacije vala na 16 Hz i 60 Hz i uz intenzitet od 1 mW/cm², izmjerena je smanjena aktivnost protein-kinaze i povećana aktivnost ornitindekarboksilaze (ODC), proteina koji sudjeluje u sintezi poliamina (28, 29). Promijenjene aktivnosti kinaza i ODC-a upućuju na mogućnost maligne proliferacije stanica. U stanicama sisavaca, ozračenim pulsno-moduliranim zračenjem frekvencije od 850 MHz, nije uočena značajnija ekspresija protoonkogenih c-jun i c-fos (30). C-jun i c-fos proteini pripadaju transkripcijskim faktorima koji djeluju kao jezgri transkripcijski faktori te se vežu za određeni slijed DNA. Koprromotorsko djelovanje RF/MW zračenja s poznatim karcinogenima (31) također nije dokazano. Pokusi na C6 glioma-stanicama pokazali su da pri vrijednostima SAR-a od 5,9 W/g dolazi do porasta ugradnje H³ timidina i produljenja vremena udvostručavanja stanica (32). Istraživanja provedena na humanim amnionskim epitelnim stanicama (AMA) pokazala su značajnu promjenu stanične proliferacije, i to pri vrijednostima SAR-a od 0,021 do 2,1 mW/kg. Rezultati pokazuju da promjene u proliferaciji stanice više ovise o vremenu izlaganja negoli o snazi RF/MW zračenja (33, 34). Istraživanja provedena na obliku *Caenorhabditis elegans* upućuju na moguće djelovanje RF zračenja na rast i dozrijevanje jedinki (35).

Apoptoza je mehanizam zaštite od djelovanja štetnih utjecaja iz okoline, kojim stanica uz utrošak energije i sintezu određenih proteina aktivno pokreće vlastitu smrt, bilo kao sastavni dio fizioloških procesa, bilo kao odgovor na stres (36). Stanični proteini koji se induciraju stresom nazivaju se HSP (engl. *Heat shock proteins*). Rad Fritzea et al. (37) bavi se mjerenjem promjena u glasničkoj RNA za proteine hsp70, c-fos i c-jun. Odmah nakon izlaganja, hibridizacija *in situ* uputila je na indukciju glasničke RNA za protein hsp70, i to pri vrijednostima SAR-a od 7,5 W/kg. Nakon tjedan dana nije primijećen utjecaj na staničnu proliferaciju ni na alternaciju ekspresije gena

Zračenjem oblika *C. elegans* frekvencijom od 750 MHz u kontinuiranom ili pulsno-moduliranom modu, bez porasta temperature u izloženom organizmu, dobiven je pojačani stresni odgovor (38). Slični rezultati dobiveni su i na ljudskim endotelnim stanicama EA.hy926, u kojima je mjerena razina ekspresije gena hsp27 i p38MAPK (mitogenom aktivirana proteinska kinaza) (39). Peinnequin et al. procijenili su da RF/MW izlaganje Jurkat-stanica u kulturi uzrokuje malen, ali statistički značajan učinak

na indukciju apoptoze (40). Naspram toga, rezultati Hooka et al. (41) upućuju na to da različiti tipovi modulacije RF/MW zračenja ne uzrokuju statistički značajnu promjenu broja stanica koje ulaze u apoptozu niti uzrokuju povećanje oštećenja DNA u stanici.

Pregled objavljenih rezultata upućuje na zaključak da RF/MW zračenje može djelovati na brojne strukture unutar stanice, mijenjajući im kakvoću i učinkovitost, a da pritom učinak nije termalan. Jedna od staničnih struktura od izuzetne važnosti za ustroj stanice je citoskelet.

CITOSKELET

Stanica se prilagođava različitim oblicima i izvršava koordinirana i usmjerena gibanja s pomoću visokodinamične složene mreže proteinskih vlakana, tzv. citoskeleta (42). Citoskelet čine tri tipa proteinskih vlakana: aktinska vlakna (mikrofilamenti), intermedijalna vlakna i mikrotubuli. Aktin je jedan od najbrojnijih proteina u stanici. Strukturu aktinskih vlakana čini čvrsta zavojnica jednako usmjerenih molekula aktina. Aktinska vlakna najviše su prisutna u području stanične membrane – korteksa. Aktinska su vlakna polarne strukture, s dva strukturno različita kraja.

Intermedijalna vlakna izgledaju poput užeta, a za razliku od aktinskih vlakana sastavljena su od velike i heterogene porodice proteina. Intermedijalna vlakna osiguravaju mehaničku stabilnost stanica (43).

Mikrotubuli su dugačka polimerna vlakna, koja se protežu kroz cijelu citoplazmu. Sudjeluju u staničnim transportima, staničnim i unutarstaničnim gibanjima i diobi svih eukariotskih stanica. Uz mikrotubule su prisutni i različiti proteini, među kojima su tzv. proteini vezani uz mikrotubule (engl. *microtubule associated proteins* – MAP), mikrotubularni motori (dineini i kinezini) i proteini organizacije mikrotubula (engl. *microtubule organizing proteins* – MTOC). Osnovu mikrotubularnog vlakna čini protein tubulin. Tubulin je po svojoj strukturi heterodimerni protein koji sadržava dva polipeptidna lanca, i to α -tubulin i β -tubulin (44).

Tubulinski heterodimeri udruživanjem stvaraju strukturu koja se naziva protofilament. Spajanjem 13 linearnih protofilamenata nastaje cilindrična struktura (45). Protofilamenti se međusobno povezuju tako da nastaje polarna struktura s različitim stupnjem polimerizacije krajeva mikrotubula. Brzorastući

kraj predstavlja “plus” – kraj, dok spororastući kraj označava “minus” - kraj vlakna. Prema tome, β -tubulin je izložen na “plus” - kraju, a α -tubulin na “minus” - kraju mikrotubularnog vlakna (45). Osim gore navedenih molekula tubulina, svaka stanica sadržava i γ -tubulin. Uloga γ -tubulina je u organizaciji mikrotubularnih vlakana. U stanici se nalazi u području MTOC-a i ne polimerizira s α i β -tubulinom (46).

Proteini vezani uz mikrotubule stabiliziraju mikrotubul i sprječavaju njegovu razgradnju. Oni također posreduju u međudjelovanju s ostalim staničnim dijelovima. MAP-ovi su proteini koji se nespecifično vežu na mikrotubularno vlakno. Postoje četiri vrste MAP-proteina: MAP1, MAP2, τ (tau) - proteini koji se nalaze u neuronima i MAP 4 u ne-neuronskim stanicama. Neuralni MAP-ovi smanjuju stupanj izmjene tubulina i povećavaju udio tubulina u polimeru tijekom ustaljenog stanja (“*steady state*”). Vežanje MAP-a za mikrotubularno vlakno uglavnom je elektrostatske prirode (47, 48). Postoje dvije grupe proteinskih motora ovisnih o mikrotubulu: kinezini i dineini. Po svojoj strukturi proteinski motori ovisni o mikrotubulu su ATP-aze, tj. enzimi koji imaju mogućnost razgradnje adenozin-trifosfata (ATP), stanične energetske molekule. Kinezini su odgovorni za unutarstanični promet vezikula i organela i za gibanja tijekom mitoze i mejoze.

Dinein ima ulogu u vrlo različitim staničnim procesima, kao što su prijenos vezikula u Golgijevo tjelešce, razmjesta organela i transportnih kompleksa prema “minus” - kraju mikrotubula, kao i u organizaciji diobenog vretena (49, 50).

Središte organizacije mikrotubula (MTOC) i glavni dio – centrosom imaju ključnu ulogu u brojnim staničnim procesima. Centrosom utječe na relativni položaj različitih organela vezanih uz membranu usmjeravanjem mikrotubularnih vlakana, a tijekom stanične diobe usmjerava stvaranje mitotičkoga diobenog vretena. Centrosomi su sastavljeni od dva centriola, okružena relativno nedefiniranom pericentriolarnom materijom (PCM) (51, 52).

Među brojnim ulogama koje mikrotubuli imaju u stanici, jedna od važnijih je organizacija stanične diobe. Prije ulaska stanice u mitozu, cjelokupna mikrotubularna struktura se razgradi te se stvara nova struktura potrebna za staničnu diobu. Mikrotubuli diobenog vretena podijeljeni su u tri skupine: kinetohorni, astralni i polarni mikrotubuli. Kinetohorni mikrotubuli vežu se u području kinetohore. Kinetohora je DNA-proteinski kompleks nastao na određenom području kromosoma (centromer) zaduženog za

vezanje s mikrotubulima tijekom diobe. Skraćivanje mikrotubularnih vlakana uzrokuje gibanje kromosoma prema polovima diobenog vretena. Drugi tip mikrotubula su astralni mikrotubuli koji pomiču kromosome prema sredini diobenog vretena i stvaraju metafaznu ploču. Treći tip mikrotubula sudjeluje u stvaranju preklapajućih veza s drugim polom diobenog vretena. Klizanje tih mikrotubula uzrokuje razdvajanje polova tijekom anafaze (53).

U literaturi postoje podaci o utjecaju drugih vrsta zračenja na citoskelet. Tako je u dosadašnjim istraživanjima nađeno da ionizirajuće zračenje može dovesti do raspada aktinskih vlakana i intermedijalnih filamenata (54). Također je nađeno da su mikrotubuli otporniji na zračenje od ostalih dijelova citoskeleta (55). Sličan učinak na citoskelet primijećen je i kod izlaganja stanica ultraljubičastom (UV) zračenju (56).

ZAKLJUČAK

Na često postavljana pitanja o mogućoj povezanosti izlaganja RF/MW zračenju i pojave zloćudnih promjena, odgovori će se najprije naći u nalazima *in vitro* istraživanja bioloških pokazatelja izloženosti, učinka i osjetljivosti.

Dosadašnja *in vitro* istraživanja uglavnom su bila usmjerena na ispitivanje genotoksičnih i mutagenih učinaka RF/MW zračenja. Moguće djelovanje RF/MW na citoskelet slabo je istraženo. Zbog veoma važne uloge koju ta struktura obavlja u stanici potrebna su daljnja istraživanja u ovom području, posebice istraživanja djelovanja RF/MW zračenja na mikrotubularna vlakna koja sudjeluju u diobi i životu stanice.

Zahvala

Ovaj rad izrađen je u okviru projekta 0022005 "Biomedicinski učinci radiofrekventnoga mikrovalnog zračenja" Ministarstva znanosti, obrazovanja i športa Republike Hrvatske.

LITERATURA

1. IRPA. Overviews on nonionizing radiations. Pr US Dep of Health, Edukation and Welfare 1977;1-75.
2. World Health Organization (WHO). Electromagnetic Fields (300 Hz to 300 GHz). Geneva: World Health Organization; Environ Health Criteria 137; 1993.
3. Bellavite P, Signorini A. Biological effects of electrogenetic fields. U: Schulte J, Endler P.C. ur. Fundamental Research in Ultra-High Dilution and Homoeopathy. Dordrecht, the Netherlands, Kluwer Acad. Publ., 1998;127-42.
4. National Radiological Protection Board. Report of the Independent Expert Group on Mobile Phones (IEGMP): Mobile phones and health. 11. svibnja 2000 [pristup 21. ožujka 2003.]. Dostupno na: (URL: <http://www.iegmp.org.uk>)
5. Van Zandt L.L, Davis M.E. Theory of the anomalous resonant absorption of DNA at microwave frequencies. J Biomol Struct Dyn 1986;3(5):1045-53.
6. Pokorný J, Jelínek F, Trkal V. Electric field around microtubule. Bioelectrochem Bioenerg 1998;45(2): 239-245.
7. Adair RK. Vibrational resonances in biological systems at microwave frequencies. Biophys J 2002;82:1147-52.
8. Bernhardt JH, Vogel E. Electromagnetic fields: byophysical interaction mechanisms. U: Matthes R, ur. Proceedings of the third international non-ionizing radiation workshop of the International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection. München: International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection; 1996:230-44.
9. Kirschvink J.L. Microwave absorption by magnetite: A possible mechanism for coupling nonthermal levels of radiation to biological systems. Bioelectromagnetics 1996;17(3):187-94.
10. Garaj-Vrhovac V. Radiovalno i mikrovalno zračenje. U: Boranić M, ur. Karcinogeneza: suvremena gledišta o podrijetlu malignih tumora. Zagreb: Medicinska naklada; 2000:196-220.
11. Bohr H, Bohr J. Microwave enhanced kinetics observed in ORD studies of a protein. Bioelectromagnetics 2000;21:68-72.
12. Lai H, Singh NP. Acute low-intensity microwave exposure increases DNA single-strand breaks in rat brain cells. Bioelectromagnetics 1995;16(3):207-10.
13. Malyapa RS, Ahern EW, Bi C, Straube WL, LaRegina M, Pickard WF, Roti Roti JL. DNA damage in rat brain cells after *in vivo* exposure to 2450 MHz electromagnetic radiation and various methods of euthanasia. Radiat Res 1998;149(6):637-45.
14. Malyapa RS, Ahern EW, Straube WL, Moros EG, Pickard WF, Roti Roti JL. Measurement of DNA damage after exposure to 2450 MHz electromagnetic radiation. Radiat Res 1997;148(6):608-17.
15. Malyapa RS, Ahern EW, Straube WL, Moros EG, Pickard WF, Roti Roti JL. Measurement of DNA damage after exposure to electromagnetic radiation in the cellular phone communication frequency band (835.62 and 847.74 MHz). Radiat Res 1997;148(6):618-27.
16. Vijayalaxmi, Leal BZ, Szilagyi M, Prihoda TJ, Meltz ML. Primary DNA damage in human blood lymphocytes exposed *in vitro* to 2450 MHz radiofrequency radiation.

- Radiat Res 2000;153(4):479-86.
17. Li L, Bisht KS, LaGroye I, Zhang P, Straube WL, Moros EG, Roti Roti JL. Measurement of DNA damage in mammalian cells exposed *in vitro* to radiofrequency fields at SARs of 3-5 W/kg. Radiat Res 2001;156(3):328-32.
 18. Garaj-Vrhovac V, Horvat D, Koren Z. The relationship between colony-forming ability, chromosome aberrations and incidence of micronuclei in V79 Chinese hamster cells exposed to microwave irradiation. Mutat Res 1991;263(3):143-9.
 19. Garaj-Vrhovac V, Fučić A, Horvat D. The correlation between the frequency of micronuclei and specific chromosome aberrations in human lymphocytes exposed to microwave radiation *in vitro*. Mutat Res 1992;281(3):181-6
 20. Maes A, Verschaeve L, Arroyo A, Dewagter C, Vercruyssen L. *In vitro* cytogenetic effects of 2450 MHz waves on human peripheral blood lymphocytes. Bioelectromagnetics 1993;14(6):495-501.
 21. D'Ambrosio G, Lioi MB, Massa R, Scarfi MR, Zeni O. Genotoxic effects of amplitude-modulated microwaves on human lymphocytes exposed *in vitro* under controlled conditions. Electro Magnetobiol 1995;14:157-64.
 22. D'Ambrosio G, Massa R, Scarfi MR, Zeni O. Cytogenic damage in human lymphocytes following GSM phase modulated microwave exposure. Bioelectromagnetics 2002;23(1):7-13.
 23. Vijayalaxmi, Leal BZ, Meltz ML, Pickard WF, Bisht KS, Roti Roti JL, Straube WL, Moros EG. Cytogenetic studies in human blood lymphocytes exposed *in vitro* to radiofrequency radiation at a cellular telephone frequency (835.62 MHz, FMDA). Radiat Res 2001;155(1):113-21.
 24. Vijayalaxmi, Bisht KS, Pickard WF, Meltz ML, Roti Roti JL, Moros EG. Chromosome damage and micronucleus formation in human blood lymphocytes exposed *in vitro* to radiofrequency radiation at a cellular telephone frequency (847.74 MHz, CMDA). Radiat Res 2001;156(4):430-2.
 25. Repacholi MH. Low-level exposure to radiofrequency electromagnetic fields: Health effects and research needs. Bioelectromagnetics 1998;19(1):19.
 26. Liu D-S, Astumian RD, Tsong TY. Activation of Na⁺ and K⁺ pumping modes of (Na, K)-ATPase by an oscillating electric field. J Biol Chem 1990;265(13):7260-7.
 27. Philippova T M, Novoselov V I, Alekseev S I. Influence of microwaves on different types of receptors and the role of peroxidation of lipids on receptor-protein shedding. Bioelectromagnetics 1994;15(3):183-92.
 28. Byus CV, Lundak RL, Fletcher RM, Adey WR. Alternations in protein kinase activity following exposure of cultured human lymphocytes to modulated microwave fields. Bioelectromagnetics 1984;5(3):341-51.
 29. Byus CV, Kartun K, Pieper S, Adey WR. Increased ornithine decarboxylase activity in cultured cells exposed to low energy modulated microwave fields and phorbol ester tumor promoters. Cancer Res 1988;48(15):4222-6.
 30. Ivaschuk OI, Jones RA, Ishida-Jones T, Haggren W, Adey WR, Phillips JL. Exposure of nerve growth factor-treated PC12 rat pheochromocytoma cells to a modulated radiofrequency field at 836.55 MHz: effects on c-jun and c-fos expression. Bioelectromagnetics 1997;18(3):223-9.
 31. Goswami PC, Albee LD, Parsian AJ, Baty JD, Moros EG, Pickard WF, Roti Roti JL, Hunt CR. Proto-oncogene mRNA levels and activities of multiple transcription factors in C3H 10 T " murine embryonic fibroblasts exposed to 835.62 and 847.74 MHz cellular phone communication frequency radiation. Radiat Res 1999;151(3):300-9.
 32. Stagg RB, Thomas WJ, Jones RA, Adey WR. DNA Synthesis and Cell Proliferation in C6 Glioma and Primary Glial Cells Exposed to a 836.55 MHz Modulated Radiofrequency Field. Bioelectromagnetics 1997;18:230-6.
 33. Kwee S, Raskmark P. Changes in cell proliferation due to environmental non-ionizing radiation 2. Microwave radiation. Bioelectrochem Bioenerg 1998;44:251-5.
 34. Velizarov S, Raskmark P, Kwee S. The effects of radiofrequency on cell proliferation are non-thermal. Bioelectrochem Bioenerg 1999;48:177-80.
 35. de Pomerai DI, Dawe A, Djerbib L, Allan J, Brunt G, Daniells C. Growth and maturation of the nematode *Caenorhabditis elegans* following exposure to weak microwave fields. Enzyme Microb Technol 2002;30:73-9.
 36. Zlender V. Apoptosis--programmed cell death. [Article in Croatian]. Arh Hig Rada Toksikol 2003;54(4):267-74.
 37. Fritze K, Wiessner C, Kuster N, Sommer C, Gass P, Hermann DM, Klessing M, Hossmann KA. Effect of GSM microwave exposure on the genomic response of the rat brain. Neuroscience 1997;81:627-39.
 38. Daniells C, Duce I, Thomas D, Sewell P, Tattersall J, De Pomerai D. Transgenic nematodes as biomonitors of microwave-induced stress. Mutat Res 1998;399(1):55-64.
 39. Leszczynski D, Joenväärä S, Reivinen J, Kuokka R. Non-thermal activation of the hsp27/p38MPAK stress pathway by mobile phone radiation in human endothelial cells: Molecular mechanism for cancer- and blood-brain barrier-related effects. Differentiation 2002;70:120-9.
 40. Peinnequin A, Piriou A, Mathieu J., Dabouis V, Sebbah C, Malabiau R, Debouzy JC. Non-thermal effects of continuous 2.45 GHz microwaves on Fas-induced apoptosis in human Jurkat T-cell line. Bioelectrochemistry 2000;51:157-61.
 41. Hook GI, Zhang P, Lagroye I, Li L, Higashikubo R,

- Moros EG, Straube WL, Pickard WF, Baty JD, Roti Roti JL. Measurement of DNA Damage and Apoptosis in Molt-4 Cells after In Vitro Exposure to Radiofrequency Radiation. *Radiat Res* 2004;161(2):193-200.
42. Alberts B, Brady D, Lewis J, Raff M, Roberts K, Watson JD, *Molecular Biology of the cell*, Garland Publishing, New York, 1994;787-94
43. Stewart M. Intermediated filament structure and assembly. *Curr Opin Cell Biol* 1993;5:3-11.
44. Sullivan KF. Structure and utilization of tubulin isotypes. *Annu Rev Cell Biol* 1988;4:687-716.
45. Dutcher SK. The tubulin fraternity: alpha to eta. *Curr Opin Cell Biol* 2001;13:49-54.
46. Allen C, Borisy GG. Structural polarity and directional growth of microtubules of *Chlamydomonas flagella*. *J Mol Biol* 1974;90(2):381-402.
47. Maccioni RB, Cambiazo V. Role of microtubule-associated proteins in the control of microtubule assembly. *Physiol Rev* 1995;75:835-64.
48. Vasques RJ, Gard DL, Cassimeris L. XMAP from xenopus eggs promotes rapid plus and assembly of microtubules and rapid microtubule polymer turnover. *J Cell Biol* 1994;127:985-93.
49. Amos L, Hirose K. The structure of microtubule motor complexes. *Current Biol* 1997;9:4-11.
50. Endow, S.A. Microtubule motors in spindle and chromosome motility. *Eur J Biochem* 1999;262:12-8.
51. Kellogg DR, Moritz, Alberts BM. The centrosome and cellular organization. *Annu rev Biochem* 1994;63:639-74.
52. Balczon R. The centromere in animal cells and its functional homologs in plant and yeast cells. *Int rev. Cytol* 1996;169:25-82.
53. Sakai H. Microtubules in mitosis. *Cell Struct Funct* 1994;19(2):57-62.
54. Somosy Z. Radiation response of cell organelles. *Micron* 2000; 1:165-81.
55. Somosy Z, Sass M, Bognár G, Kovács J, Köteles GJ. X-irradiation-induced disorganisation of cytoskeletal filaments and cell contacts in HT29 cells. *Scanning Microsc* 1995;9:763-70.
56. Veselska R, Janisch R. The effect of UV irradiation on changes in cytoskeleton and viability of mouse fibroblasts L929 cell line. *Scripta Medica* 2000;73:393-408.

Summary

IMPACT OF RADIOFREQUENCY/MICROWAVE RADIATION ON CELL AND CYTOSKELETON STRUCTURE

The increasing number of mobile phone users raises concern about possible hazardous effects of radiofrequency/microwave (RF/MW) electromagnetic fields. The most intriguing issue is the existence of the so called non-thermal effect which is not related to increased temperature. Possible biological effects, associated with the exposure to RF/MW fields have not been elucidated so far. A number of *in vitro* studies have attempted to see whether permissible levels of RF/MW affect the cell membrane, gene transcription, apoptosis, and whether they induce stress. However, the effect of RF/MW on the cytoskeleton, one of the most important cell structures, remains unknown. Cytoskeleton is a functional and structural part of the cell, composed of actin, intermedial filaments and microtubules. Microtubules direct the distribution of cellular organelles, determine cell shape, cell polarity and segregation of chromosomes during mitosis.

KEY WORDS: *actin fibres, intermedial fibres, microtubules, non-thermal effects*

REQUESTS FOR REPRINTS:

Ivan Pavičić, dipl. ing.
Institut za medicinska istraživanja i medicinu rada
p.p. 291, HR-10001 Zagreb
E-mail: ipavicic@imi.hr