

Ocena wpływu promieniowania jonizującego na metabolizm kardiomiocytów.

Słowa kluczowe: kardiotoksyczność, metabolomika, promieniowanie jonizujące

Streszczenie

Promieniowanie jonizujące, przez swoją zdolność jonizacji cząsteczek, wywołuje uszkodzenia każdego typu komórek i tkanek. Komórki o wysokiej aktywności mitotycznej i mejotycznej są bardziej podatne na uszkodzenia niż komórki wolno dzielące się. Z tego powodu przez długi czas serce – jako organ postmitotyczny – było uważane za organ odporny na szkodliwe działanie promieniowania jonizującego. Obecnie wiadomo jednak, że promieniowanie ma właściwości kardiotoksyczne (toksyczne dla układu sercowo-naczyniowego), a efekt ten związany jest nie tylko z wysokimi, ale także z niskimi dawkami.

O ile kardiotoksyczność wysokich dawek jest dobrze poznana i opisana, o toksyczności niskich dawek promieniowania wiadomo znacznie mniej. Poświęca się im jednak coraz więcej uwagi ze względu na rosnące ryzyko narażenia na takie dawki, głównie ze źródeł medycznych (np. tomografia komputerowa, obrazowanie rentgenowskie), ale również środowiskowych (promieniowanie kosmiczne) czy zawodowych (elektrownie atomowe, medycyna). Liczne badania dotyczące szkodliwości niskich dawek wskazują, że mogą one doprowadzić do rozwoju niedokrwiennej choroby serca, zawału, miażdżycy i nadciśnienia. Jest to zazwyczaj proces długoterminowy, którego efekty obserwuje się nawet 30-40 lat po ekspozycji, jednak pierwsze zmiany, których kumulacja prowadzi do choroby, pojawiają się w napromienionych komórkach znacznie wcześniej, niemal bezpośrednio po zadziałaniu bodźca.

Dokładny mechanizm kardiotoksyczności niskich dawek promieniowania jonizującego nie jest znany, jednak sugeruje się, że ma on związek z uszkodzeniem mitochondriów i prowadzi do zaburzeń przemian energetycznych w komórkach. Z perspektywy badań nad szkodliwością niskich dawek promieniowania jonizującego metabolomika wydaje się dostarczać narzędzi, które pozwolą na poznanie molekularnych mechanizmów leżących u podstaw rozwoju kardiotoksyczności. Otwiera ona również nowe możliwości opracowania markerów uszkodzenia serca, gdyż stosowane obecnie klastyczne biomarkery uszkodzenia serca (białko CRP, troponiny sercowe czy NT-proBNP) są nieprzydatne we wczesnym wykrywaniu uszkodzeń wywołanych niskimi dawkami promieniowania.

Celem mojej pracy była ocena, czy relatywnie niskie dawki promieniowania jonizującego są w stanie wywołać zmiany w profilu metabolicznym komórek serca, a

następnie scharakteryzowanie tych zmian. Zbadano wpływ promieniowania zarówno w układzie *in vitro* (ludzkie kardiomiocyty), jak i *in vivo* (mysie serca). Porównano również efekty krótko- i długoterminowe. W analizie zmian profilu metabolicznego wykorzystano techniki spektroskopii ^1H NMR oraz ^1H HR MAS NMR.

W modelu *in vitro* kardiomiocyty napromieniono jednorazową dawką 2 Gy i analizowano po upływie 48 godzin. Badanie metabolomiczne wykazało zmiany w zawartości produktów metabolizmu lipidów, treoniny, glicyny, glicerofosfocolliny, choliny, waliny, izoleucyny, glutaminianu, GSH oraz tauryny. W modelu *in vivo* mysie serca napromieniono jednorazowymi dawkami 0.2 Gy lub 2 Gy, a próbki pobierano 48 godzin i 20 tygodni po ekspozycji. Statystycznie istotne zmiany zaobserwowano jedynie 48 godzin po napromienieniu dawką 2 Gy. Obejmowały one wzrost stężenia kwasu pantotenowego i glutaminianu oraz spadek stężenia alaniny, malonianu, acetylokarnityny, glicyny i adenozyiny. Pewien wpływ napromieniania dawką 2 Gy na profil metaboliczny obserwowano również 20 tygodni po narażeniu: w grupie badanej poziomy glutaminy i acetylokarnityny były niższe niż w grupie kontrolnej. Jednocześnie zaobserwowano różnice pomiędzy grupami napromienionymi dawką 2 Gy i analizowanymi 48 godzin oraz 20 tygodni po napromienieniu, obejmujące acetylokarnitynę, alaninę, glicynę, glutaminę, glutaminian, mrówczan oraz mio-inozytol. 20 tygodni po napromienieniu nie wykryto istotnych statystycznie zmian wywołanych promieniowaniem w dawce 0.2 Gy. Zarówno w przypadku badań na komórkach jak i na mysich sercach zaburzenia metaboliczne wywołane przez promieniowanie dotyczyły metabolizmu energetycznego, beta-oksydacji kwasów tłuszczowych, stresu oksydacyjnego i struktur błonowych komórek.

Dodatkowo, w modelu komórkowym *in vitro* przeprowadzono serię badań mających na celu ocenę zmian żywotności i aktywności metabolicznej komórek po napromienieniu, a w modelu mysim *in vivo* wykonano testy histologiczne oceniające intensywność śmierci komórkowej oraz zwłóknienie tkanki. Żaden z przeprowadzonych testów, typowo stosowanych w badaniach toksyczności promieniowania, nie wykazał negatywnego działania dawki 2 Gy, zarówno na kardiomiocyty *in vitro*, jak i na komórki serca *in vivo*. Świadczy to o wyższej czułości testów metabolomicznych opartych na technikach NMR, wskazującą na ich potencjalną przydatność w badaniach nad kardiotoxycznością promieniowania jonizującego.