

Nazw *promieniowanie jonizujące* określa się wszystkie rodzaje promieniowania – elektromagnetycznego i korpuskularnego – mające wspólny cech: przechodząc przez ośrodek materialny wywołują jego jonizację. Szkodliwe dla całego organizmu działanie promieniowania jonizującego zauważono już podczas pierwszych prac z promieniowaniem rentgenowskim i substancjami radioaktywnymi. Od tamtych czasów wiedza o naturalnych i sztucznych źródłach promieniowania, a także na temat skutków chemicznych i biologicznych jego wpływu na żywe komórki i całe organizmy znacznie wzrosła. Zdefiniowano skutki napromienienia i poznano ich mechanizmy: wiemy, że promieniowanie jonizujące jest szkodliwe dla organizmów żywych, gdyż powoduje powstawanie wolnych rodników, które z kolei uszkadzają materiał genetyczny i inne struktury komórkowe. Nauczono się także wykorzystywać ten niszczący efekt w celach medycznych, między innymi w terapii nowotworów. Wprowadzono rygorystyczne systemy bezpieczeństwa, zmodyfikowano także zasady planowania radioterapii w celu zminimalizowania negatywnych skutków. Jednak daleko jest od wyjaśnienia wszystkich tajemnic oddziaływania promieniowania jonizującego z materią. Dopiero niedawno okazało się, że choć procesy uszkadzające struktury biologiczne zachodzą w ułamkach sekundy, to ich koncowy efekt biologiczny może ujawnić się po wielu dziesiątkach lat. Dowodów na to dostarczyła wieloletnia medyczna obserwacja osób narażonych na promieniowanie jonizujące, a więc na przykład pracowników kopalni, osób, które przeżyły ataki bombowe w Hiroshimie i Nagasaki w Japonii w 1945 r. oraz pacjentów poddawanych przed laty radioterapii: w tych grupach stwierdzono wzrost zapadalności na choroby szpiku kostnego i układu sercowo-naczyniowego. Każda ekspozycja organizmu człowieka na promieniowanie jonizujące niesie ze sobą zagrożenie i może prowadzić do szeregu niepożądanych efektów ubocznych: w przypadku zaburzeń pracy szpiku kostnego mówimy o *mielotoksyczności* promieniowania, natomiast w przypadku skutków dotyczących układu sercowo-naczyniowego to działanie toksyczne nazywamy *kardiotoksycznością*.

O ile istnieje konsensus odnośnie nie szkodliwości wysokich dawek promieniowania, to poglądy na temat negatywnego wpływu niskich dawek są zróżnicowane. Człuchoni uważają nawet, że nieduże dawki promieniowania mogą być prozdrowotne (teoria hormezy radiacyjnej), gdyż pobudzają naturalne mechanizmy naprawcze DNA. Twierdzą też, że w przypadku promieniowania jonizującego to „dawka czyni truciznę”. Ponieważ narażenie na niskie dawki promieniowania wzrasta we współczesnym świecie, przede wszystkim ze strony źródeł medycznych, gromadzona jest wiedza na temat długofalowych efektów dla zdrowia osób narażonych na niskie dawki promieniowania jonizującego. Według tych obserwacji narażenie na potencjalnie „nieszkodliwe” dawki promieniowania jonizującego zauważalnie zwiększa ryzyko zachorowania i umieralność na choroby układu sercowo-naczyniowego. Chociaż pojawienie się objawów klinicznych uszkodzenia serca może wymagać wielu lat, już od pierwszej chwili w komórkach mogą nastąpić małe, nawarstwiający się zmiany skutkujące rozwojem kardiotoksyczności. W obecnej chwili nie jest znany dokładny mechanizm działania niskich dawek promieniowania jonizującego na komórki serca, jednak odpowiedzi na to pytanie mogłaby dostarczyć analiza zmian zachodzących w metabolomie komórek serca.

Metabolom jest zestawem wszystkich metabolitów obecnych w danym układzie biologicznym (komórce, tkance czy płynie ustrojowym). W porównaniu do genomu (cały materiał genetyczny komórki) czy proteomu (zestaw białek obecnych w komórce) metabolom znacznie szybciej reaguje na czynniki zewnętrzne, takie jak leki, choroby czy dieta. Ocena profilu metabolicznego danego układu pozwala na bardzo wczesne wykrycie zmian zachodzących w nim pod wpływem m.in. czynników toksycznych. Sugeruje się, że pomiar zmian stężeń metabolitów we krwi może umożliwić niemal natychmiastowe wykrycie uszkodzenia serca, na długo przed tym zanim pozwoli na to zastosowanie standardowych testów, takich jak pomiary troponin sercowych czy kinazy kreatynowej. Co więcej, zmiany profilu metabolicznego zależą od rodzaju uszkodzenia serca: na przykład przy niedotlenieniu serca w krwi wykrywany jest mleczan, zwiększona ilość lipidów pojawia się w obszarach zawałowych, natomiast zaburzenie metabolizmu kreatyny wskazuje na zaburzenia energetyczne zachodzące w mięśniu sercowym. Rodzaj zmiany może zależeć również od rodzaju i mechanizmu działania toksycznego czynnika. Promieniowanie jonizujące także może mieć wpływ na metabolom komórek serca, a wpływ ten może zależeć od dawki, na jaką zostanie narażone serce.

Głównym celem proponowanego projektu jest ocena czy i w jaki sposób niskie dawki promieniowania zmieniają profil metaboliczny komórek serca. Badania prowadzone będą na liniach komórkowych oraz na mięśniu sercowym myszy. Identyfikacja metabolitów obecnych w próbkach zostanie przeprowadzona przy pomocy technik spektroskopowych – magnetycznego rezonansu jądrowego oraz spektrometrii masowej. Wyniki tych badań pozwolą wskazać metabolity, których poziom zmienia się na skutek ekspozycji serca na niskie dawki promieniowania oraz uzyskać wiedzę o mechanizmie indukowania toksyczności przez promieniowanie jonizujące.

Wczesna diagnostyka niekorzystnych procesów zachodzących w sercu może pozwolić na ich powstrzymanie i podjęcie działań ochronnych. Jedną z obiecujących metod ochrony układu sercowo-naczyniowego jest zastosowanie naturalnych substancji obecnych w diecie człowieka. Są to substancje występujące np. w wyciągach z buraka, czosnku czy winogron – ich ochronny wpływ na serce i układ naczyniowy jest znany, a obecnie także analizowany naukowo. Obiecujące wyniki takich badań dotyczą przede wszystkim wyciągu z pestek i skórek winogron, zawierającego wiele flawonoidów i związków fenolowych, w tym resweratrol. Liczne badania dotyczą wykorzystania resweratrolu jako związku o działaniu ochronnym wskazują, że jest on zdolny do ograniczenia uszkodzenia serca wywołanych przez antracykliny stosowane w chemioterapii nowotworów oraz uszkodzenia szpiku kostnego powstającego na skutek działania promieniowania jonizującego. Niestety nie ma dostępnych doniesień dotyczących działania resweratrolu w kontekście kardiotoksyczności promieniowania jonizującego, szczególnie będącej efektem niskich dawek. Ze względu na swoje naturalne źródło, dostępność i niską toksyczność resweratrol byłby idealnym związkiem do zastosowania w prewencji kardiotoksyczności. Dlatego kolejnym celem projektu będzie ocena, czy resweratrol jest w stanie zapobiec indukowanym przez promieniowanie jonizujące zmianom metabolizmu komórek serca. Badania te będą opierały się na analizie profilu metabolicznego z wykorzystaniem tych samych technik spektroskopowych, co w pierwszej części projektu.

Wiedza uzyskana podczas realizacji tego projektu może posłużyć w przyszłości do opracowania szybkich i nieinwazyjnych metod diagnostycznych wykrywania ryzyka uszkodzenia serca w wyniku narażenia na promieniowanie jonizujące. Ponadto poznamy przesłanki do określenia czy zastosowanie resweratrolu może zmniejszyć ryzyko kardiotoksyczności związanej z ekspozycją na

niskie dawki promieniowania jonizuj cego.