

## **Ocena współdziałania rutyny i kwasu askorbowego w cytoprotekcyjnym działaniu na fibroblasty i keratynocyty poddane ekspozycji na promieniowanie UVA i UVB**

Promieniowanie UVA i UVB zawarte w świetle słonecznym penetrując zewnętrzne warstwy skóry zaburza metabolizm i funkcjonowanie komórek budujących te warstwy. Promieniowanie to w sposób szczególny wpływa na poziom wielonienasyconych kwasów tłuszczowych, które są podstawowymi składnikami błon biologicznych. W związku z faktem, że w błonach komórek skóry w największej ilości występuje kwas linolenowy, to właśnie zmiany poziomu produktów jego metabolizmu wydają się najistotniejsze w funkcjonowaniu skóry. Dodatkowo promieniowanie UV wpływając na zwiększenie produkcji reaktywnych form tlenu prowadzi do wzmożonej generacji endokannabinoidów i aktywacji ich błonowych receptorów, które biorą udział przede wszystkim w odpowiedzi zapalnej. Promieniowanie UV modyfikując skład lipidów błonowych zaburza także przepuszczalność biomembran, a modyfikując poziom mediatorów lipidowych takich jak produkty cyklizacji lipidów czy reaktywne aldehydy, wpływa także na szlaki sygnalizacyjne komórek skóry. Dodatkowo podczas ekspozycji komórek na promieniowanie UV dochodzi do oksydacyjnych uszkodzeń pozostałych elementów komórkowych, w tym węglowodorów, DNA i białek. To właśnie interakcje białek z wysoce reaktywnymi wolnymi rodnikami lub produktami peroksydacji lipidów prowadzą do zmian w strukturze proteiny, która może następnie skutkować np. zaburzeniem aktywności w przypadku enzymów. Dodatkowo utlenione białka poprzez tworzenie wiązań krzyżowych nie mogą zostać rozłożone, przez co kumulowane są w komórkach prowadząc do ich dysfunkcji i obumierania. Cząsteczki elektrofilowe mogą wchodzić w interakcje z białkami sygnalizacyjnymi aktywując np. czynniki transkrypcyjne tj. Nrf2 odpowiedzialny za biosyntezę białek antyoksydacyjnych, czy NFκB prowadzący do odpowiedzi zapalnej komórek.

Modyfikując sygnalizację komórkową promieniowanie UV zaburza również proliferację oraz procesy śmierci komórek. Dlatego też stale poszukuje się efektywnych związków cytoprotekcyjnych o właściwościach antyoksydacyjnych. W poszukiwaniach tych coraz częściej stosuje się tzw. terapie łączone, wykorzystujące synergistyczne działanie związków o zbliżonym działaniu, które mogą modyfikować swoje właściwości biologiczne. Przykładem takich związków jest naturalny polifenol - rutyna i kwas askorbowy, znany jako witamina C, których współdziałanie we wspomaganiu odporności organizmu oraz wzmacnianiu ścian naczyń krwionośnych zostało wykazane i wykorzystane w doustnych preparatach farmaceutycznych. Nieznany jest jednak wpływ mieszaniny rutyny i kwasu askorbowego na metabolizm komórek skóry eksponowanych na działanie promieniowania UV. Zdolność do modyfikowania struktury i aktywności związków komórkowych zarówno w przypadku rutyny jak i kwasu askorbowego jest zależne od efektywnego przenikania tych związków przez błony biologiczne. W związku z tym celem prowadzonych w ramach projektu badań będzie ustalenie wzajemnego wpływu rutyny i kwasu askorbowego na przenikanie przez błony komórkowe oraz ich właściwości redukujące i cytoprotekcyjne w stosunku do fibroblastów i keratynocytów poddanych ekspozycji na promieniowanie UVA lub UVB w hodowli wielowarstwowej, która stwarza warunki najbardziej zbliżone do tych panujących w organizmie. Podczas realizacji projektu planowane jest również określenie zależności pomiędzy czynnikami prozapalnymi, składnikami układu redoks oraz poziomem mediatorów lipidowych zachodzących w wyniku równoczesnego inkubowania komórek z rutyny i kwasu askorbowego oraz ich traktowania promieniowaniem UVA i UVB. Ostatnim etapem badań będzie ocena z użyciem nowoczesnych technik omicznych zmian wywołanych przez rutynę i kwas askorbowy w profilu lipidowym i proteomicznym komórek skóry poddanych ekspozycji na promieniowanie UVA i UVB.

Uzyskane wyniki pozwolą ocenić stopień synergizmu w działaniu cytoprotekcyjnym rutyny i kwasu askorbowego na metabolizm komórek skóry poddanych ekspozycji na promieniowanie UV. Dodatkowo zastosowanie hodowli 3D - struktury najbardziej zbliżonej do skóry rzeczywistej pozwoli określić wpływ rutyny i kwasu askorbowego na prawidłową kondycję skóry, co jest wyznacznikiem nie tylko zadbanego i młodego, ale również zdrowego organizmu.