

Faculty of Pharmacy
with the Division of Laboratory Medicine
Medical University of Białystok

Agnieszka Gęgotek

Effect of rutin on metabolic changes
in skin cells exposed to UVA and UVB radiation

Wpływ rutyny na zmiany metaboliczne komórek skóry
poddanych ekspozycji na promieniowanie UVA i UVB

PhD thesis
in the field of pharmaceutical sciences

Białystok 2018

Streszczenie

Stała ekspozycja komórek skóry na promieniowanie UV niosące wysokie dawki energii prowadzi do zwiększenia generacji reaktywnych form tlenu (RFT). Z drugiej strony promieniowanie UV może bezpośrednio upośledzać działanie komórkowego systemu antyoksydacyjnego prowadząc tym samym do powstawania stresu oksydacyjnego i w konsekwencji do oksydacyjnych modyfikacji białek, lipidów czy kwasów nukleinowych, co zaburza metabolizm komórkowy. Ponieważ istniejące dane literaturowe jedynie częściowo omawiały wpływ promieniowania UV na zaburzenie równowagi redoks i konsekwencje takiej sytuacji, dlatego pierwszym celem pracy była dokładna ocena wielokierunkowych zmian metabolicznych w komórkach skóry poddanych ekspozycji na promieniowanie UVA oraz UVB.

Uzyskane wyniki pokazują, że promieniowanie UVA oraz UVB prowadząc do zaburzenia równowagi redoks keratynocytów i fibroblastów, stymuluje ich mechanizmy antyoksydacyjne, ze szczególnym uwzględnieniem wewnątrzkomórkowego przekazywania sygnałowego i biosyntezy białek. Równocześnie promieniowanie UV wpływa na strukturę i funkcje fosfolipidów błonowych, zwiększając tym samym przepuszczalność błon komórkowych oraz poziom powstających w wyniku ich metabolizmu mediatorów lipidowych, ze szczególnym uwzględnieniem związków należących do systemu endokannabinoidowego oraz produktów peroksydacji lipidów.

W związku ze stwierdzeniem powyższych zmian istotnym problemem stało się wskazanie związku antyoksydacyjnego, najlepiej pochodzenia naturalnego, o potencjalnym działaniu cytoprotekcyjnym. Ze względu na zmiany jakościowo-ilościowe dotyczące mediatorów lipidowych powodowane przez promieniowanie UV, jako potencjalny fotoprotektor o właściwościach lipofilowych, została zaproponowana rutyna. Dlatego drugim celem tej pracy doktorskiej była ocena wpływu rutyny na zmiany metaboliczne w komórkach skóry narażonych na promieniowanie UVA i UVB, ze szczególnym uwzględnieniem znaczenia właściwości przeciwutleniających rutyny.

Stwierdzono, że działanie ochronne tego naturalnego polifenolu na wywołane przez UV zmiany profilu fosfolipidowego, w tym poziom kwasów tłuszczowych i produktów metabolizmu fosfolipidów, jest ściśle powiązane z przeciwutleniającymi właściwościami rutyny oraz jej zdolnościami do aktywowania szlaku Nrf2/ARE, który odpowiedzialny jest za biosyntezę białek antyoksydacyjnych. Z drugiej strony, badania wykazały, że promieniowanie UVA i UVB ma stymulujący, jednak odmienny pod względem mechanizmu, wpływ na przenikanie rutyny przez dwuwarstwę lipidową oraz jej interakcję z elementami błony komórkowej.

Indukowanym przez promieniowanie UV zmianom w profilu lipidowym fibroblastów towarzyszyły zmiany w proteomie, w tym wywołane przez interakcje białek z mediatorami lipidowymi – zwłaszcza elektrofilowymi takimi jak np. 4-hydroksynonenal. Stwierdzono, że działanie protekcyjne rutyny polega na wsparciu metabolizmu komórkowego w utrzymaniu homeostazy. Rutyna szczególnie efektywnie zapobiega wzrostowi ekspresji białek zaangażowanych w reakcje zapalne, odpowiedź antyoksydacyjną oraz procesy proapoptotyczne indukowane przez promieniowanie UVA. Natomiast w przypadku komórek naświetlanych promieniowaniem UVB, rutyna obniża przede wszystkim poziom białek proapoptotycznych, których wzrost ekspresji, pod wpływem naświetlenia, jest najsilniejszy.

Przedstawione wyniki badań pokazują molekularne mechanizmy ochronnego działania rutyny, udowadniając, że związek ten chroni komórki skóry przed skutkami działania promieniowania UV, dzięki czemu rutyna stanowi obiecujący naturalny związek, który może chronić komórki skóry przed szkodliwymi efektami ich ekspozycji na promieniowanie UV.