



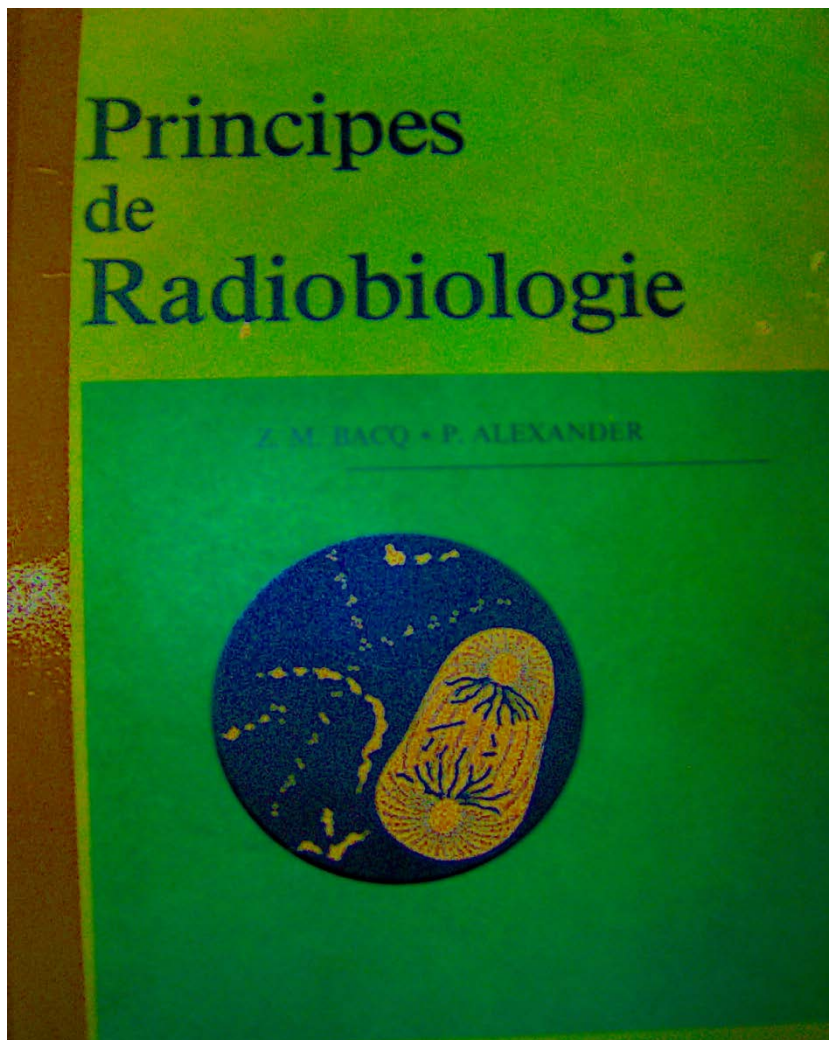
**Jubileuszowa Sesja Naukowa Polskiego
Towarzystwa Badań Radiacyjnych im.
Marii Skłodowskiej-Curie
„Promieniowanie w nauce, technologii,
medycynie i środowisku naturalnym”**



**RADIOBIOLOGIA KOMÓRKOWA:
OD TEORII TARCZY
DO EFEKTU WIDZA (SĄSIEDZTWA)**

Irena Szumiel

RADIOBIOLOGIA KOMÓRKOWA: OD TEORII TARCZY DO EFEKTU WIDZA



Zénon M. Bacq,
Peter Alexander

Fundamentals of radiobiology

Pergamon Press, 1961

Principes
de Radiobiologie

Z.-M. BACQ

Professeur à l'Université de Liège,

Membre correspondant de l'Académie royale de Médecine de Belgique

et Peter ALEXANDER

*Chemo-Bio Research Institute,
Institute of Cancer Research,
Royal Cancer Hospital, London*

Préface de L. H. GRAY

TEORIA TARCZY

**WYJAŚNIA SKUTKI BIOLOGICZNE
PROMIENIOWANIA JONIZUJĄCEGO PRZY
ZAŁOŻENIU, ŻE W KOMÓRKACH ISTNIEJĄ
TARCZE (CELE), KTÓRE NIEZBĘDNE SĄ DLA
PRZEŻYCIA KOMÓRKI (Lea 1946).**

**ICH USZKODZENIE BEZPOŚREDNIE LUB
POŚREDNIE PRZEZ PROMIENIOWANIE
JONIZUJĄCE („TRAFIENIE TARCZY”) POWODUJE
ŚMIERĆ KOMÓRKI**

TARCZĄ JEST DNA

DOWODY, ŻE TARCZĄ JEST DNA

KORELACJE/ ZWIĄZKI PRZYCZYNOWE:

- **MIĘDZY USZKODZENIAMI DNA, ABERRACJAMI CHROMOSOMOWYMI I PRZEŻYWALNOŚCIĄ**
- **MIĘDZY USZKODZENIAMI RESZTKOWYMI DNA, AKTYWNOŚCIĄ ENZYMÓW NAPRAWCZYCH (mutacje w kodujących je genach) I PRZEŻYWALNOŚCIĄ ORAZ CZĘSTOŚCIĄ ABERRACJI CHROMOSOMOWYCH**
- **STWIERDZONO PODOBNE KORELACJE MIĘDZY DAWKĄ PROMIENIOWANIA I CZĘSTOŚCIĄ MUTACJI**



NOWOTWORY JAKO ODLEGŁY SKUTEK EKSPOZYCJI NA PROMIENIOWANIE JONIZUJĄCE

W TEORII TARCZY UWAŻANO JE ZA NASTĘPSTWO
MUTACJI GENOWYCH LUB ABERRACJI
CHROMOSOMOWYCH

To prawda, ale niecała prawda

TEORIA TARCZY SPRAWDZA SIĘ

W OCENIE **WZGLĘDNEJ SKUTECZNOŚCI BIOLOGICZNEJ** (RBE)
DANEGO TYPU PROMIENIOWANIA

Przeżywalność oznacza się metodą klonowania; standardowo zliczane są klony po ok. 6-7 podziałach zawierające co najmniej 50 komórek.

Na tej podstawie wyliczana jest zależność dawka-efekt.

Klony zawierające mniej niż 50 komórek przeszły mniej podziałów mitotycznych lub miały podwyższony odsetek komórek martwych.

Taka analiza oznacza zatem pominięcie późnych skutków promieniowania jonizującego w ocenie działania określonej dawki



RADIOBIOLOGIA KOMÓRKOWA: OD TEORII TARCZY
DO EFEKTU WIDZA



**W OCENIE WZGLĘDNEJ SKUTECZNOŚCI
BIOLOGICZNEJ (RBE) DANEGO TYPU
PROMIENIOWANIA
MOŻNA TAKŻE ZASTOSOWAĆ METODY
DOZYMETRII BIOLOGICZNEJ**

<http://www.ichtj.waw.pl/POIG/cerad/index.php?var=biological-dosimetry>

TEORIA TARCZY SPRAWDZA SIĘ W DOZYMETRII BIOLOGICZNEJ

W DOZYMETRII BIOLOGICZNEJ badane są uszkodzenia DNA
- na poziomie cząsteczkowym lub komórkowym

**METODA KOMETOWA I TEST OGNISK HISTONU γ H2AX DO BADANIA USZKODZEŃ
POCZĄTKOWYCH DNA I ICH NAPRAWY;**

TEST MIKROJĄDROWY (DO WSTĘPNEGO OSZACOWANIA DAWKI);

**FLUORESCENCYJNA HYBRYDYZACJA *in situ* (FISH) DO ANALIZY ABERRACJI
CHROMOSOMOWYCH;**

OCENA CZĘSTOŚCI WYSTĘPOWANIA CHROMOSOMÓW DICENTRYCZNYCH;

OCENA PRZEDWCZESNEJ KONDENSACJI CHROMOSOMÓW (PCC)

❖ **PIERWOTNIE ZAKŁADANO, ŻE TARCZĄ JEST DNA
JĄDROWY, BO W PRAWIDŁOWEJ KOMÓRCIE W FAZIE G1
WYSTĘPUJĄ TYLKO DWIE JEGO KOPIE,**

natomiast w komórce

**JEST WIELE KOPII DNA MITOCHONDRIALNEGO, ZWYKLE OD
KILKUDZIESIĘCIU DO KILKUSET (w liniach komórkowych)**

Przypuszczano, że

❖ **ISTNIENIE WIELU KOPII POWINNO ZAPEWNIĆ
POZOSTAWIENIE W NAPROMIENIOWANEJ KOMÓRCIE
PEWNEJ LICZBY NIEUSZKODZONYCH MITOCHONDRIÓW I
ICH PRAWIDŁOWE FUNKCJONOWANIE**

*W teorii tarczy nie brano pod uwagę uszkodzeń
DNA mitochondrialnego*

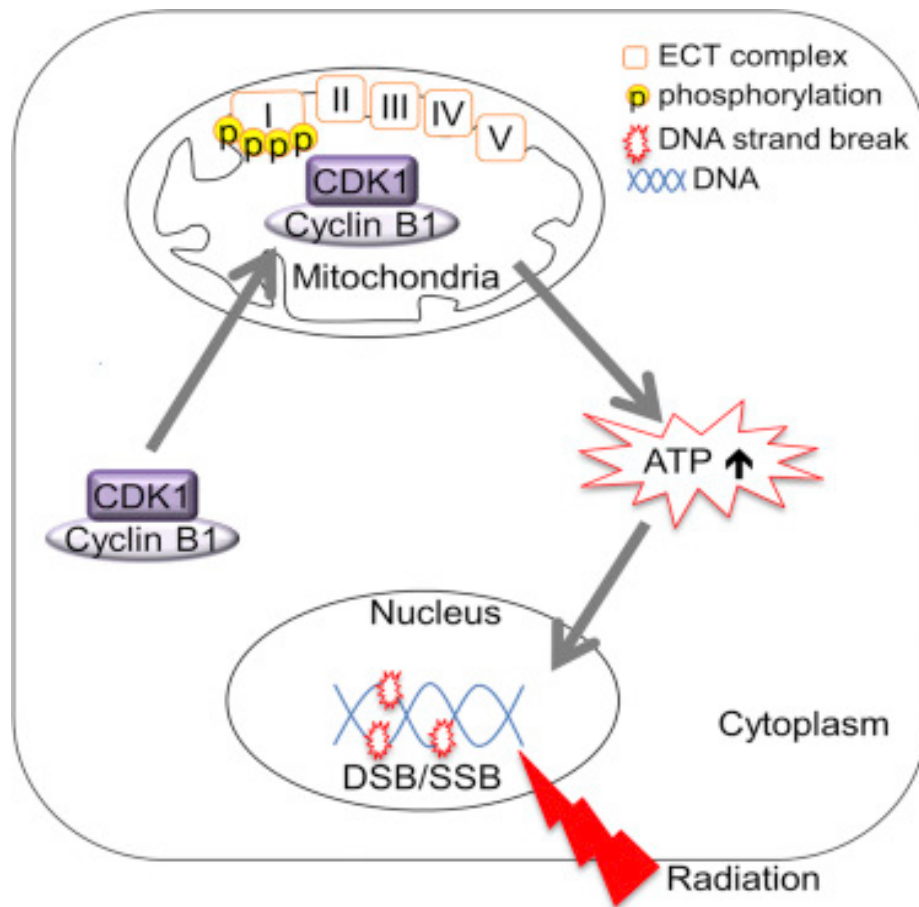


RADIOBIOLOGIA KOMÓRKOWA: OD TEORII TARCZY
DO EFEKTU WIDZA



ROLA MITOCHONDRIÓW W ODPOWIEDZI KOMÓRKI NA PROMIENIOWANIE JONIZUJĄCE

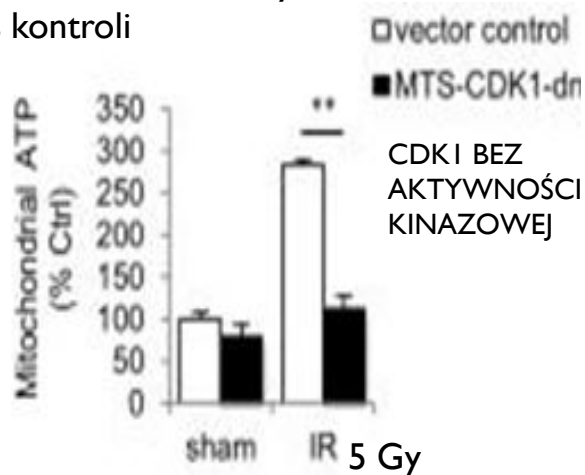
Funkcja CDK I (kinazy I zależnej od cykliny) w aktywacji mitochondrialnej syntezy ATP po ekspozycji komórki na promieniowanie jonizujące



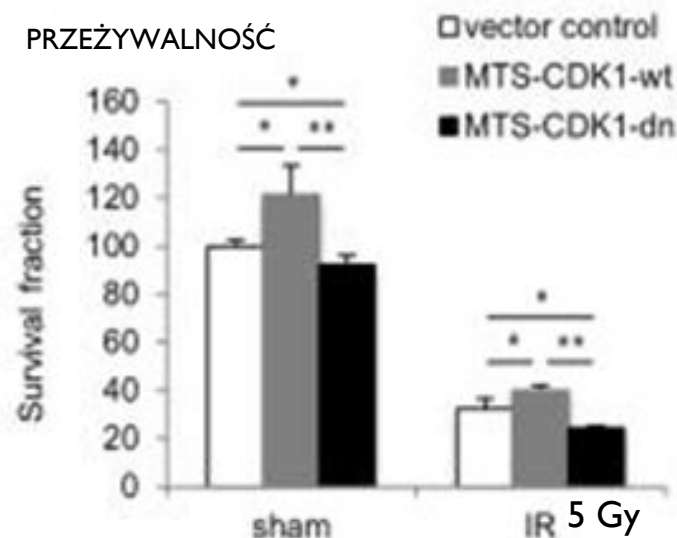
Qin L, Fan M, Candas D, Jiang G, Papadopoulos S, Tian L, Woloschak G, Grdina DJ, Li JJ. CDK I Enhances Mitochondrial Bioenergetics for Radiation-Induced DNA Repair. Cell Rep. 13(10):2056-63, 2015. doi: 10.1016/j.celrep.2015.11.015.

Funkcja CDKI (kinazy I zależnej od cykliny) w aktywacji mitochondrialnej syntezy ATP po ekspozycji komórki na promieniowanie jonizujące

ATP mitochondrialny,
% kontroli



PRZEŻYWAŁNOŚĆ



Qin L, Fan M, Candas D, Jiang G, Papadopoulos S, Tian L, Woloschak G, Grdina DJ, Li JJ. CDKI Enhances Mitochondrial Bioenergetics for Radiation-Induced DNA Repair. Cell Rep. 13(10):2056-63, 2015. doi: 10.1016/j.celrep.2015.11.015.

DO **NAPRAWY USZKODZEŃ DNA
PO EKSPOZYCJI NA PROMIENIOWANIE
JONIZUJĄCE MITOCHONDRIA
DOSTARCZAJĄ NIEZBĘDNEGO ATP
NA **PRZEŻYWALNOŚĆ** KOMÓREK
WPŁYW MA
MITOCHONDRIALNA DYSMUTAZA
PONADTLENKOWA**

RADIOBIOLOGIA KOMÓRKOWA: OD TEORII TARCZY DO EFEKTU WIDZA

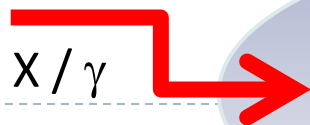
Anionorodnik ponadtlenkowy ($O_2^{\bullet-}$) – jedna z reaktywnych form tlenu (RFT) - generowana w komórce przez promieniowanie jonizujące

**DWIE DYSMUTAZY PONADTLENKOWE:
cytoplazmatyczna *CuZnSOD1* i mitochondrialna *MnSOD2***

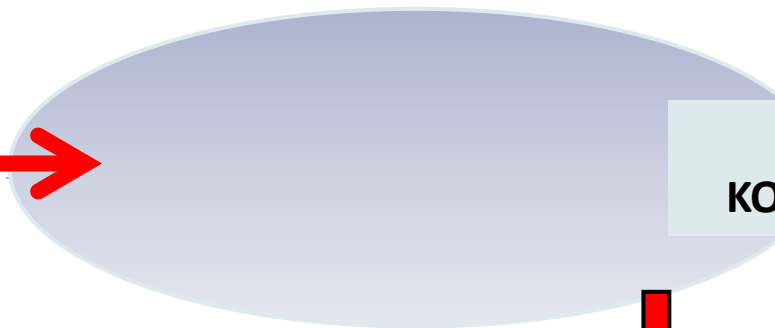
**PO NAPROMIENIOWANIU AKTYWNOŚĆ
MITOCHONDRIALNEJ DYSMUTAZY PONADTLENKOWEJ (*MnSOD2*)
WZRASTA POD WPŁYWEM KOMPLEKSU**

CYKLINA D1/CYKLINOZALEŻNA KINAZA 4

. Candas et al., 2013 J Mol Cell Biol. 2013 Jun;5(3):166-75.



X / γ



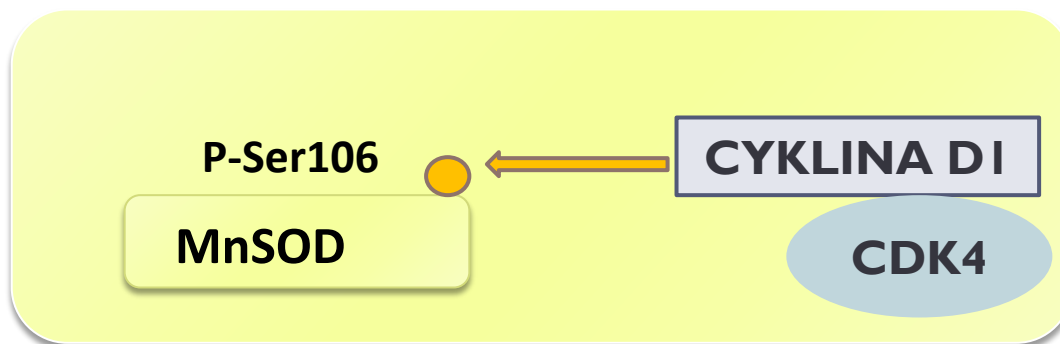
JĄDRO
KOMÓRKOWE

CYKLINA D1

CDK4



MITOCHONDRIUM



**DZIAŁANIE PROMIENIOOCHRONNE W
WYNIKU AKTYWACJI DYSMUTAZY**

PONADTENKOWEJ

**RADIOBIOLOGIA KOMÓRKOWA: OD TEORII TARCZY
DO EFEKTU WIDZA (SĄSIEDZTWA)**

**CYTOPLAZMATYCZNA DYSMUTAZA
PONADTLENKOWA (SOD1)
NIE MA WPŁYWU NA
PROMIENIOWRAŻLIWOŚĆ**

**PODWYŻSZENIE EKSPRESJI SOD1 NIE ZMIENIA
PRZEŻYWALNOŚCI.**

**MITOCHONDRIALNA DYSMUTAZA
PONADTLENKOWA (SOD2) DZIAŁA
PROMIENIOOCHRONNIE**

Hosoki et al., J. Radiat. Res., 53, 58–71 (2012)



RADIOBIOLOGIA KOMÓRKOWA: OD TEORII TARCZY DO EFEKTU WIDZA (SĄSIEDZTWA)

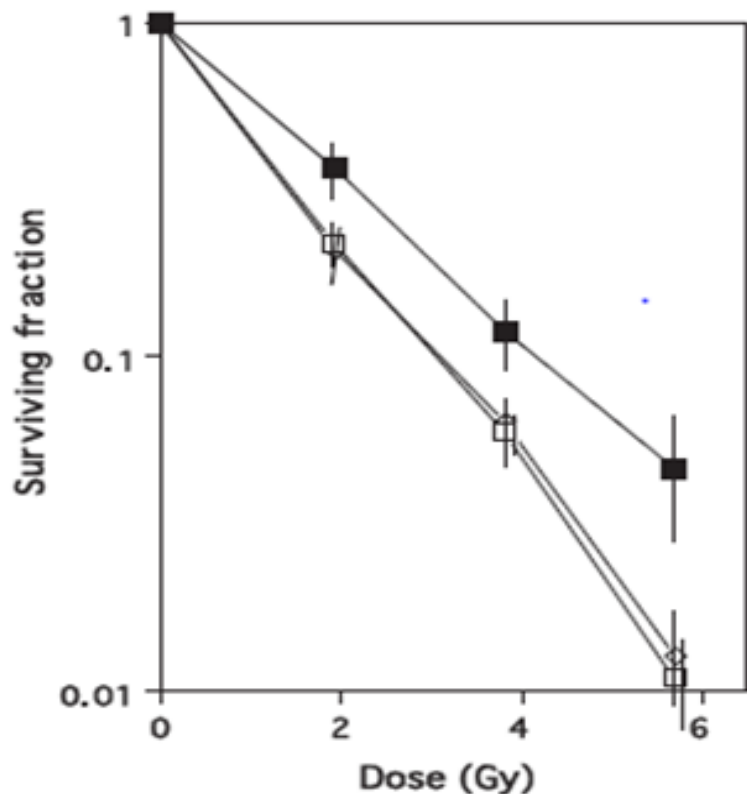
Hosoki et al.

J. Radiat. Res., 53, 58–71 (2012)

PRZEŻYWALNOŚĆ KOMÓREK T-REX HELA I HELA S3 PO EKSPOZYCJI NA PROMIENIOWANIE γ

Komórki HeLa S3 i T-REx HeLa transfekowano plazmidem z genem *SOD1* lub *SOD2* (z układem Tet-on/off, indukowanym przez tetramycynę 0,1 $\mu\text{g/ml}$)

Komórki w wykładniczej fazie wzrostu eksponowano na promieniowanie γ w temperaturze pokojowej. Klony liczone po 12 dniach. Wyniki są średnią z 4 doświadczeń $\pm$ SD. Wartości $P < 0,05$ dla komórek HeLa S3/SOD2 względem nie transfekowanych, (kontrolnych) HeLa S3, różnica znamionna statystycznie (przedział ufności 95%).



- kontrolne komórki HeLa S3;
- ◇- HeLa S3/SOD1;
- HeLa S3/SOD2.

Podobne wyniki: w klonach komórek wątrobiaka HLE (raka wątrobowokomórkowego) transfekowanych SOD2 :

- **wzrost przeżywalności** (test klonogeny)
- **spadek apoptozy popromiennej**
- **obniżenie poziomu reaktywnych form
tlenu w mitochondriach i spadek peroksydacji
fosfolipidów**

Motoori S. et al., Cancer Res. 2001 Jul 15;61(14):5382-8.

RADIOBIOLOGIA KOMÓRKOWA: OD TEORII TARCZY DO EFEKTU WIDZA

Promieniowrażliwość komórkowa mierzona metodą klonowania (przeżywalnością) zależy:

- od stopnia uszkodzenia DNA
- od funkcji enzymów naprawy DNA
- od dostarczenia mitochondrialnego ATP dla procesów naprawy DNA

**Dotyczy to efektów celowanych promieniowania jonizującego
(w tym przeżywalności ocenianej po 5-6 pokoleniach
komórkowych)**



RADIOBIOLOGIA KOMÓRKOWA: OD TEORII TARCZY DO EFEKTU WIDZA

POPROMIENNY STRES OKSYDACYJNY

**RADIOBIOLOGIA KOMÓRKOWA: OD TEORII TARCZY
DO EFEKTU WIDZA**

**DNA MITOCHONDRIALNY ŁATWO ULEGA USZKODZENIU,
GDYŻ NIE JEST OSŁONIĘTY BIAŁKAMI W TAKIM STOPNIU JAK
DNA W CHROMATYNIE**

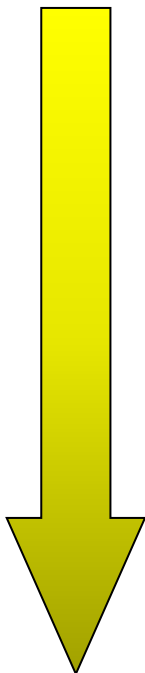
**USZKODZENIE MITOCHONDRIALNEGO
DNA I ŁAŃCUCHA ODDECHOWEGO
PRZEZ PROMIENIOWANIE JONIZUJĄCE
POWODUJE
STRES OKSYDACYJNY**

**MITOCHONDRIA PRODUKUJĄ ZWIĘKSZONE ILOŚCI
REAKTYWNYCH FORM TLENU (RFT) W ODPOWIEDZI NA
BODŹCE RÓŻNEGO TYPU; ZALEŻNIE OD ICH POZIOMU
SKUTEK MOŻE BYĆ POZYTYWNY LUB NEGATYWNY**

RADIOBIOLOGIA KOMÓRKOWA: OD TEORII TARCZY DO EFEKTU WIDZA

PROMIENIOWANIE JONIZUJĄCE

*Niska dawka,
niska moc dawki*



*Wysoka dawka,
wysoka moc
dawki*

POZIOM KOMÓRKOWYCH RFT

Niski

Średni

Wysoki

ODPOWIEDŹ KOMÓRKOWA

Funkcje sygnalizacyjne
RFT; pobudzenie wzrostu

Pobudzona transkrypcja
genów obrony
antyoksydacyjnej

Indukcja autofagii

Starzenie

Chroniczny stres oksydacyjny

Apoptoza

Katastrofa mitotyczna

Efekty
hormetyczne

Efekty
niecelowane

Opóźnione
efekty letalne

Wczesne
efekty letalne

**RADIOBIOLOGIA KOMÓRKOWA: OD TEORII TARCZY
DO EFEKTU WIDZA**

POPROMIENNY STRES OKSYDACYJNY czyli PODWYŻSZONE GENEROWANIE

REAKTYWNYCH FORM TLENU zachodzi :

w komórkach ekspozowanych na promieniowanie

Petkau (1987), Leach et al. (2001), Spitz et al. (2004), Kryston et al. (2011), Azzam et al. (2012)

a także ich komórkach potomnych

Spitz et al. (2004), Kryston et al. (2011), Tamminga et al. (2011)

oraz

w komórkach sąsiadujących (efekt widza)

Spitz et al. (2003), Mothersill et al. (2004), Prise et al. (2009),

Hei et al. (2011), Azzam et al. (2012)

i ich komórkach potomnych

Rugo et al. (2011), Buonanno et al. (2011)

RADIOBIOLOGIA KOMÓRKOWA: OD TEORII TARCZY DO EFEKTU WIDZA

ROLA REAKTYWNYCH FORM TLENU W EFEKTACH NIECELOWANYCH

RADIOBIOLOGIA KOMÓRKOWA: OD TEORII TARCZY DO EFEKTU WIDZA

**EFEKTY NIECELOWANE (non-targeted) PROMIENIOWANIA
JONIZUJĄCEGO TRUDNE DO WYJAŚNIENIA W RAMACH TEORII
TARCZY :**

- **NIESTABILNOŚĆ GENETYCZNA,**
- **EFEKT WIDZA**

**EFEKTY TE SĄ OBSERWOWANE W ZAKRESIE NISKICH DAWEK
PROMIENIOWANIA JONIZUJĄCEGO**

BRAK ZALEŻNOŚCI OD DAWKI

(odpowieź „wszystko albo nic”)

**CZĘSTO OBSERWOWANE JAKO PÓŹNE SKUTKI
EKSPOZYCJI NA PROMIENIOWANIE**

**ICH INDUKCJA NIE WYMAGA NAPROMIENIENIA JĄDRA
KOMÓRKOWEGO**

TEORIA TARCZY NIE WYJAŚNIA NIESTABILNOŚCI GENETYCZNEJ

EKSPOZYCJA KOMÓREK W
HODOWLI NA
PROMIENIOWANIE X/γ

↓
PODZIAŁY MITOTYCZNE 1-3
OBECNOŚĆ ABERRACJI CHROMOSOMOWYCH

ELIMINACJA KOMÓREK Z
ABERRACJAMI
CHROMOSOMOWYMI

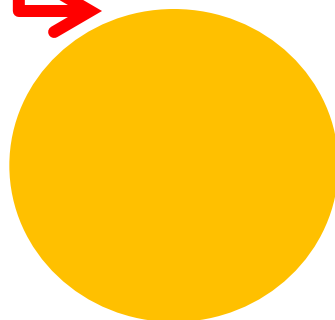
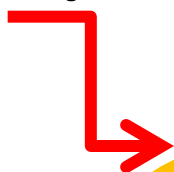
POPULACJA
KOMÓREK
PRZEŻYWAJĄCYCH

→
PONOWNE
POJAWIENIE SIĘ
KOMÓREK Z
ABERRACJAMI
?

↘ → → ↗
Kilka podziałów komórkowych

RADIOBIOLOGIA KOMÓRKOWA: OD TEORII TARCZY DO EFEKTU WIDZA

PROMIENIOWANIE
JONIZUJĄCE

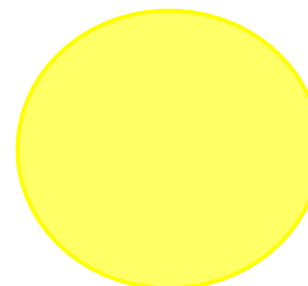


KOMÓRKA
USZKODZONA
PO EKSPOZYCJI NA
PROMIENIOWANIE

USZKODZONA KOMÓRKA
NIE EKSPONOWANA NA
PROMIENIOWANIE



*Sąsiedztwo;
przeniesienie
przez nadsącz z
hodowli komórek
eksponowanych*



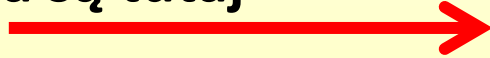
**TEORIA TARCZY NIE WYJAŚNIA
EFEKTU WIDZA**

RADIOBIOLOGIA KOMÓRKOWA: OD TEORII TARCZY
DO EFEKTU WIDZA

EFEKT WIDZA (sąsiedztwa)

RADIOBIOLOGIA KOMÓRKOWA: OD TEORII TARCZY DO EFEKTU WIDZA

Najlepsi krajowi specjaliści od efektu widza są tutaj



- Rzeszowska-Wolny J., Przybyszewski W.M., Wideł M. **Ionizing radiation-induced bystander effects, potential targets for modulation of radiotherapy.**
Eur J Pharmacol 2009 Dec 25;625(1-3):156-64.
- Widlak P, Jelonek K, Wojakowska A, Pietrowska M, Polańska J, Marczak L, Miszczyk L, Skłodowski K. **Serum proteome signature of radiation response: upregulation of inflammation-related factors and downregulation of apolipoproteins and coagulation factors in cancer patients treated with radiation therapy – a pilot study.**
Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2015, 92:1108–1115.
- Jelonek K., Widlak P., Pietrowska M. **The Influence of Ionizing Radiation on Exosome Composition, Secretion and Intercellular Communication.**
Protein Pept Lett. 2016;23(7):656-63.



RADIOBIOLOGIA KOMÓRKOWA: OD TEORII TARCZY DO EFEKTU WIDZA

CHARAKTERYSTYCZNE CECHY EFEKTU WIDZA

- **INDUKCJA PRZEZ BARDZO NISKIE DAWKI; W PRZYPADKU CZĄSTEK α SĄ TO DAWKI RZĘDU UŁAMKÓW cGy LUB KILKU cGy**
 - **BRAK ZALEŻNOŚCI DAWKA-EFEKT**

**JEŚLI EFEKT WIDZA WYWOŁUJE SIĘ ZA POŚREDNICTWEM POŻYWKI Z
NAPROMIENIOWANEJ HODOWLI, STOSUJE SIĘ DAWKI OD 0,5 DO 10 Gy
PROMIENIOWANIA γ LUB X**

Prise, K.M. et al. Oncogene 22,7043-7049, 2003

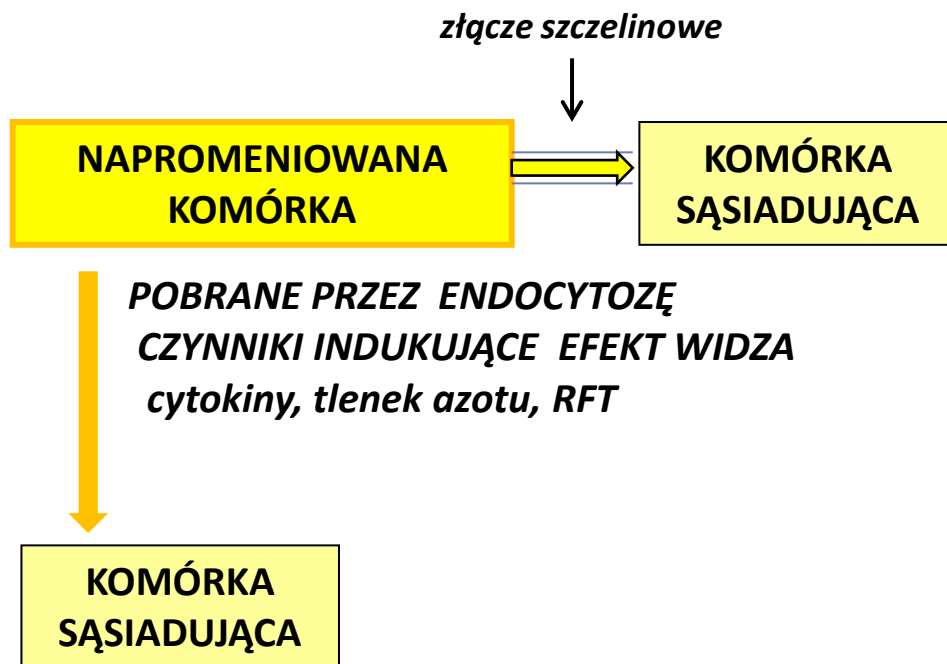
RADIOBIOLOGIA KOMÓRKOWA: OD TEORII TARCZY DO EFEKTU WIDZA

EFEKT WIDZA (RADIATION-INDUCED BYSTANDER EFFECT, RIBE)

<i>Metoda oceny</i>	<i>Technika indukcji</i>	<i>Promieniowanie</i>	<i>Komórki</i>	<i>Wykrycie RIBE po ekspozycji</i>
Immunofluoresc. γ H2AX	Częściowe napromienienie	α	Fibroblasty ludzkie AG1522	2 min
Immunofluoresc. 53BP1	Przez pożywkę	Mikrowiązka jonów helu	HeLa	1 godz.
Western blot p21 ^{WAF1}	Przez pożywkę	γ	K562	20 min
Test mikrojądrowy	Przez pożywkę		Czerniak Me45, Fibroblasty NHDF	30 min
Poziom RFT Mutacja CD59	Przez pożywkę	α	AL komórki hybrydowe ludzkie - chomicze	10 min

[Wang et al. Cancer Letters 356 (2015) 137-144]

RADIOBIOLOGIA KOMÓRKOWA: OD TEORII TARCZY DO EFEKTU WIDZA



EFEKT WIDZA: OBJAWY WCZEŚNIE OBSERWOWANE

**AKTYWACJA DRÓG SYGNALIZACJI ZWIĄZANYCH Z NF-κB
USZKODZENIA DNA I ICH NAPRAWA LUB UTRWALENIE
NIESTABILNOŚĆ GENETYCZNA**

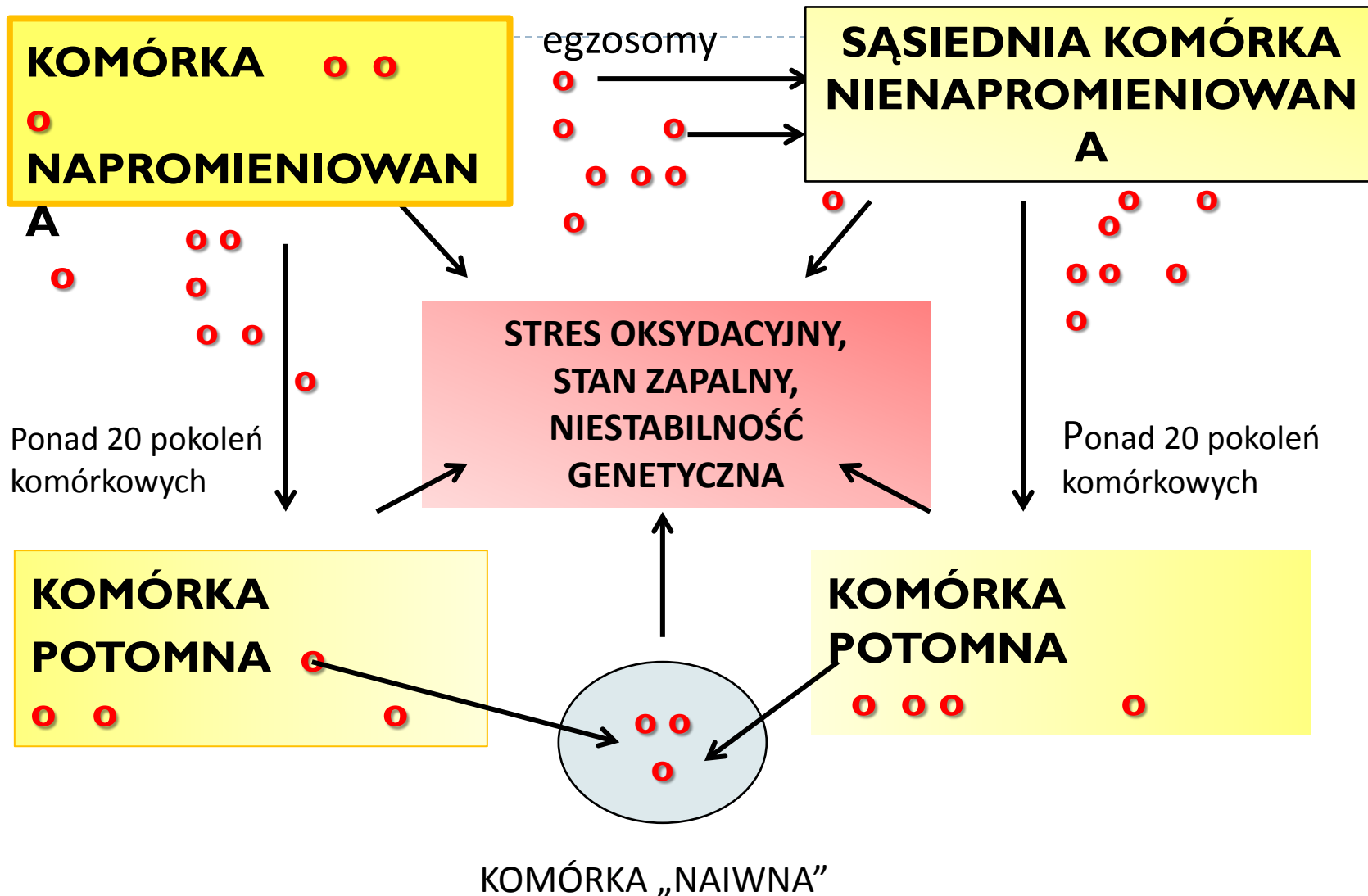
**RADIOBIOLOGIA KOMÓRKOWA: OD TEORII TARCZY
DO EFEKTU WIDZA (SĄSIEDZTWA)**

**SKUTKIEM EKSPOZYCJI NA PROMIENIOWANIE JONIZUJĄCE
JEST ZMIANA ZAWARTOŚCI EGZOSOMÓW, WYDZIELANYCH PRZEZ
KOMÓRKI MIKROPĘCZERZYKÓW ZAWIERAJĄCYCH
BIAŁKA I mikroRNA**

**EGZOSOMY SĄ OBECNE *in vivo* W PŁYNACH USTROJOWYCH,
in vitro W POŻYWKACH**

**PROMIENIOWANIE JONIZUJĄCE ZMIENIA SKŁAD
ZAWARTOŚCI EGZOSOMÓW**

RADIOBIOLOGIA KOMÓRKOWA: OD TEORII TARCZY DO EFEKTU WIDZA



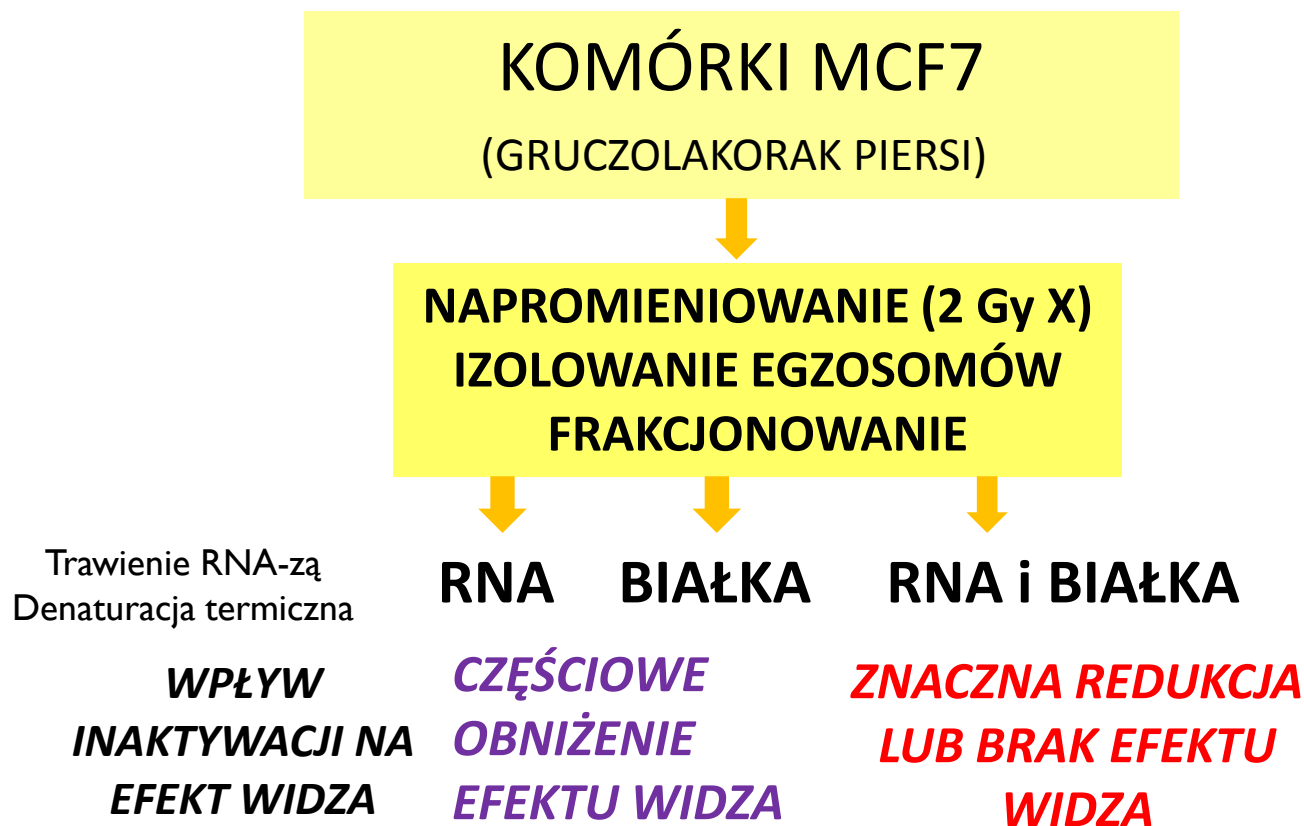


**RADIOBIOLOGIA KOMÓRKOWA: OD TEORII TARCZY
DO EFEKTU WIDZA**

**STRES OKSYDACYJNY,
STAN ZAPALNY,
NIESTABILNOŚĆ GENETYCZNA
STWARZAJĄ NA POZIOMIE ORGANIZMU WARUNKI DLA
PROCESU KANCEROGENEZY**



RADIOBIOLOGIA KOMÓRKOWA: OD TEORII TARCZY DO EFEKTU WIDZA



Al-Mayah A., Bright S., Chapman K., Irons S., Luo P., Carter D., Goodwin E., Kadhim M. The non-targeted effects of radiation are perpetuated by exosomes. Mutat. Res. 2015;772:38–45.

RADIOBIOLOGIA KOMÓRKOWA: OD TEORII TARCZY DO EFEKTU WIDZA

SKŁADNIKI EGZOSOMÓW

BIAŁKA, mRNA, mikroRNA, LIPIDY

PRZYKŁADOWY SKŁAD EGZOSOMÓW OBECNYCH W OSOCZU

**(krew pobrana od zdrowych dawców i napromieniowana dawką
2 Gy; skład badany po 24 godzinach)**

58 mikroRNA

**214 BIAŁEK, W TYM 9 BIAŁEK, KTÓRYCH ILOŚĆ WZROSŁA PO
EKSPOZYCJI NA PROMIENIOWANIE**

(Yentrapalli et al., Int. J. Radiat. Biol. 93, 569-580, 2017)

**PROMIENIOWANIE JONIZUJĄCE ZWIĘKSZA LICZBĘ
UWALNIANYCH EGZOSOMÓW I ZMIENIA ICH SKŁAD**



RADIOBIOLOGIA KOMÓRKOWA: OD TEORII TARCZY DO EFEKTU WIDZA

Tian W, Yin X, Wang L, Wang J, Zhu W, Cao J, Yang H

The key role of miR-21-regulated **SOD2 in the medium-mediated bystander responses in human fibroblasts induced by α -irradiated keratinocytes.**

Mutat. Res. 780:77-85 (2015). doi: 10.1016/j.mrfmmm.2015.08.003.

Układ doświadczalny:

**komórki HaCaT (keratynocyty ludzkie),
które otrzymały dawkę 56 cGy cząstek α**

**nienapromieniowane komórki WSI
(ludzkie fibroblasty embrionalne)
oddzielone membraną z porami o średnicy 0,4 μm**

**RADIOBIOLOGIA KOMÓRKOWA: OD TEORII TARCZY
DO EFEKTU WIDZA (SĄSIEDZTWA)**

**EFEKTOWI WIDZA OBSERWOWANEMU PO KRÓTKIM
KONTAKCIE MIĘDZY KOMÓRKAMI
NAPROMIENIOWANYMI I ODBIORCAMI
PRZECIWDZIAŁAJĄ
CZYNNIKI ANTYUTLENIAJĄCE**

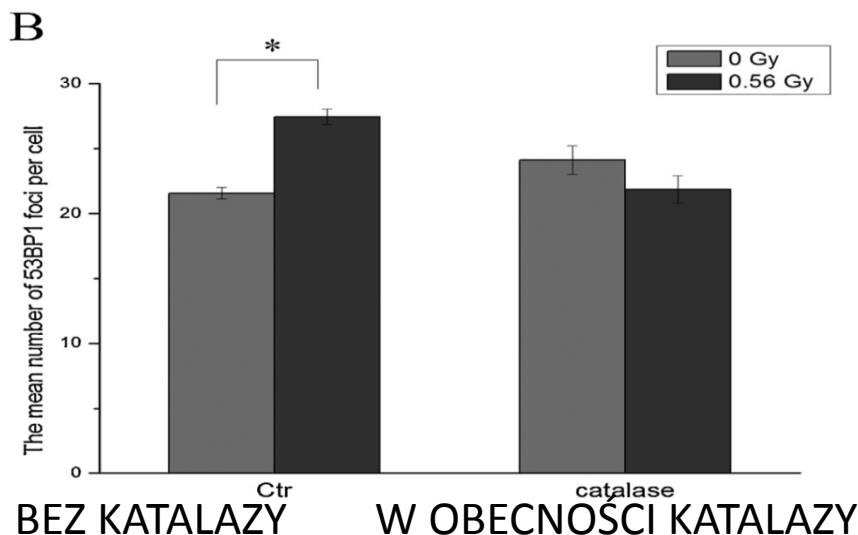
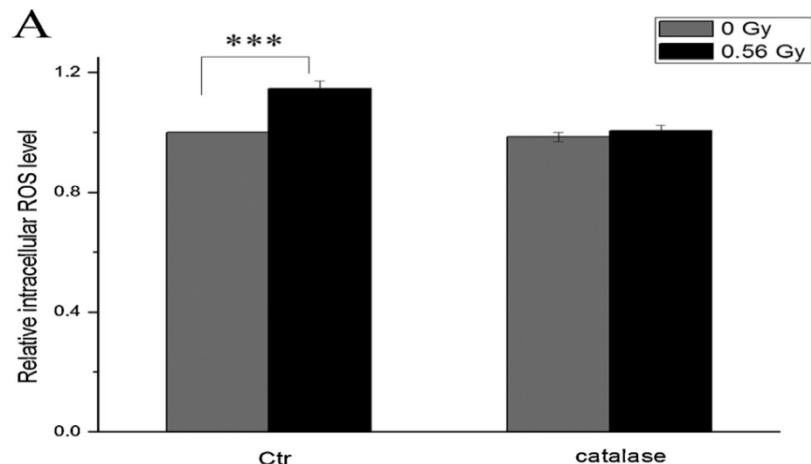
RADIOBIOLOGIA KOMÓRKOWA: OD TEORII TARCZY DO EFEKTU WIDZA

*komórki WS1 w 30 min. kontakcie
z pożywką, w której były
nienapromieniowane (0 Gy) lub
napromieniowane (0,56 Gy)
komórki HaCaT*

Poziom RFT

**Brak efektu widza w
obecności katalazy
Tian et al. 2015**

**Uszkodzenia
DNA
(ogniska 53BP1)**



SKŁADNIKI EGZOSOMÓW PRZECIWDZIAŁAJĄ OBRONIE KOMÓREK - WIDZÓW

**NA PRZYKŁAD miR-21 POWODUJE OBNIŻENIE W
KOMÓRKACH WIDZACH EKSPRESJI
MITOCHONDRIALNEJ DYSMUTAZY
PONADTLENKOWEJ (SOD2) – ENZYMU
„OBRONNEGO”**

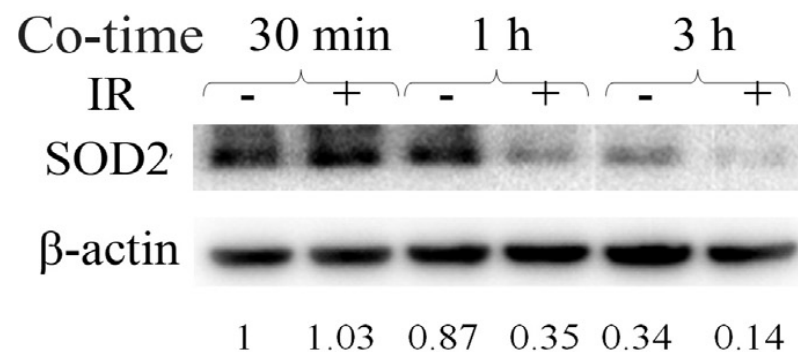
RADIOBIOLOGIA KOMÓRKOWA: OD TEORII TARCZY DO EFEKTU WIDZA

A BADANA METODĄ WESTERN BLOTTING EKSPRESJA SOD2 W NIEEKSPONOWANYCH KOMÓRKACH WS1 POZOSTAJĄCYCH PRZEZ CZAS 30 min, 1 h LUB 3 h W KONTAKCIE Z POŻYWKĄ ZNAD KOMÓREK HaCaT, KTÓRE OTRZYMAŁY DAWKĘ 56 cGy CZĄSTEK α (+) LUB NIE BYŁY EKSPONOWANE (-)

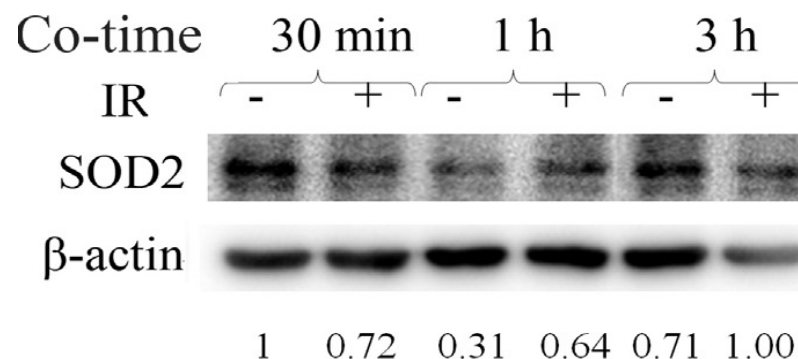
C UKŁAD JAK WYŻEJ, ALE KOMÓRKI TRAKTOWANE INHIBITOREM (OLIGONUKLEOTYDEM ANTYSSENSOWNYM WZGLĘDEM miR-21 (ANTY-miR, antagomir)

WPŁYW INHIBITORA miR-21 NA EKSPRESJĘ SOD2 STOPNIOWO ZANIKA

A



C



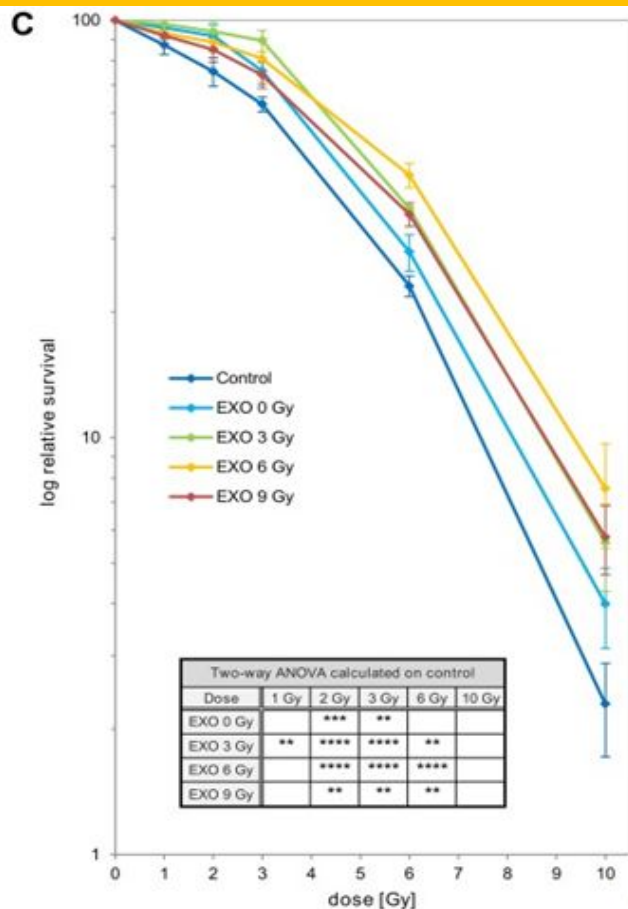
**RADIOBIOLOGIA KOMÓRKOWA: OD TEORII TARCZY
DO EFEKTU WIDZA**

**W WYNIKU EFEKTU WIDZA NASTĘPUJĄ
ZMIANY W EKSPRESJI MATERIAŁU
GENETYCZNEGO
POD WPŁYWEM miRNA**

**JEST TO ZMIANA WYSTARCZAJĄCA DO
ZAPOCZĄTKOWANIA PROCESÓW
PATOLOGICZNYCH, W TYM -
NOWOTWORZENIA**

RADIOBIOLOGIA KOMÓRKOWA: OD TEORII TARCZY DO EFEKTU WIDZA

EFEKT WIDZA MOŻE MIEĆ SKUTKI OCHRONNE



**EGZOSOMY IZOLOWANE Z
NAPROMIENIOWANYCH KOMÓREK BHY LUB
FADU POWODOWAŁY PODWYŻSZENIE
PROMIENIOOPORNOŚCI KOMÓREK-WIDZÓW**

**EGZOSOMY Z KOMÓREK KONTROLNYCH
MIAŁY PODOBNE, NIECO SŁABSZE DZIAŁANIE.**

**BYŁO TO NASTĘPSTWEM SZYBSZEJ NAPRAWY
PĘKNIĘĆ PODWÓJNONICIOWYCH DNA**

**Mutschelknaus et al., PLoS One
11(3):e0152213, 2016**

RADIOBIOLOGIA KOMÓRKOWA: OD TEORII TARCZY DO EFEKTU WIDZA

Przytoczone z pracy Mutschelknausa i wsp. krzywe przeżywalności pokazują, że *in vitro* efekt hormetyczny efektu widza jest możliwy w dość szerokim zakresie dawek.

Skoro efekt widza jest realizowany przez egzosomy przemieszczające się w pożywce, może to mieć miejsce także *in vivo* w płynach ustrojowych.

Taki efekt hormetyczny wyjaśniałby racjonalnie brak szkodliwego wpływu na zdrowie mieszkańców obszarów o podwyższonym promieniowaniu tła

**RADIOBIOLOGIA KOMÓRKOWA: OD TEORII TARCZY
DO EFEKTU WIDZA**

DZIĘKUJĘ ZA UWAGĘ



Jubileuszowa Sesja Naukowa PTBR, Warszawa 29 czerwca 2017 r.