Cinética de agregación eritrocitaria bajo irradiación: Aplicación del modelo de Kaliviotis-Yianneskis

Horacio. Castellini[1], Juan Ignacio Olazagoitia[1], Sabrina. Porini[1],Guillermo. Moschini[1], A. Alet[1,2] y Mariel Elisa Galassi[1]
[1]FCEIA-IFIR-CONICET, Rosario, Argentina
[2]Facultad de Cs. Bioquímicas y Farmacéuticas /UNR, Rosario, Argentina

RESUMEN

La agregación eritrocitaria es un fenómeno hemorreológico fundamental que determina la viscosidad sanguínea y la perfusión microvascular. En este trabajo, se analiza el impacto de distintas fuentes de radiación ionizante (rayos Gamma, rayos X y electrones) sobre la cinética de formación de *rouleaux* en muestras de sangre humana, utilizando como marco teórico el modelo de Kaliviotis-Yianneskis (K-Y). La metodología experimental consistió en el uso de un elipsómetro transformado en agregámetro para obtener las curvas de agregación, las cuales fueron ajustadas mediante algoritmos de mínimos cuadrados no lineales. Este enfoque permitió determinar y comparar los parámetros cinéticos "A" (asociado a la agregación) y "D" (asociado a la disociación), en muestras irradiadas frente a pacientes sanos. Los resultados muestran una alteración significativa en los parámetros cinéticos tras la exposición a radiación. Específicamente, se hallaron indicios estadísticamente relevantes de que tanto los rayos X como los electrones afectan la dinámica de agregación. Asimismo, el estudio de los p-valores contra el grupo control confirma la sensibilidad de los parámetros D y A ante las distintas fuentes de radiación, destacando especialmente la influencia de los electrones y los rayos X (p-valor < 0,05 en diversos casos). Este estudio de factibilidad concluye que el modelo K-Y es una herramienta robusta para cuantificar el daño hemorreológico inducido por radiación, sugiriendo que la alteración en la formación de *rouleaux* podría ser un biomarcador sensible de exposición radiológica.

INTRODUCCIÓN

$$\frac{dN(t)}{dt} = -\frac{1}{2} A N(t)^2 + \frac{1}{2} D N_0$$

Modelo de KY ← Ecuación de Smoluchowski

- **N(t)**: Numero total de agregados
- **N_0**: Numero total de glóbulos rojos
- **A**: Coeficiente de agregación
- **D**: Coeficiente de desagregación

$$N(t) = N_0 \sqrt{\frac{D}{A}}\, tgh\left(\frac{1}{2} N_0 \sqrt{A D}\,(t - t_0)\right)$$

Modelo de Ajuste

$$N(t) = a\, tgh(b(t - t_0))$$

$$t_0 = -\frac{1}{b}\ln(K)$$

$$b = \frac{1}{2} N_0 \sqrt{D A}$$

$$a = N_0 \sqrt{\frac{D}{A}}$$

$$D = 2\frac{a\,b}{N_0^2}$$

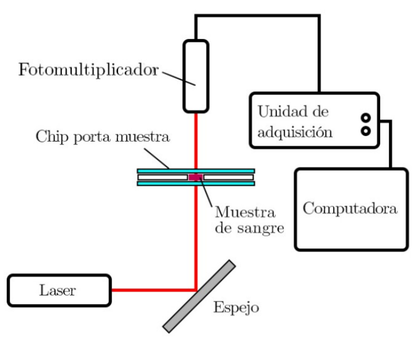
$$A = 2\frac{b}{a}$$

$$N_0 = a\frac{e^{|t_0| b} - 1}{e^{|t_0| b} + 1}$$

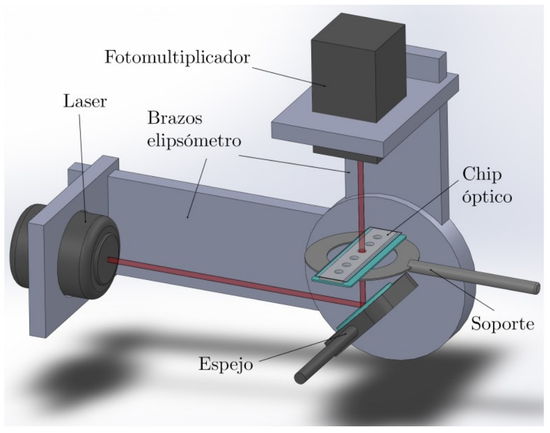
La función scipy.optimize.curve_fit utiliza algoritmos de mínimos cuadrados no lineales para ajustar una función a los datos, minimizando la suma de los cuadrados de los residuos entre los valores observados y los predichos

MATERIALES Y MÉTODOS

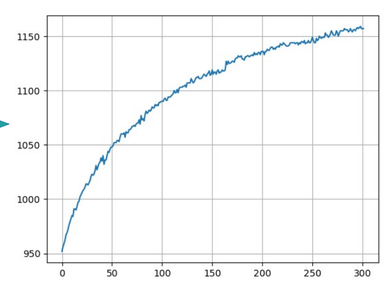
Esquema simplificado



Sistema experimental



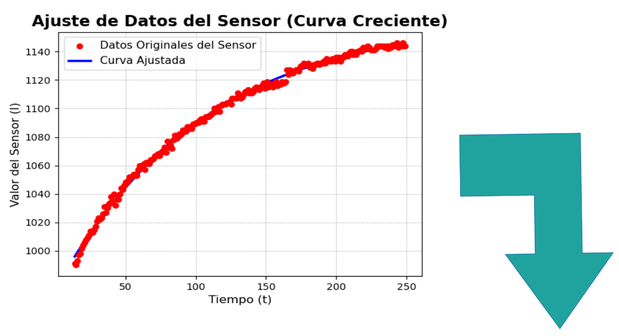
Datos obtenidos



Ensayo experimental

Se evaluaron los ensayos de radiación usadas en radio-terapia, los cuales son: rayos gamma, rayos X y electrones. En todos se usa como población de control muestras sin irradiar. La irradiación se efectúa el día cero con dosis de 2, 10 y 25 Gy. Se evalúa la evolución temporal de los efecto se los distintos ensayos, en los días 0 , 7, 14, 21 y 28. Durante el proceso de medición se extrae una pequeña cantidad de sangre de los lotes almacenados según el tipo de ensayo y radiación.

Datos ajustados con el modelo Y-K



Estudio de los p-valores contra control

Se utilizó un modelo GAM (Generalized Additive Models) para evaluar la posible evidencia. Se tomó como hipótesis nula: *la radiación no afecta a la agregación.*

	N_0	D	A
Gamma	0,00023	0,03595	0,52961
Electrones	0,01444	0,36753	0,01488
Rayos X	0,003435	0,30519	0,01099

CONCLUSIONES

La agregación eritrocitaria es el factor más importante en la determinación de la viscosidad sanguínea a bajas velocidades de flujo y refleja un delicado balance entre las fuerzas de adhesión celular (debidas a la adsorción de macromoléculas y a la creación de puentes entre los eritrocitos) y el efecto de las fuerzas de desagregación (fuerzas decorte mecánico, repulsión electrostática entre las células, etc.) Esta interacción célula célula es considerada de vital importancia en la microcirculación ya que influye en la viscosidad sanguínea. Efectivamente el modelo utilizado para el ajuste al fenómeno de agregación, concuerdan con los comportamientos analizados del trabajo experimental y brinda una estimación de los parámetros A y D. Este estudio de factibilidad concluye que el modelo K-Y es una herramienta robusta para cuantificar el daño hemorreológico inducido por radiación, sugiriendo que la alteración en la formación de rouleaux podría ser un biomarcador sensible de exposición radiológica.