SKUTECZNOŚĆ DZIAŁANIA PRZECIWNOWOTWOROWEGO ANALOGÓW WITAMINY D W SKOJARZENIU Z WYBRANYMI CYTOSTATYKAMI W MODELU RAKA GRUCZOŁU SUTKOWEGO

STRESZCZENIE

Głównym celem niniejszej pracy było zbadanie potencjalnych korzyści terapeutycznych wynikających z łącznego zastosowania chemioterapeutyków (cyklofosfamidu, gemcytabiny, anastrozolu) i analogów witaminy D_3: PRI-2191 (takalcytol) i PRI-2205 (5,6-trans izomer kalcypotriolu) w modelu raka gruczołu sutkowego *in vitro* i *in vivo*. Najkorzystniejsze wyniki uzyskano stosując analogi witaminy D_3 łącznie z anastrozolem zarówno *in vitro* jak i *in vivo*. Spośród wszystkich komórek linii raków gruczołu sutkowego użytych do badań, największa wrażliwość wobec badanych analogów i kalcytriolu cechowała komórki linii T47D.

W badaniach *in vitro* wykazano wzmocnienie przeciwproliferacyjnego działania anastrozolu i gemcytabiny przez analogi PRI-2191 i PRI-2205. Zbadano wpływ obu analogów na cykl komórkowy oraz ekspresję receptorów estrogenowych. Dowiedziono, iż PRI-2191 i PRI-2205 zastosowane pojedynczo, jak i w skojarzeniu z anastrozolem, obniżają poziom ekspresji receptora ERα w komórkach MCF-7. Wykazano zdolność PRI-2191 oraz kalcytriolu do hamowania aktywności enzymatycznej aromatazy. Zaobserwowano, iż PRI-2191 i PRI-2205 oraz kalcytriol regulują transkrypcję genów m.in.: aromatazy, receptora ERα i ERβ, dehydrogenazy 17β-hydroksysteroidowej, sulfotransferazy estrogenowej oraz receptora dla FSH w komórkach raka gruczołu sutkowego. Najsilniejszy efekt obniżenia ilości mRNA dla receptora ERα, wywoływał kalcytriol i analog PRI-2191 oraz kombinacja analogu PRI-2205 z anastrozolem. Podobne zależności obserwowano dla mRNA genów receptora ERβ, aromatazy i sulfotransferazy.

Wykazano również, że PRI-2191 i PRI-2205 wzmacniają przeciwnowotworowe działanie anastrozolu *in vivo*. Najkorzystniejszy efekt współdziałania obu analogów z anastrozolem obserwowano w modelu ksenoprzeszczepu ludzkiego raka gruczołu sutkowego MCF-7. Analogi zastosowane pojedynczo wykazywały wysoką aktywność przeciwnowotworową, a ponadto istotnie wzmacniały działanie anastrozolu. Dodatkowo, PRI-2191 podawany łącznie z anastrozolem obniżał znamiennie poziom estradiolu oraz wapnia w surowicy krwi myszy. Wykazano obniżenie poziomu receptora estrogenowego ERα w tkance pobranej z guzów MCF-7 od myszy otrzymujących PRI-2191, PRI-2205,

anastrozol i PRI-2191 łącznie z anastrozolem. Obserwowano wzrost ekspresji białka VDR i CYP27B1 w guzach u myszy otrzymujących analog PRI-2191.

Podsumowując, badane analogi witaminy D_3 mogą być potencjalnymi kandydatami do łącznego stosowania z inhibitorami aromatazy w leczeniu chorych na raka gruczołu sutkowego.