Mechanizm regulujący współdziałanie analogu witaminy D w łącznym stosowaniu z cytostatykami i inhibitorami kinaz tyrozynowych w modelu niedrobnokomórkowego raka płuca

Streszczenie

Celem niniejszej pracy było zbadanie mechanizmów współdziałania analogu witaminy D z wybranymi inhibitorami kinaz tyrozynowych: imatynibem i sunitynibem stosowanymi łącznie z cytostatykami: cisplatyną i docetakselem w modelu niedrobnokomórkowego raka płuca A549. Oceniano wpływ łącznego stosowania wymienionych związków na cytotoksyczność wobec komórek raka płuca A549 oraz komórek śródbłonka HLMEC *in vitro*, oceniano wpływ badanych kombinacji na cykl komórkowy i śmierć komórkową oraz zmiany ekspresji wybranych białek uczestniczących w regulacji podziałów komórkowych, w procesie angiogenezy oraz zaangażowanych w działanie witaminy D. Badano także wpływ wybranych pochodnych witaminy D na aktywność przeciwnowotworową imatynibu i sunitynibu, tego ostatniego także w połączeniu z docetakselem, w modelu niedrobnokomórkowego raka płuca A549 *in vivo*.

W przeprowadzonych badaniach wykazano, że pochodne witaminy D: PRI-2191 i PRI-2205 potęgują działanie przeciwnowotworowe imatynibu w modelu niedrobnokomórkowego raka płuca A549 *in vivo*. Z kolei sunitynib podawany łącznie z docetakselem i analogiem PRI-2191 wykazywał silniejsze działanie przeciwnowotworowe w modelu niedrobnokomórkowego raka płuca A549 *in vivo* w porównaniu do związków stosowanych pojedynczo lub w kombinacji podwójnej. Badania oceniające cytotoksyczność stosowanych połączeń związków wykazały, że inhibitory kinaz tyrozynowych: imatynib i sunitynib wykazują silniejsze działanie antyproliferacyjne *in vitro* wobec komórek raka płuca A549 oraz komórek śródbłonka HLMEC w połączeniu z cytostatykami cisplatyną i docetakselem. PRI-2191 i kalcytriol potęgowały działanie antyproliferacyjne wspomnianych połączeń, ale tylko w przypadku badanych komórek śródbłonkowych. Stwierdzono natomiast, że łączne zastosowanie imatynibu i sunitynibu z cisplatyną i docetakselem zwiększało odsetek komórek A549 ulegających śmierci komórkowej. Tylko w przypadku imatynibu i jego połączeń z cytostatykami obserwowano wzrost aktywności kaspazy 3, sunitynib natomiast obniżał jej aktywność w połączeniu z docetakselem. Z kolei badane pochodne witaminy D potęgowały aktywność kaspazy 3 w komórkach śródbłonka HLMEC, obniżały natomiast w komórkach nowotworowych A549. Badane cytostatyki stosowane pojedynczo lub w kombinacjach z imatynibem, sunitynibem oraz PRI-2191 i kalcytriolem indukowały ekspresję białka p53 oraz p21 w komórkach A549. Spośród badanych związków sunitynib i cisplatyna obniżały wydzielanie VEGF-A z komórek A549. Spadek wydzielania VEGF-A po inkubacji z cisplatyną korelował z indukcją ekspresji białka p53, natomiast nie obserwowano takiej zależności w przypadku zastosowania sunitynibu.

Badane pochodne witaminy D potęgują działanie przeciwnowotworowe wybranych inhibitorów kinaz tyrozynowych imatynibu i sunitynibu w terapii niedrobnokomórkowego

raka płuca A549 *in vivo*. Obserwowane działanie przeciwnowotworowe pochodnych witaminy D z inhibitorami kinaz tyrozynowych może wynikać z oddziaływania badanych związków na proces angiogenezy nowotworowej, m.in. przez hamowanie wydzielania VEGF, a także indukowania śmierci komórkowej w guzie nowotworowym