

Zależny od wieku wpływ kalcytriolu i takalcytolu na różnicowanie limfocytów Th17 przy udziale osteopontyny w mysim raku gruczołu sutkowego

STRESZCZENIE

Badania nad rakiem gruczołu sutkowego wskazują, iż witamina D₃ w tym typie nowotworu odgrywa istotną rolę w regulacji aktywności limfocytów Th17, lecz jej działanie w tym procesie nie jest jednoznaczne. Różnicowanie komórek Th17 może zależeć również od obecności osteopontyny (OPN). Bezpośredni efekt OPN, regulujący różnicowanie Th17 wynika z połączenia OPN z jej receptorami na komórkach T. Kalcytriol, za pośrednictwem szlaku genomowego, reguluje ekspresję OPN. Mimo to rola OPN w zależnym od wieku wpływie kalcytriolu i takalcytolu na rozwój limfocytów Th17 u myszy obarczonych rakiem gruczołu sutkowego nie została do tej pory dokładnie wyjaśniona.

Celem niniejszej rozprawy doktorskiej była ocena wpływu kalcytriolu i takalcytolu, na populację komórek Th17 oraz udział receptorów dla OPN w procesie różnicowania tych komórek u myszy obarczonych rakiem gruczołu sutkowego 4T1 i 67NR. Dodatkowo postanowiono określić znaczenie statusu menopauzalnego w tych procesach, włączając do eksperymentu przed- i pomenopauzalne modele mysie.

Zidentyfikowano swoiste dla OPN receptory - CD44, CD51 i CD29 jako najbardziej modulowane po zastosowaniu kalcytriolu i takalcytolu u myszy obarczonych rakiem 4T1 i 67NR. Blokowanie CD44 i CD51 prowadziło do stymulacji różnicowania limfocytów Th17 izolowanych od myszy z przedmenopauzalnego modelu 4T1, traktowanych kalcytriolem i takalcytolem. Przeciwny efekt zaobserwowano po zablokowaniu CD29. W tym samym modelu zaobserwowano również słabsze różnicowanie Th17 po zablokowaniu CD51 w komórkach z grupy kontrolnej względem komórek nieblokowanych. Odwrotny efekt obserwowany był przy zablokowaniu CD29. W przedmenopauzalnym modelu 4T1 wykazano, że takalcytol nasilał przerzutowanie oraz zwiększał odsetek limfocytów Th17 w płucach. W mysim modelu

pomenopauzalnym, kalcytriol i takalcytol zmniejszały odsetek komórek Treg w węzłach chłonnych i krwi obwodowej oraz tworzenie przerzutów do wątroby i płuc, z kolei sam kalcytriol zwiększał udział limfocytów Th17 w guzie. W przedmenopauzalnym modelu raka 67NR kalcytriol i takalcytol zwiększały angiogenezę guza, co więcej takalcytol stymulował również geny kluczowe w procesie różnicowania komórek Th17. W modelu pomenopauzalnym działanie takalcytolu spowodowało obniżenie angiogenezy guza oraz populacji Th17.

Podsumowując, kalcytriol i takalcytol mogą wywierać u myszy zarówno efekt pro- jak i przeciwnowotworowy, który koreluje z obecnością komórek układu odpornościowego (Th17 lub Treg). Powyższe wyniki pokazują, że receptory CD51, CD29 i CD44 są kluczowymi, zaangażowanymi w zależne od traktowania kalcytriolem lub takalcytolem różnicowanie limfocytów Th17.