

Agata Pawlik

„Wpływ kalcytriolu oraz jego analogów na proces zapalny towarzyszący rozwojowi mysiego raka gruczołu sutkowego”

Głównym celem pracy było zbadanie wpływu kalcytriolu oraz jego analogów (PRI-2191, PRI-2205) na wzrost i przerzutowanie mysiego raka gruczołu sutkowego 4T1, poprzez pośredni wpływ na układ immunologiczny organizmu gospodarza w modelu myszy młodych oraz w mysim modelu postmenopauzalnym.

Przeprowadzone badania *in vivo* ujawniły, że zastosowane pochodne witaminy D nie wpływają na wzrost guza pierwotnego 4T1, jednak stymulują przerzutowanie do płuc mysiego raka gruczołu sutkowego u myszy młodych. Ponadto uzyskane wyniki świadczą o działaniu immunosupresyjnym kalcytriolu i jego analogów, dowodem czego, głównie w modelu myszy młodych, obserwowano wzrost odsetka komórek Treg oraz poziomu TGF- β w śledzionach, a także IL-10 w tkance nowotworowej. W odpowiedzi na kalcytriol i/lub jego analogi dochodzi także do zaburzenia równowagi produkcji cytokin Th1/Th2 w śledzionach oraz przewagi profilu odpowiedzi zapalnej typu Th2. Co więcej, podwyższona ekspresja genu *Spp1* kodującego OPN, pozytywnie koreluje z aktywnością limfocytów Th17 w węzłach chłonnych młodych osobników. Indukowane komórki iTh17 pochodzące ze śledzion myszy młodych, traktowanych w trakcie eksperymentu kalcytriolem i jego analogami, ulegają stymulacji, równocześnie obserwuje się wzrost ekspresji receptora VDR. W konsekwencji prowadzi to do zwiększenia potencjału proprzerzutowego komórek 4T1 u młodych osobników. W modelu postmenopauzalnym nie obserwowano podobnego efektu związków, co może świadczyć o tym, że wiek organizmu wpływa na specyfikę przebiegu reakcji zapalnej w stanach patologicznych, a związane z wiekiem odmienne funkcjonowanie układu odpornościowego wpływa na kształtowanie mikrośrodowiska nowotworowego.

W świetle uzyskanych wyników, niezbędne są dalsze badania w celu dokładnego poznania immunomodulującego mechanizmu działania kalcytriolu, zależnego od wieku i statusu hormonalnego, a także określenia bezpieczeństwa jego zastosowania w terapii inwazyjnych nowotworów piersi.