

Pacjenci dotknięci przerzutową chorobą nowotworową mają ogólnie złe rokowanie. Podczas wieloetapowego procesu przerzutowania, komórki nowotworowe muszą unikać ataku układu odpornościowego. Jednak rozwijający się proces zapalny towarzyszący nowotworowi, powszechnie uznawany jest za sprzyjający rozwojowi nowotworu pierwotnego i jego przerzutowaniu. Interleukina 17 (IL-17), wytwarzana głównie przez komórki Th17, jest niekorzystnym czynnikiem prognostycznym, gdy jej poziom wzrasta u pacjentek z rakiem piersi. Ta prozapalna cytokina promuje między innymi proliferację i chemooporność komórek raka piersi. Nasze wstępne dane dotyczące wpływu aktywnej postaci witaminy D3 (kalcytriolu) i jej metabolitu takalcytolu (PRI-2191) na komórki Th17 podczas progresji mysiego raka piersi 4T1, wykazały zwiększoną liczbę tych komórek w śledzionie młodych myszy, u których zaobserwowano pro-przerzutowe i pro-angiogenne działanie kalcytriolu i jego analogu. Z drugiej strony u starych myszy z usuniętymi jajnikami (OVX; jako model postmenopauzalny) przejściowemu efektowi anti-przerzutowemu tych związków towarzyszyło zmniejszenie wydzielania IL-17 przez komórki Th17. Ostatni efekt (hamowanie prozapalnych komórek Th17 w wyniku leczenia kalcytriolem) opisali inni badacze u młodych myszy z eksperymentalnym autoimmunologicznym zapaleniem mózgu i rdzenia (EAE). Proces różnicowania komórek Th17 jest stymulowany przez osteopontynę (OPN). W naszych modelach badawczych kalcytriol i jego analogi regulują wydzielanie OPN w sposób zależny od wieku: u młodych myszy z nowotworem 4T1 poziom OPN znacznie się zwiększa, podczas gdy u starszych myszy OVX - zmniejsza się.

Dlatego zakładamy, że stymulacja komórek Th17 (młode myszy) lub hamowanie (stare myszy OVX) pod wpływem pochodnych witaminy D u myszy obciążonych nowotworem, może zależeć od interakcji VDR (receptor dla witaminy D) z *Spp1* (gen kodujący OPN) i dalszego wpływu OPN przez jej receptory na komórki Th17 w sposób zależny od wieku.

Dwa główne tematy naszych badań skupią się więc na zbadaniu zależnego od wieku wpływu podawania kalcytriolu i takalcytolu na ekspresję receptorów OPN i komórki Th17/Treg we wczesnym i późnym stadium progresji nowotworu. Analizy przeprowadzone z wykorzystaniem nowotworów o różnej zdolności do tworzenia przerzutów dadzą odpowiedź na temat udziału komórek Th17/Treg w uprzednio obserwowanym pro- lub przeciw-przerzutowym działaniu pochodnych witaminy D (VDCs; kalcytriol i takalcitol) w zależności od wieku organizmu obciążonego nowotworem. Ponadto przeanalizujemy, jak bardzo działanie VDCs różni się między modelami siostrzanymi nowotworów o różnej zdolności do tworzenia przerzutów (4T1 – przerzuty odległe, 168FARN – przerzuty do węzłów chłonnych, 67NR - nieprzerzutujący), a także między dwoma różnymi przerzutującymi liniami komórkowymi (4T1 i E0771). Przeanalizujemy również zależny od wieku wpływ OPN na różnicowanie komórek Th17 pod wpływem kalcytriolu lub takalcytolu przy użyciu modeli myszy knock-out (*Vdr*^{-/-} i *Spp1*^{-/-}). Eksperymenty te odpowiedzą na pytanie dotyczące wpływu czynników pochodzących od komórek nowotworowych na proces różnicowania komórek Th17 po leczeniu VDCs i mogą wskazać, jak ważny jest wpływ witaminy D bezpośrednio na komórki Th17 i na ile za pośrednictwem komórek dendrytycznych.

W świetle rosnącej liczby badań sugerujących z jednej strony korzyści lub brak efektu lub z drugiej strony wręcz szkody wynikające ze stosowania witaminy D lub jej pochodnych u chorych na raka piersi oraz ze względu na rosnące stosowanie suplementów diety zawierających witaminę D, ważne będzie przeprowadzenie badań analizujących wpływ kalcytriolu i jednego z jego metabolitów, takalcytolu, nie tylko w jednym wybranym modelu nowotworu, ale przy użyciu zestawu linii komórkowych o różnej charakterystyce pod kątem przerzutowania, przeszczepionych myszom immunokompetentnym. Ponadto planowane badania poszerzą wiedzę na temat roli OPN w obserwowanych niekorzystnych działaniach kalcytriolu i takalcytolu podczas leczenia raka piersi.