

mgr Ewa Podgórska

Streszczenie rozprawy doktorskiej

**„Wybrane aspekty działania witaminy D3 jako czynnika wspomagającego leczenie czerniaków”**

Witamina D3 jest nie tylko niezbędna dla gospodarki wapniowo fosforanowej. Ma również wpływ na proliferację i różnicowanie komórek prawidłowych jak i nowotworowych. Mechanizm działania witaminy D3 nie jest do końca poznany, ale wiadomo, że za wpływ pochodnych witaminy D3 odpowiedzialny jest jeden z rodziny receptorów jądrowych. Jest to receptor witaminy D3. Jego ekspresję odkryto w wielu prawidłowych tkankach, ale i również w komórkach nowotworów, tj. rak piersi, czerniak skóry. Potwierdzono, że biologicznie aktywna witamina D3 oraz jej pochodne mają antynowotworowy wpływ na komórki ludzkiego czerniaka skóry. Potwierdzono również korelację pomiędzy ekspresją receptora witaminy D a upigmentowaniem i stadium zaawansowania czerniaka. Jak dotąd nie było opublikowanych badań na temat wpływu witaminy D3 i jej pochodnych na nowotwór czerniaka błony naczyniowej oka.

W tej pracy badałam biologicznie aktywną witaminę D3 i jej pochodne jako adiuwant w terapii czerniaka błony naczyniowej, w tym terapii protonowej.

W tym celu sprawdzono biologicznie aktywną witaminę D3 oraz jej metabolit jako czynniki zwiększające radioczułość ludzkiego (SKMel-188) oraz chemicznego czerniaka skóry (BHM Ma, BHM Ab). Wybrane linie komórkowe były inkubowane z różnymi stężeniami 1,25(OH)2D3 oraz 25(OH)D3 (w stężeniu 0, 10<sup>-8</sup> oraz 10<sup>-7</sup>M) na 24 godziny przed napromienianiem (0, 1, 3 i 5 Gy). Po napromienieniu komórki wysiewano w czystym medium hodowlanym i liczone przez 4 kolejne dni. Sprawdzono również ekspresję receptora witaminy D w pobranych tkankach od pacjentów z czerniakiem błony naczyniowej. Tkanki zostały wybarwione metodami immunohistopatologicznymi w Zakładzie Patologii nowotworów i Patomorfologii Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Bydgoszczy. Kolejnym krokiem było wyciszenie receptora witaminy D w komórkach ludzkiego czerniaka skóry (WM164) metodą CRISP. Przeprowadzono badania na linii z wyciszoną ekspresją oraz kontrolą sprawdzającą wpływ na proliferację, migrację, zdolność do tworzenia kolonii oraz sferoidów. Ostatnim krokiem było sprawdzenie wpływu związków witaminy D3 (1,25(OH)2D3, 25(OH)D3, 1,20(OH)2D3 oraz 20(OH)D3) na wybrane linie ludzkiego czerniaka błony naczyniowej (Mel270 i 92.1). Również przeanalizowano wpływ na proliferację i zdolność do tworzenia kolonii oraz sferoidów.

Otrzymane wyniki sugerują, że biologicznie aktywna witamina D3 oraz jej metabolit mogą zwiększać radioczułość komórek czerniaka skóry w zależności od podanego stężenia oraz dawki promieniowania. Czerniak błony naczyniowej jest zdolny do ekspresji receptora witaminy D. Ekspresja ta jest odwrotnie proporcjonalna do upigmentowania nowotworu. Co potwierdza również wyniki otrzymane po wyciszeniu ekspresji VDR, w komórkach ludzkiego czerniaka skóry. Linia stała się bardziej agresywna. Zwiększone było tempo proliferacji, migracja oraz zdolność tworzenia kolonii. Niestety wyniki nie sugerują jednoznacznie, że kalcytriol i jego pochodne mogą zostać wykorzystane w terapii czerniaka błony naczyniowej oka.

10-06-2019

Ewa Podgórska