

Niski poziom witaminy D jest uważany za czynnik sprzyjający rozwojowi raka piersi i ma znaczenie prognostyczne. Ponadto, niedobór witaminy D pogłębia się po terapiach stosowanych w tym typie nowotworu. Stwierdzono, że suplementacja witaminą D podczas leczenia raka piersi opóźnia nawrót choroby, przedłużając przeżycie pacjentów. W naszych ostatnich badaniach oceniliśmy wpływ kalcytriolu (aktywnego metabolitu witaminy D₃) i jego analogów, na wzrost i przerzutowanie mysiego raka gruczołu sutkowego 4T1 w modelu przed-menopauzalnym (młode, dojrzałe myszy 6-8 tygodniowe, rozpoczęcia podawania kalcytriolu i jego analogów: 7 dni po wszczepieniu komórek). Zaskakująco, badane związki nasiliły przerzutowanie do płuc bez wpływu na wzrost guza pierwotnego. Ponadto, stwierdziliśmy, że kalcytriol lub jego analogi nie wpływają na proliferację komórek nowotworowych 4T1 *in vitro*. Dalsze analizy wykazały zwiększoną ekspresję różnych czynników nasilających przerzutowanie nowotworów w guzach i osoczu myszy pod wpływem analogów witaminy D. Kalcytriol zwiększył także gromadzenie się kolagenu w płucach, a także w tkance nowotworowej we wcześniejszych etapach progresji guza, co jest niekorzystnym z punktu widzenia rozwoju przerzutów. Z drugiej strony, obserwowaliśmy aktywność przeciwp przerzutową kalcytriolu w tym samym modelu 4T1, ale przeszczepionym myszom post-menopauzalnym (myszy z usuniętymi jajnikami, 60-tygodniowe, rozpoczęcie podawania związków j.w.). Inni autorzy wykazali zaś efekt przeciwp przerzutowy kalcytriolu, gdy komórki 4T1 wszczepili po rozpoczęciu jego podawania. Dlatego też stwierdziliśmy, że kalcytriol i jego analogi wpływają na potencjał przerzutowy komórek mysiego raka gruczołu sutkowego 4T1 poprzez wpływ na komórki gospodarza (takie jak fibroblasty czy makrofagi), a kierunek tego wpływu zależy od stanu hormonalnego organizmu i od czasu rozpoczęcia podawania kalcytriolu. Ponieważ receptor witaminy D (VDR) jest wykrywany w prawie wszystkich komórkach organizmu i opisano działanie immunosupresyjne witaminy D, celem tego projektu jest zbadanie wpływu witaminy D₃ na makrofagi i fibroblasty towarzyszące nowotworowi u myszy obciążonych nowotworem i pacjentek (przed menopauzą) z rakiem piersi oraz korelacja charakterystycznych cech komórek nowotworowych z pro- lub przeciwp nowotworową polaryzacją komórek podścieliska guza pod wpływem witaminy D.

Aby wyjaśnić zaangażowanie komórek towarzyszących nowotworom w tej pro-przerzutowej aktywności witaminy D₃, planujemy użyć myszy młode (model przed-menopauzalny) obciążone przerzutującymi nowotworami gruczołu sutkowego 4T1 i E0771.LBM, ponieważ kalcytriol nie ma wpływu na proliferację *in vitro* obu linii komórkowych oraz nieprzerzutującymi 67NR – ta linia komórkowa (4T1 i 67NR pochodzą z tego samego guza myszy BALB/c) jest wrażliwa na analogi witaminy D *in vitro*. Wśród komórek mikrośrodowiska guza chcielibyśmy skoncentrować się na fibroblastach (ang. CAF) i makrofagach związanym z nowotworami (ang. TAM) izolowanych z przerzutujących i nieprzerzutujących guzów gruczołu sutkowego rosnących u myszy narażonych na normalny (1000 j.m), niski (100 j.m.) i wysoki (5000 j.m.) poziom w diecie cholekalcyferolu (witamina D₃; prawidłowy, kontrolny poziom w paszy dla myszy to 1000 j.m.). Dodatkowo, aby ocenić w jaki sposób na efekt działania kalcytriolu wpływa wyjściowy poziom witaminy D w organizmie, myszy karmione paszą o normalnej i niskiej zawartości witaminy D od dnia 7 po wszczepieniu nowotworu, otrzymywały będą kalcytriol w formie iniekcji. Ponadto planujemy analizować fenotyp i profile ekspresji cytokin CAF i TAM wyizolowanych z guzów pacjentów z rakiem piersi przerzutującym i nie przerzutującym do odległych narządów oraz ich profil aktywacji w wyniku inkubacji z kalcytriolem *ex vivo*.

Pomimo wielu lat badań nad możliwością stosowania kalcytriolu lub jego analogów w leczeniu przeciwnowotworowym, badania kliniczne zazwyczaj nie dostarczają oczekiwanych wyników. Z drugiej strony, powszechnie zaleca się uzupełnianie witaminy D. Jak dotąd nie ma dokładnej definicji czynników molekularnych, które determinują wrażliwość nowotworów na kalcytriol, a sama ekspresja VDR nie wystarcza do zdefiniowania wrażliwych lub nie wrażliwych nowotworów. Chociaż przeprowadzono wiele badań w celu wyjaśnienia mechanizmów molekularnych, które leżą u podstawy efektów witaminy D₃ w komórkach nabłonkowych raka piersi, jest tylko kilka badań dotyczących skutków jej działania w komórkach podścieliskowych guza. Nasze badania pomogą zrozumieć wpływ witaminy D na makrofagi i fibroblasty zlokalizowane w nowotworach o różnej charakterystyce. Przybliżą nas także do pełnego zrozumienia wpływu witaminy D na tak skomplikowaną tkankę, jaką jest tkanka nowotworowa.