

## Wpływ witaminy D<sub>3</sub> na fibroblasty towarzyszące nowotworom gruczołu sutkowego

Witamina D<sub>3</sub> odgrywa istotną rolę w regulacji funkcji komórek nowotworowych w procesach wzrostu, progresji i przerzutowania raka gruczołu sutkowego. Ma ona również duże znaczenie w modulacji aktywności fibroblastów towarzyszących procesom włóknienia. Mimo to rola witaminy D<sub>3</sub> w modulacji funkcji fibroblastów towarzyszących nowotworom (CAFs) gruczołu sutkowego nie została do tej pory dokładnie wyjaśniona.

Celem niniejszej rozprawy doktorskiej było scharakteryzowanie wpływu witaminy D<sub>3</sub> na fibroblasty towarzyszące nowotworom gruczołu sutkowego. Aby zrealizować ten cel, wykorzystano: 1) myszy zdrowe oraz obarczone dobrze scharakteryzowanymi komórkami mysich raków gruczołu sutkowego (4T1, 67NR, E0771), karmione dietą o zróżnicowanej zawartości witaminy D<sub>3</sub> i otrzymujące doustnie kalcytriol oraz 2) CAFs stymulowane kalcytriolem wyizolowane z tkanek guzów pacjentek o zróżnicowanym poziomie 25(OH)D<sub>3</sub> w osoczu.

Karmienie myszy obarczonych guzami 4T1 dietą bogatą w witaminę D<sub>3</sub>, czego rezultatem był wysoki poziom metabolitów witaminy D<sub>3</sub> w osoczu, prowadziło do rozwoju fibroblastów płuc (NFs) o cechach świadczących o ich obniżonej aktywacji (niskie poziomy αSMA, PDGFRβ i TNC) w miejscu przerzutowania raka gruczołu sutkowego. Z kolei deficyt witaminy D<sub>3</sub> wraz z podawaniem kalcytriolu myszom obarczonym 4T1 zwiększał aktywację NFs w miejscu przerzutowania (wzrost poziomu αSMA, PDPN i TNC). Z drugiej strony, zarówno wysoki poziom metabolitów witaminy D<sub>3</sub> w osoczu, jak i podawanie kalcytriolu myszom, u których rozwinął się rak gruczołu sutkowego E0771 skutkowało rozwojem CAFs o tym samym fenotypie (PDPN<sup>+</sup>, TNC<sup>+</sup>). Zwiększony poziom PDPN i TNC świadczył o zwiększonej aktywacji i właściwościach pronowotworowych – promocji immunosupresji i procesów zaangażowanych w przerzutowanie. W przypadku CAFs pochodzących od pacjentek z deficytem witaminy D<sub>3</sub> stymulacja *ex vivo* kalcytriolem wywarła przeważający efekt przeciwnowotworowy, zarówno w kontekście fenotypu CAFs świadczącego o ich zaangażowaniu w promowanie stanu immunosupresji, jak i promocji przerzutowania (obniżenie poziomu CCL2, TNC, IDO1 i MMPs). Podobny efekt zaobserwowano również poprzez obniżenie poziomu OPN i ZEB1 w komórkach potrójnie ujemnego raka gruczołu sutkowego MDA-MB-231 stymulowanych medium z CAFs inkubowanych z kalcytriolem.

Dieta bogata w witaminę D<sub>3</sub>, traktowanie/stymulacja kalcytriolem *in vivo* lub *ex vivo* mogą wywierać zarówno przeciw-, jak i pronowotworowe działanie w kontekście CAFs. Biorąc pod uwagę ten niejednoznaczny wpływ witaminy D<sub>3</sub> i kalcytriolu, niezbędne są dalsze badania, które pozwolą jednoznacznie rozstrzygnąć zasadność suplementacji witaminą D<sub>3</sub> w różnych podtypach raka gruczołu sutkowego.