

Tytuł: Regulacja mikrośrodowiska guza przez kalcytriol i jego analogi w procesie przerzutowania mysiego raka gruczołu sutkowego

Głównym celem niniejszej pracy było określenie roli kalcytriolu oraz jego analogów PRI-2191 i PRI-2205 w regulacji mikrośrodowiska guza nowotworowego w procesie przerzutowania mysiego raka gruczołu sutkowego 4T1.

W badaniach *in vivo* wykazano, że kalcytriol i jego analogi nasilały proces przerzutowania mysiego raka sutka 4T1, nie wpływały natomiast na wzrost guza pierwotnego w tym modelu. Dowiedziono, że nasilonemu przerzutowaniu towarzyszył wzrost poziomu OPN w tkance nowotworowej i płucnej oraz wzrost poziomu TGF- β w osoczu i tkance płucnej. Zmiany te korelowały ze wzrostem stężenia 17 β -estradiolu w osoczu w początkowym etapie wzrostu guza oraz spadkiem ekspresji receptora dla witaminy D (VDR) w tkance nowotworowej w końcowej fazie eksperymentu. W guzach myszy traktowanych badanymi związkami odnotowano również zwiększenie poziomu chemokiny CCL2, IL-10 oraz Arg1, a także spadek stężenia iNOS, co wskazuje na indukcję stanu immunosupresji mikrośrodowiska nowotworowego oraz stymulację pronowotworowego fenotypu obecnych w nim komórek, takich jak CAFs oraz TAMs. Co więcej, wykazano także, iż znormalizowane naczynia krwionośne w obrębie guza, wraz z aktywowanym śródbłonkiem stymulowanym przez OPN, TGF- β oraz 17 β -estradiol istotnie przyczyniały się do nasilonego przerzutowania komórek nowotworowych w grupach otrzymujących badane związki.

W badaniach *in vitro* odnotowano natomiast, że komórki 4T1, w przeciwieństwie do komórek 67NR, nie były wrażliwe na antyproliferacyjne działanie kalcytriolu i jego analogów, pomimo wyższej niż w komórkach 67NR ekspresji receptora VDR. Co więcej, w komórkach linii 67NR badane związki zwiększały poziom enzymów CYP24A1 i CYP27B1, receptora retinoidowego alfa (RXR α), N-kadheryn, receptora estrogenowego alfa (ER α) oraz β -kateniny. Dowiedziono również, że kalcytriol i jego analogi zwiększały sekrecję OPN do supernatantu wyłącznie w hodowlach 67NR, stymulowały także mysie fibroblasty BALB/3T3 do produkcji OPN oraz mysie makrofagi RAW 264.7 do produkcji chemokiny CCL2.

Podsumowując, kalcytriol i jego analogi wzmacniały proprzerzutowy potencjał komórek 4T1 na drodze modyfikacji mikrośrodowiska nowotworowego, stąd też należy rozważyć zasadność suplementacji witaminą D₃ w zaawansowanym stadium inwazyjnego raka piersi.