

## ***Charakterystyka makrofagów towarzyszących rakom gruczołu sutkowego w kontekście wpływu witaminy D na mikrośrodowisko guza***

### **STRESZCZENIE**

Głównym celem niniejszej pracy była charakterystyka makrofagów towarzyszących przerzutującym i nieprzerzutującym rakom gruczołu sutkowego (TAMs; ang. *tumor-associated macrophages*) w kontekście wpływu witaminy D<sub>3</sub> oraz jej biologicznie aktywnej formy – kalcytriolu – na ich pro- lub przeciwnowotworową polaryzację.

W badaniach *in vivo* wykazano, że zarówno podawanie karmy suplementowanej witaminą D<sub>3</sub>, jak i traktowanie myszy kalcytriolem niezależnie od podawanej karmy wzmagało potencjał przerzutowy komórek 4T1, czego nie obserwowano w przypadku komórek 67NR oraz E0771. Wykazano także, że u zwierząt o zwiększonej liczbie przerzutów do płuc oraz kości obserwuje się pogłębienie pronowotworowego fenotypu TAMs – M2 (MHCII<sup>low</sup>CD44<sup>high</sup>), przy jednoczesnym prozapalnym profilu ekspresji genów (podwyższona ekspresja *Il23a* oraz obniżona ekspresja *Il10*), czemu towarzyszył wzrost poziomu osteopontyny w tkance guza. Dodatkowo obserwowano, iż makrofagi pochodzące ze szpiku myszy karmionych karmą z deficytem witaminy D<sub>3</sub> i traktowanych kalcytriolem, w warunkach *ex vivo*, wykazywały wyższą wrażliwość na czynniki indukujące stan zapalny wydzielane przez stymulowane kalcytriolem komórki 4T1. Ponadto, wzrost poziomu CD44 (receptora dla osteopontyny) obserwowano także w TAMs izolowanych z tkanek pooperacyjnych pacjentek w zaawansowanym miejscowo stadium raka gruczołu sutkowego. W grupie pacjentek wykazujących prawidłowy poziom 25(OH)D<sub>3</sub> w osoczu wykazano tendencję do obniżenia poziomu CD44 na powierzchni TAMs. Wykazano również, że kalcytriol modulował makrofagi różnicowane z monocytów krwi obwodowej pacjentek obniżając poziom cząsteczek charakterystycznych dla klasy makrofagów M1, jak i M2 w zależności od poziomu 25(OH)D<sub>3</sub> w osoczu, statusu menopauzalnego pacjentek oraz stadium zaawansowania choroby. Ponadto, w grupie pacjentek przed menopauzą z prawidłowym poziomem 25(OH)D<sub>3</sub> w osoczu, obserwowano zwiększoną zdolność tych komórek do polaryzacji w kierunku M1 przy jednoczesnym obniżeniu ich zdolności do polaryzacji w kierunku M2c.

Podsumowując, odpowiedź makrofagów na stymulację poszczególnymi czynnikami ukierunkowującymi ich polaryzację zależna jest od statusu witaminy D organizmu, z którego pochodzą. Jednakże ostateczne ukierunkowanie makrofagów wydaje się zależeć głównie od indywidualnych cech komórek nowotworowych oraz ich odpowiedzi na kalcytriol, ponieważ to komórki nowotworowe i wydzielane przez nie czynniki przeważają w mikrośrodowisku nowotworów wpływając na jego skład i funkcjonowanie.