

Hematopoeza jest to proces wytwarzania i dojrzewania komórek krwi. Wszystkie zaburzenia w prawidłowym procesie hematopoezy prowadzą do powstawania nowotworów układu krwiotwórczego i chłonnego, w tym do rozwoju białaczek i chłoniaków. Cechą charakterystyczną tych chorób jest zablokowanie rozwoju i różnicowania komórek krwi do form dojrzałych i w pełni funkcjonalnych. Szacuje się, że rocznie w Polsce na białaczki i chłoniaki zapada około 6 tys. osób. U dorosłych choroba ta stanowi ok. 5%, natomiast u dzieci ok. 50% spośród wszystkich nowotworów złośliwych. Choroby te są trudne do leczenia, w większości przypadków są nieuleczalne, dlatego cały czas trwają badania nad szczegółowym poznaniem molekularnych mechanizmów odpowiedzialnych za ich rozwój. Od dawna wiadomo, że stosowana chemioterapia jest toksyczna wobec prawidłowych komórek organizmu, dlatego zaczęto poszukiwać substancji, które oprócz działania hamującego wzrost nowotworów, byłyby zdolne do odblokowania procesu różnicowania. Największy przełom w poszukiwaniu substancji o takim charakterze nastąpił w latach 80. dwudziestego wieku. Pojawiły się wtedy prace, w których przy użyciu kwasu retinowego (ATRA) udało się zróżnicować komórki ostrej białaczki promielocytarnej do granulocytów. W trakcie badań nad tego rodzaju substancjami odkryto, że podobne działanie wykazuje witamina D₃ (kalcytriol). Przy jej użyciu udało się zróżnicować mysie komórki białaczki szpikowej do makrofagów, a następnie komórki ludzkiej białaczki promielocytarnej do dojrzałych granulocytów. Rosnące zainteresowanie kalcytriolem, doprowadziło do odkrycia jego przeciwnowotworowego działania. Okazało się jednak, że podawanie witaminy D₃ w dawkach, które powodowałyby efekt terapeutyczny, prowadzi do zaburzenia gospodarki wapniowej, a w konsekwencji do hiperkalcemii i zwapnienia tkanek miękkich. Dlatego zaczęto syntetyzować analogi kalcytriolu, które wykazują działanie przeciwnowotworowe, nie powodując toksyczności. Jednym z takich analogów jest takalcytol inaczej PRI-2191, który stosowany jest jako lek w chorobach hiperproliferacyjnych, takich jak łuszczyca. Działanie kalcytriolu jest możliwe poprzez obecność w komórkach receptora dla witaminy D (vitamin D receptor- VDR). Badania naukowe potwierdzają, że wysoka ekspresja receptora dla witaminy D w komórkach nowotworowych, jest korzystna rokowniczo i obniża ryzyko zgonu. Oprócz receptora VDR, kluczową rolę odgrywa enzym CYP24 odpowiedzialny za aktywność biologiczną kalcytriolu w komórce. Jednak, nie został poznany dokładny mechanizm działania witaminy D₃ na proces różnicowania komórek. Coraz więcej badań potwierdza, że za niepowodzenie stosowanych terapii leczniczych, mogą być odpowiedzialne małe struktury zwane mikroRNA (miRNA). Człeczki miRNA posiadają zdolność blokowania wielu wewnętrznych czeczek takich jak receptor dla witaminy D i CYP24. Przypuszcza się, że różnice w działaniu kalcytriolu mogą wynikać ze zmian wewnątrzkomórkowego stężenia kalcytriolu i receptora witaminy D oraz CYP24, które blokowane są przez miRNA. Zaburzenia w ekspresji czeczek miRNA wiążą się z powstawaniem różnych typów nowotworów, dlatego stanowi one mogą być bardzo ważnym celem w strategii leczenia nowotworów. Wyjaśnienie roli czeczek miRNA w aktywności kalcytriolu w procesie różnicowania może stanowić ogromny wkład w poznanie mechanizmu różnicowania komórek pod wpływem witaminy D₃, a także umożliwi wprowadzenie bardziej skutecznych sposobów leczenia.