

W okresie zimowym wzrasta zainteresowanie witaminą D<sub>3</sub> oraz jej suplementacją. Koncerny farmaceutyczne prześcigają się w wytwarzaniu nowych preparatów witamonopodobnych, czego odzwierciedleniem jest coraz większa ilość reklam, informująca o dobroczynnym działaniu tego związku. Reklamy te nie informują jednak, że to nie witamina D<sub>3</sub>, a jej najbardziej aktywny metabolit – kalcytriol – pełni wszystkie opisane funkcje. Początkowo przypisywano mu wyłącznie utrzymywanie prawidłowej struktury kości poprzez wchłanianie wapnia w jelicie cienkim, jednak z biegiem czasu, dokładniejsze badania wskazały na rolę kalcytriolu w procesach indukujących różnicowanie komórek. Wpływa on na prawidłowe funkcjonowanie: układu immunologicznego poprzez przeciwdziałanie nadmiernej ekspresji cytokinin prozapalnych, układu nerwowego wpływając na regulację procesów poznawczych oraz zdolności do przyswajania nowych faktów, a także hamuje namnażanie komórek nowotworowych poprzez wykazywanie właściwości antyproliferacyjnych. Wszystkie opisane interakcje z naszym organizmem mediowane są poprzez receptor VDR. Wydawać by się mogło, że kalcytriol jest uniwersalnym lekiem na wszelkie schorzenia i dręczące nas choroby cywilizacyjne. Niestety, potencjalne zastosowanie kalcytriolu w leczeniu takich chorób jak łuszczyca, krzywica czy choroby nowotworowe, gdzie korzystne działanie terapeutyczne można uzyskać przy zastosowaniu wysokiego stężenia tego związku, wiąże się z występowaniem niekorzystnych stężeń wapniowych prowadzących do hiperkalcemii, hiperkalciurii czy powstawania zwapnień w narządach miękkich. Z tego powodu poszukiwanie syntetycznych analogów o ograniczonej aktywności wapniowej jest wysoce uzasadnione. Liczne badania prowadzone pod kątem przydatności nowych analogów kalcytriolu w leczeniu chorych na niektóre choroby nowotworowe objęły m.in. kojarzenie ich z lekami o działaniu cytostatycznym. Obecnie wciąż jednak brakuje takich pochodnych kalcytriolowych, które działałyby selektywnie na komórki zmienione chorobowo.

Celem mojej pracy doktorskiej jest otrzymanie i zbadanie aktywności biologicznej nowej klasy 2-metylenowych analogów 19-norkalcytriolu charakteryzujących się zmodyfikowanym łańcuchem bocznym. Modyfikacje te dotyczą znacznego (w porównaniu z naturalnym hormonem) wydłużenia łańcucha bocznego, którego część znajdzie się poza domeną wiążącą receptora. Umożliwi to wykorzystanie uzyskanych pochodnych, jako nośników leków cytostatycznych do komórek i tkanek wykazujących nadekspresję witaminowego receptora, poprzez wprowadzenie ugrupowań zdolnych do ich kompleksowania. Ponadto, podjęte zostaną próby zbadania mechanizmów oddziaływania na komórki zmienione chorobowo poprzez zastosowanie znaczników fluorescencyjnych.