

Aoife Corcoran

1,25D jest hormonem sterydowym biorącym udział w regulacji wielu procesów biologicznych, takich jak kontrola homeostazy wapniowo-fosforanowej. Oprócz działania klasycznego, 1,25D₃ wykazuje także działanie przeciwnowotworowe, m.in. poprzez indukcję różnicowania komórek AML. Dzięki takim właściwościom, istnieje możliwość zastosowania 1,25D₃ w terapii nowotworów. Niemniej jednak stężenia ponadfizjologiczne, w których 1,25D₃ wykazuje aktywność biologiczną, skutkują szeregiem toksycznych efektów ubocznych, takich jak hiperkalcemia. Dlatego zsyntetyzowano analogi 1,25D o zwiększonej aktywności biologicznej oraz o obniżonej aktywności wapniowej. Badania wykazały, że 1,25D₂ jest mniej toksyczna niż 1,25D₃, co doprowadziło do syntezy wielu analogów tego związku. Wydaje się, że subtelne zmiany wprowadzone do struktury 1,25D mogą prowadzić do osiągnięcia pożądanego efektu biologicznego. Przez wiele lat skupiano się na wprowadzaniu pojedynczych modyfikacji (ang. single point modified, SPM) w strukturze analogów 1,25D, obecnie postuluje się modyfikowanie struktury analogów w dwóch oddzielnych pozycjach (ang. double point modified, DPM).

W ramach niniejszej pracy doktorskiej zbadano aktywność biologiczną trzech różnych grup analogów 1,25D₂. Pierwszą grupę stanowiły geometryczne izomery (PRI-1916 i PRI-1917), wcześniej przebadanych analogów PRI-1906 i PRI-1907. Analogi te sprawdzono pod względem znaczenia pozycji ich łańcucha bocznego. Wykazano, że zmiana orientacji łańcucha bocznego prowadzi do zmiany aktywności biologicznej danego analogu. Geometryczny izomer analogu PRI-1907 wykazywał niższą aktywność w porównaniu z izomerem analogu PRI-1906. Drugą grupę stanowiły analogi z modyfikacjami trienu 5E,7E, nienasyconym C22 i 24-epi (PRI-1730, PRI-1731, PRI-1732, PRI-1733, PRI-1734). Wykazano, że modyfikacje te prowadzą do niższego powinowactwa analogów do receptora VDR oraz do obniżenia ich aktywności pro-różnicującej w porównaniu ze związkami wyjściowymi (1,25D₃ oraz 1,25D₂). Co ciekawe, wprowadzenie wszystkich trzech modyfikacji do struktury jednego analogu (PRI-1734) całkowicie likwidowało zdolność tego związku do różnicowania komórek.

Ponadto wykazano, że analog PRI-1974 nie ma aktywności antagonistycznej w stosunku do VDR, ale jego struktura może posłużyć do zaprojektowania nowego analogu o takich właściwościach w przyszłości. Ostatnią grupę badanych związków stanowiły analogi DPM, zbudowane z łańcucha bocznego pochodzącego z PRI-1906 oraz PRI-1907, dodatkowo z wprowadzoną modyfikacją *19-nor* (PRI-5201 i PRI-5202). Badania *in vivo* na myszach wykazały, że analogi te mają obniżoną aktywność wapniową, w porównaniu do 1,25D₃, a ich zdolność do indukcji różnicowania oraz transkrypcji jest zwiększona. Wykazano także, że aktywność biologiczna tych związków nie jest skorelowana z ich powinowactwem do receptora VDR.

W drugiej części rozprawy doktorskiej zbadano mechanizmy epigenetyczne kontrolujące ekspresję receptora VDR. Dodatkowo, komórki niewrażliwe na 1,25D₃ eksponowano na 1,25D₃ wraz z modulatorami epigenetycznymi w celu sprawdzenia wpływu takiej kombinacji na poprawę ich różnicowania. Wykazano, że komórki KG1 eksponowane na inhibitory HDAC wraz z 1,25D₃ różnicują się i jest to skorelowane ze zwiększoną ekspresją receptora VDR.