Witamina D

– sprzymierzeniec w walce z nowotworami

Milena Blachel, Joanna Górka-Dynysiewicz¹, Ewa Żurawska-Płaksej¹, Dagmara Kłopotowska²

¹ Katedra i Zakład Biochemii Farmaceutycznej, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

² Laboratorium Doświadczalnej Terapii Przeciwnowotworowej, Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej Polskiej Akademii Nauk, Wrocław

Adres do korespondencji: Katedra i Zakład Biochemii Farmaceutycznej, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, ul. Borowska 211A, 50-556 Wrocław, e-mail: joanna.gorka-dynysiewicz@umed.wroc.pl

Wstęp

Witamina D należy do grupy związków steroidowych. W przyrodzie obecne są dwie substancje, które ulegając aktywacji metabolicznej wykazują właściwości witaminy D. Są to ergokalciferol – pochodzący głównie z grzybów i drożdży (witamina D₂) oraz cholekalciferol zawarty m.in. w trawie ryb morskich (witamina D₃). Związki te mają różną budowę łańcuchów bocznych przy ugrupowaniach sterolowych oraz każdy z nich posiada własny prekursor. Dla ergokalciferolu jest nim ergosterol, a dla cholekalciferolu 7-dehydrocholesterol. Dla człowieka głównym źródłem witaminy D jest jego skórna endogenna synteza [1, 2].

Główną funkcją witaminy D jest jej wpływ na regulację gospodarki wapniowo-fosforanowej. Na podstawie badań prowadzonych w ostatnich latach, stwierdzono jej znaczący udział w funkcjonowaniu mięśni i nerwów, hamowaniu demencji starczej, w rozwoju cukrzycy, jak również wpływie na choroby autoimmunologiczne czy w prewencji i leczeniu chorób nowotworowych [1–3].

Metabolizm i mechanizm działania witaminy D

Witamina D₃ powstaje z 7-dehydrocholesterolu w skórze pod wpływem promieniowania ultrafioletowego zwłaszcza z zakresu B (290–315 nm). Pośrednim jej produktem jest prowitamina D₃, która pod wpływem temperatury ciała izomeryzuje do nieaktywnego biologicznie cholekalciferolu. W celu aktywacji jest on transportowany ze skóry naczyniami krwionośnymi do wątroby po związaniu z białkami wiążącym witaminę D (ang. *Vitamin*

Vitamin D an ally in the fight against cancer - The main function of vitamin D is to maintain the normal level of calcium and phosphorus in the blood, and its deficiency is usually associated with diseases of the skeletal system. Recent studies provide evidence that links the status of vitamin D and its supplementation with cancer. In laboratory and epidemiological studies it has been shown that the level of vitamin D can have a direct effect on cancer cells influencing their growth and course of treatment. The article analyzes the relationship between vitamin D and cancer, as well as provides current guidelines for its supplementation.

Keywords: vitamin D, anti-cancer effect, supplementation.

© Farm Pol, 2019, 75(8): 457–463

D Binding Protein, DBP). W wątrobie, dzięki hydrolazom, które wchodzi w skład cytochromu P450, cholekalciferol ulega hydroksylacji do 25(OH)D₃. Kolejnym etapem syntezy jest związanie 25(OH)D₃ ponownie z DBP i transport do nerek. W kanalikach proksymalnych nerki z udziałem enzymu 1- α hydroksylazy (CYP27B1) następuje przekształcenie w formę biologicznie aktywną 1 α ,25-dihydroksycholekalciferol (1 α ,25-(OH)₂-D₃ tzw. kalcitriol) [2–7].

Za degradację 1 α ,25-(OH)₂-D₃ i 25-OH-D₃ odpowiada enzym znajdujący się głównie w nerkach – 24-hydroksylaza (CYP24). Powstającymi produktami reakcji są nieaktywne biologicznie 1 α ,24,25-(OH)₂-D₃ oraz 24,25-(OH)₂-D₃, które są usuwane wraz z żółcią i w mniejszych ilościach z moczem [7].

W ludzkim organizmie występują dwa mechanizmy oddziaływania kalcitriolu na komórki docelowe: mechanizm genomowy i pozagenomowy.

W mechanizmie genomowym kalcytriol i jego analogi łączą się z receptorem jądrowym VDR (ang. *Vitamin D Receptor*), powodując m.in. regulację dojrzewania, wzrostu i różnicowania komórek oraz wpływając na homeostazę wapniową. VDR pełni rolę czynnika transkrypcyjnego. Jest zbudowany z konserwatywnej domeny, która wiąże się z DNA, oraz domeny wiążącej ligand, która dzięki modyfikacjom strukturalnym wpływa na zmiany odpowiedzi na witaminę D. Utworzony kompleks receptor-ligand po przyłączeniu do swoistej sekwencji DNA (ang. *Vitamin D Responsive Elements*, VDRE) moduluje transkrypcję wielu genów. Wykryto wiele polimorfizmów genu receptora VDR. W mechanizmie genomowym kalcytriol reguluje ekspresję ponad 200 genów [1–7].

Kalcytriol bezpośrednio moduluje transkrypcję szeregu genów docelowych poprzez oddziaływanie z receptorem witaminy D (VDR). VDR należy do nadrodziny receptorów jądrowych, który po związaniu z ligandem łączy się z elementem odpowiedzi na witaminę D (VDRE) obecnym w miejscu promotorowym genu docelowego, aby pozytywnie lub negatywnie regulować jego ekspresję. VDR do swojego oddziaływania z DNA wymaga dodatkowych czynników jądrowych, a także obecności członka rodziny receptorów retinoidu X (RXR), z którymi tworzy heterodimery [8]. Sekwencję VDRE zidentyfikowano m.in. w promotorze ptasiego genu integryny $\beta 3$, mysiego genu osteopontyny, szczurzego genu calbidyny D-9k czy ludzkiego genu p21 (waf1/cip1) lub ludzkiego genu uPA (ang. *urokinase plasminogen activator*), a także genu ludzkiego hormonu wzrostu, receptora dla insuliny, GADD45, TNF α , CYP24, CYP3A4, lipazy białkowej Cy (PLC γ), TGF β 2, fibronektyny i innych [8, 9].

Odpowiedź na poziomie genomu (ang. *genome response*, GR) jest zauważalna po kilku godzinach lub dniach. Natomiast odpowiedź niegenomowa (ang. *rapid response*, RR) pojawia się już po kilku minutach. Mechanizm pozagenowy zachodzi z udziałem receptorów MARRS (ang. *Membrane Associated Rapid Response Steroid Binding Receptor*). Efekty to m.in. aktywacja proteaz i kinaz komórkowych oraz produkcja prostaglandyn [1–7].

Normy i zalecana suplementacja witaminą D

Odpowiednia suplementacja opiera się na właściwym określeniu terminu „witamina D”. Określa ono dwa związki: ergokalciferol (D2) oraz cholekalciferol (D3). Termin „witamina D” nie jest równoważny z jej metabolitami. Niedobory witaminy D mogą być uzupełniane poprzez zastosowanie ergokalciferolu, cholekalciferolu lub kalcydiolu (25(OH)D3). Metabolity lub analogi witaminy D, m.in. alfakalcydiol, doksekalcyferol, parakalcydiol, kalcytriol, stosowane są w leczeniu hormonalnym i nie wpływają na dostarczanie do organizmu witaminy D [6].

25(OH)D (kalcydiol) to metabolit o długim okresie półtrwania (25 dni) i jest jedynie modyfikowany przez syntezę skórną oraz wchłanianie jelitowe. To najlepszy wykładnik zaopatrzenia ludzkiego organizmu w witaminę D. W nerce synteza 1,25(OH)2D (kalcytriol) podlega regulacji hormonalnej i żywieniowej, dlatego też jego oznaczenie powinno być kompleksowo analizowane biorąc pod uwagę inne badania laboratoryjne. Celem właściwej suplementacji jest zapewnienie dostarczenia optymalnej ilości kalcydiolu, który służy do syntezy aktywnej formy hormonalnej kalcytriolu [6].

Według „Rekomendacji dawkowania kalcydiolu w populacji osób zdrowych oraz w grupach ryzyka deficytów – wytyczne dla Europy Środkowej 2013 r.”, ocena stanu zapotrzebowania organizmu w witaminę D na podstawie stężenia 25(OH)D w surowicy została przedstawiona w tabeli 1 [10].

Jednostka międzynarodowa witaminy D (j.m.; *International Unit*, IU) to 0,025 μ g czystego kalcyferolu, czyli 1 mikrogram kalcyferolu to 40 j.m. (IU) witaminy D [10].

Według „Rekomendacji dawkowania w populacji osób zdrowych oraz w grupach ryzyka deficytów – wytyczne dla Europy Środkowej 2013 r.”, zalecana suplementacja witaminą D dla osób zdrowych przedstawiona jest w tabeli 2.

Pacjenci u których zdiagnozowano deficyt witaminy D (<20ng/mL) powinni utrzymywać

Tabela 1. Stany zapotrzebowania organizmu w witaminę D na podstawie stężenia 25(OH)D w surowicy [10].

Table 1. Human daily requirements for vitamin based on serum 25 (OH) D concentration [10].

	STĘŻENIE 25(OH)D W SUROWICY		DZIAŁANIE DO ROZWAŻENIA
	nmol/L	ng/mL	
Deficyt	0–50	0–20	Terapia deficytu
Stężenie suboptymalne	>50–75	>20–30	Zwiększenie/utrzymanie suplementacji witaminą D
Stężenie optymalne	>75–125	>30–50	Utrzymanie suplementacji witaminą D
Stężenie wysokie	>125–250	>50–100	Utrzymanie/obniżenie dawki witaminy D
Stężenie potencjalnie toksyczne	>250	>100	Powstrzymanie się od przyjmowania witaminy D do momentu uzyskania stężenia 25(OH)D w zakresie optymalnym
Poziom toksyczny	>500	>200	Leczenie potencjalnych efektów toksycznych

Tabela 2. Zapotrzebowanie organizmu w witaminę D na podstawie stężenia 25(OH)D w surowicy w różnych grupach wiekowych [6, 10].

Table 2. Human daily requirements for vitamin based on serum 25 (OH) D concentration in various age groups [6, 10].

GRUPA WIEKOWA	STĘŻENIE 25(OH)D W SUROWICY
Noworodki i niemowlęta (0–12 m.ż.)	W dawce 400 IU/dobę (10,0 µg/dobę) – do 6 m.ż. W dawce 400–600 IU/dobę (10,0–15,0 µg/dobę) – od 6 do 12 m.ż.
Dzieci i młodzież (1–18 r.ż.)	W dawce 600–1000 IU/dobę (15–25 µg/dobę), w zależności od masy, w okresie jesienno–zimowym lub przez cały rok jeśli w okresie wiosenno–letnim nie była zapewniona wystarczająca synteza witaminy D
Dorośli (>18 r.ż.) Seniorzy	W dawce 800–2000 IU/dobę (20–50 µg/dobę), w zależności od masy ciała, w okresie jesienno–zimowym lub przez cały rok jeśli w okresie wiosenno–letnim nie była zapewniona wystarczająca synteza witaminy D Seniorzy (>65 r.ż.) w dawce 800–2000 IU/dobę (20–50 µg/dobę), w zależności od masy ciała, przez cały rok w związku z obniżoną syntezą skórną witaminy D
Kobiety ciężarne i karmiące piersią	Kobiety planujące ciążę powinny rozpocząć/utrzymywać suplementację zgodnie z wytycznymi dla osób dorosłych – w dawce 1500–2000 IU/dobę (37,5–50 µg/dobę), od drugiego trymestru ciąży

suplementację do momentu uzyskania stężenia 30–50 ng/mL. Terapia utrzymywana minimum trzy miesiące pozwala na wysycenie wszystkich kompartmentów ludzkiego ciała substratem 25(OH)D [6, 10].

Metody oznaczeń kalcydiolu jako wskaźnika zaopatrzenia organizmu w witaminę D

Wyróżniamy dwa rodzaje metod oznaczania 25(OH)D. Metody bezpośrednie i pośrednie. Oznaczenie stężenia w surowicy jest metodą trudną głównie z powodu dużej hydrofobowości 25(OH)D, występowania pochodnych witaminy D₂ i D₃ oraz obecność w surowicy steroizomeru 3-epi-25(OH)D₃. Do metod bezpośrednich zaliczamy m.in. wysokosprawną chromatografię cieczową (HPLC) oraz ulepszoną i stanowiącą „złoty standard” metodę spektrometrii masowej sprzężonej z chromatografią cieczową (LC-MS). Metoda ta umożliwia rozdział i ocenę stężenia 25(OH)D₃ i 25(OH)D₂ [6]. W metodach pośrednich wyróżniamy m.in. oznaczenie stężenia 25(OH)D w powiązaniu z białkami takimi jak DBD (metoda CPBAs) oraz metody RIA (ang. *RadioImmunoAssay*), IECL (ang. *ImmunoElektroChemiluminescence*), czy ELISA (ang. *Enzyme-Linked ImmunoAssay*) [6].

Zwiększone zapotrzebowanie diagnostyczne na oznaczanie witaminy D wpłynęło na opracowanie wielu nowych i szybkich metod oznaczania 25(OH)D w surowicy. Zgodnie z aktualnymi zaleceniami wprowadzono procedury równocześnie oznaczające 25(OH)D₃ i 25(OH)D₂. Wszystkie te badania powinny podlegać międzynarodowemu systemowi kontroli oznaczeń metabolitów witaminy D, tzw. DEQAS (ang. *The International External Quality Assessment Scheme for Vitamin D Metabolites*). Opracowanie metod w pełni automatycznych wpłynęło na ogromną poprawę wiarygodności oraz znaczne zmniejszenie błędu precyzji

(< 8%), w porównaniu do metod manualnych (błąd precyzji 15–30%) [6].

Mechanizmy działania witaminy D na komórki

Pochodne cholekalcyferolu wpływają na mechanizm hamowania proliferacji komórek. Proces może przebiegać w różny sposób, w zależności od komórki czy tkanki. Fosforylacja białek retinoblastoma (Rb) wpływa na cykl komórkowy, warunkuje przejście komórki z fazy G1 do S. Następstwem jest uwolnienie transkrypcyjnych czynników z rodziny E2F, które aktywują transkrypcję genów wpływających na postęp cyklu komórkowego oraz na m.in. cykliny E i A. CDK (ang. *cyklin dependent kinase*) katalizuje fosforylację Rb. Aktywność CDK jest hamowana przez białko 21p. Badania, które były przeprowadzane na komórkach ludzkiego raka prostaty linii LNCaP (ang. *Lymph Node Carcinoma of the Prostate*) oraz liniach komórek białaczkowych U937 wykazały, że 1,25(OH)₂D₃ w połączeniu z VDR przyłącza się do promotora genu p21, zwiększając jego ekspresję, czego skutkiem jest zahamowanie kinazy CDK. Konsekwencją tego jest brak fosforylacji Rb i tym samym zahamowanie cyklu komórki w fazie G1. W badaniach z udziałem MEFs (ang. *mouse embryonic fibroblasts*), w których wyciszono ekspresję genu p21, zauważono upośledzenie działania antyproliferacyjnego witaminy D₃. W komórkach, u których występuje brak genów kodujących białka retinoblastoma, m.in. p107 i p130, wykazano całkowity brak wrażliwości tych komórek na działanie antyproliferacyjne witaminy D₃ [7, 11–13].

Hamowanie proliferacji komórek przez kalcytriol związane jest w głównej mierze z zatrzymaniem cyklu komórkowego w fazie G0/G1. Badania dowiodły, że w niektórych liniach nowotworowych białaczki oraz raka gruczołu krokowego kalcytriol po związaniu z receptorem VDR wiąże się z miejscem regulatorowym w promotorze genu

p21 i zwiększa jego ekspresję. W skutek tego, dochodzi do hamowania kinaz CDK (ang. *cyklin dependent kinase*) oraz nie dochodzi do fosforylacji białka Rb. Fosforylacja tego białka jest niezbędna do umożliwienia przejścia komórkom z fazy G1 do fazy S cyklu komórkowego, w konsekwencji powoduje to zatrzymanie podziałów komórkowych [14, 15].

1,25(OH)₂D₃ wpływa również na hamowanie mitogennych sygnałów przekazywanych przez czynniki wzrostu m.in. do receptora EGF (ang. *epithelial growth factor*), pobudza szlak TGF-β (ang. *transforming growth factor β*) oraz IGF-BP3 (ang. *insulin-like growth factor binding protein*). W badaniach na liniach komórkowych raka prostaty wykazano zdolność witaminy D₃ do ograniczania syntezy PGE2 oraz zwiększania jej inaktywacji. W komórkach raka sutka oraz liniach przewlekłej białaczki limfatycznej stwierdzono hamowanie ekspresji protoonkogenu bcl-2. Zaobserwowano w komórkach inwazyjnego raka sutka (SUM-159PT) zwiększenie ekspresji białka Bax o działaniu proapoptycznym. Stwierdzono również, że witamina D ma wpływ na uwalnianie cytochromu c z mitochondriów w mechanizmie, który

jest niezależny od kaspaz w komórkach linii z raka sutka (MCF-7) i raka prostaty (LNCaP) [7].

W przeprowadzonych badaniach *in vitro* na liniach komórkowych raka sutka i płuc oraz *in vivo* na modelowych nowotworach prostaty i pęcherza stwierdzono, że witamina D₃ zmniejsza inwazyjność nowotworów. Przyczynami mogą być m.in. wzrost ekspresji kadheryny E i zmniejszenie ekspresji integrzyn α6 i β4 oraz hamowanie aktywności proteaz serynowych i metaloproteaz. W komórkach raka prostaty wykazano, że witamina D₃ hamuje aktywność transkrypcji genu IL-8. Jest to prawdopodobnie spowodowane jej interakcją z podjednostką p65 czynnika jądrowego κB (ang. *nuclear factor κB*, NF-κB). Następstwem tego procesu jest hamowanie angiogenezy [7].

Prawidłowe działanie witaminy D jest związane z obecnością w tkankach jej receptora VDR. Występuje on również w tkankach nowotworowych. W komórkach raka skóry i raka szyjki macicy wykazano wzrost ekspresji VDR w porównaniu do zdrowych tkanek. Zauważono również, że różnica w ekspresji VDR różni się w zależności od stopnia zróżnicowania nowotworu. W przeprowadzonych badaniach ekspresja genu VDR w raku sutka była

Rycina 1. Działanie kalcytriolu przez VDR oraz jego przeciwnowotworowe działanie [11].

Figure 1. VDR-mediated mechanism of calcitriol and its anticancer action [11].

niższa. Zależność ta nie występuje w innych nowotworach. VDR posiada ponad 200 polimorfizmów. Wpływają one na zdolność wiązania ligandów, aktywność transkrypcyjną, skuteczność leczenia pochodnymi cholekalcyferolu, stabilność transkryptu mRNA [7, 11].

W niektórych nowotworach można zauważyć mechanizmy, które mają za zadanie ograniczyć proapoptyczne i antyproliferacyjne działanie 1,25(OH)2D3. Jest to na przykład wzmożona transkrypcja genu CYP24, która zmniejsza wewnątrzkomórkowe stężenie 1,25(OH)2D3. W keratynocytach występuje blokowanie interakcji oraz heterodimeryzacji z receptorem VDR, a w raku prostaty następuje wzrost ekspresji korepresorów [7, 11].

Niedobory witaminy D a występowanie nowotworów

W ostatnich latach stwierdzono, że zachorowalność na raka jelita grubego, prostaty, sutka, jajnika jest odwrotnie proporcjonalna do stężenia witaminy D w surowicy i ekspozycji na promieniowanie UVB. Na podstawie badań stwierdzono, że stężenie 25(OH)D3 powyżej 50 nmol/L zmniejsza ryzyko rozwoju nowotworu jelita grubego i prostaty o 30–50%. W przeprowadzonych doświadczeniach z udziałem myszy, którym przeszczepiono komórki nowotworu raka jelita grubego oraz u których wywołano znaczne niedobory witaminy D zauważono średnio o 80% szybszy rozwój nowotworu. Z innych badań przeprowadzonych na myszach z wyłączeniem (knockout) genu VDR zauważono, że jego brak promuje nowotworzenie. U myszy stwierdzono zwiększoną podatność rozwoju raka skóry, sutka, białaczek pod wpływem onkogenów i kancerogenów. W badaniach epidemiologicznych przeprowadzonych w populacji Stanów Zjednoczonych, w której dodatkowo uwzględniono wpływ na ryzyko rozwoju nowotworów: spożycie alkoholu, palenie tytoniu, status ekonomiczny i zanieczyszczenie środowiska stwierdzono, że, niezależnie od działania innych potencjalnych kancerogenów, zapadalność na raka jelita grubego, żołądka, płuc i sutka była odwrotnie proporcjonalna do ekspozycji na promieniowanie UVB. Podobnych wyników dostarczyły badania przeprowadzone w latach 1989–1991 w Europie [7].

W świetle badań z ostatnich lat

Na podstawie przeglądu artykułów z lat 1966–2014 dotyczących korelacji stężenia 25(OH)D3 z ryzykiem wystąpienia raka jelita grubego, przeprowadzanych łącznie na grupie 2575 pacjentów wykazano, że wysokie stężenie witaminy D

w surowicy wiąże się z niższym ryzykiem śmierci pacjenta (redukcja o 47% porównując z pacjentami o najniższych stężeniach witaminy w surowicy) [16–18].

Badania przeprowadzone *in vivo* wykazują, że 1,25 dihydroksykalcyferol wpływa hamująco na rozwój komórek nowotworowych raka gruczołu krokowego oraz zmniejsza prawdopodobieństwo pojawienia się przerzutów w płucach. Ryzyko rozwoju i agresywności raka prostaty wykazuje większą korelację z poziomem 25-hydroksycholekalcyferolu niż formą 1,25 dihydroksycholekalcyferolu. Dowiedzono też, że zmniejszona aktywność enzymu 1-hydroksylazy w gruczole krokowym może upośledzać działanie 1,25-dihydroksycholekalcyferolu w zmienionych komórkach nowotworowych prostaty [19–21]. Doświadczenia przeprowadzone na 100 pacjentach w paliatywnym stadium choroby nowotworowej, które oceniały dawki opioidów stosowane u pacjentów oraz występowanie infekcji dowiodły, że niższe stężenia witaminy D są związane z większą dawką przyjmowanych opioidów u tych pacjentów [22].

Odpowiedź komórkowa czerniaka na 1,25-dihydroksyvitaminę D₃ jest niejednorodna. W badaniach opublikowanych w roku 2000 przez Hutchinson i wsp., prowadzonych na grupie 316 chorych, wykazano związek polimorfizmu między długością fragmentów restrykcyjnych w genie VDR (FokI exon 2) a przyspieszonym rozwojem czerniaków. W ostatnich analizach polimorfizmu w obrębie BsmI i FokI i TagI w genie VDR, przeprowadzonej na grupie 804 pacjentów z czerniakiem, potwierdzono zależność wariantów polimorficznych ze wzrostem występowania nowotworu skóry [22, 23].

Melanocyty i keratynocyty zawierają enzymy 1α i 25-hydroksylazę, które są odpowiedzialne za syntezę aktywnej metabolicznie 1,25-di-hydroksyvitaminy D₃ oraz posiadają 24-hydroksylazę, która katabolizuje witaminę D. We wcześniejszych badaniach nie wykazano amplifikacji genów kodujących te enzymy w komórkach ognisk pierwotnych i przerzutach czerniaka. W najnowszym opracowaniu przez Asgair i wsp. badań przeprowadzonych na 455 badanych, którzy zachorowali na czerniaka z bazy liczącej ponad 60 000 osób z badania prospektywnego Vital (*Vitamin and Lifestyle*), nie stwierdzono zależności między przyjmowaną witaminą D w pokarmach oraz jej suplementów a ryzykiem wystąpienia czerniaka [22, 23].

Randomizowane badania przeprowadzone przez Lappe i wsp. potwierdziły zmniejszenie ryzyka rozwoju raka piersi u kobiet przyjmujących na dobę 1100 IU witaminy D₃ w porównaniu do grupy kobiet, które przyjmowały placebo. W metaanalizie 11 badań przeprowadzonych przez Mohr i wsp. wykazano o 13% mniejsze ryzyko wystąpienia raka

piersi u kobiet z wysokim stężeniem 25(OH)D, w porównaniu do kobiet z niskim poziomem tej witaminy we krwi. Badania laboratoryjne udowodniły, że 1,25(OH)D zwiększa różnicowanie komórek raka piersi oraz hamuje aromatazę. Jest to wynikiem m.in. zahamowania enzymu COX-2. Ekspresja aromatazy jest związana z syntezą estrogenów i jest prawdopodobieństwem, że pełni rolę w ochronnym działaniu tej witaminy w ER(+) raku piersi. Randomizowane badanie II fazy z podwójnie ślepą próbą z udziałem kobiet z rakiem piersi, leczonych inhibitorami aromatazy z zastosowaniem witaminy D, wykazało korzystny wpływ takiego leczenia na zmniejszenie dolegliwości mięśniowo szkieletowych. Kobiety, które stosowały witaminę D miały również wyższą mineralną gęstość kości w szyjce kości udowej [24–26].

Jak wynika z przeprowadzonych metaanaliz przez Bauera i wsp., niskie stężenie 25(OH)D może zwiększać ryzyko zachorowania na raka piersi u kobiet po menopauzie. Analiza dziewięciu prospektywnych badań, które objęły 11 656 kobiet po menopauzie wykazała, że ryzyko raka piersi zmniejszało się o 12% dla każdego 5 ng/mL wzrostu stężenia 25-OH-D w zakresie od 27 do 35 ng/mL, bez dalszej redukcji przy stężeniach większych od 35 ng/mL. Nie zaobserwowano takiego związku między stężeniem 25-OH-D i poziomem ryzyka raka piersi u kobiet przed okresem menopauzalnym [27].

Metaanaliza przeprowadzona przez Estabanez i wsp. potwierdziła hipotezę, że wysoki poziom 25(OH) witaminy D w surowicy ma ochronny wpływ na ryzyko raka piersi przed menopauzą. Nie wyciągnięto jednak tego samego wniosku dotyczącego spożycia suplementów witaminy D, ponieważ liczba przeprowadzonych badań jest wciąż ograniczona i nie można wykluczyć błędów w publikacjach [27].

Potwierdzono również rolę witaminy D w rozwoju raka jajnika. Przeprowadzone badania w grupie Polek z tym nowotworem wykazały niedobór 25(OH)D we krwi. U pacjentek z rakiem jajnika średnie stężenie witaminy D wynosiło 12,4 ng/mL i było wyraźnie niższe w porównaniu do poziomu w grupie kontrolnej (22,4 ng/mL). U pacjentek z poziomem witaminy D poniżej 10 ng/mL stwierdzono istotny statystycznie zmniejszony odsetek przeżyć 5-letnich. Może to być związane z wpływem witaminy D na agresywność choroby nowotworowej [26].

Wnioski wyciągnięte przez Keum i Giovannucci na podstawie przeprowadzonej metaanalizy sugerują, że 2–7 letnia suplementacja witaminy D dawką 400–1100 IU/dobę ma niewielki wpływ na całkowitą zapadalność na nowotwory. Wykazano jednak zmniejszenie śmiertelności w przypadku już obecnej choroby nowotworowej przy suplementacji dawką 400–833 IU/dobę [20].

Zastosowanie witaminy D w terapii nowotworów

Komórki wielu linii nowotworowych reagują *in vitro* na działanie witaminy D₃ obniżeniem proliferacji, zwiększonym różnicowaniem i apoptozą [14, 28]. Zastosowanie kalcytriolu do zahamowania proliferacji komórek nowotworowych wymaga stężeń, które powodują hiperkalcemię, dlatego syntetyzowane są jego analogi, które przy zachowaniu właściwości przeciwproliferacyjnych nie wykazywałyby lub posiadały obniżoną aktywność kalcemiczną. Takim analogiem jest PRI-2191 (takalcytol), który wykazując wyższą lub zbliżoną do kalcytriolu zdolność do hamowania proliferacji komórek nowotworowych, ich różnicowania, wykazuje jednocześnie obniżoną toksyczność i aktywność wapniową [29]. Kalcytriol i syntetyczne pochodne kalcytriolu – takalcytol (PRI-2191) i kalcypotriol (PRI-2201) stosowane są miejscowo w leczeniu chorych na schorzenia hiperproliferacyjne, takie jak łuszczyca. Analogi witaminy D stosowane są także w próbach klinicznych w onkologii. Chorobą nowotworową, w której udowodniono skuteczność działania kalcytriolu jest ostra białaczka promielocytarna [30].

Doniesienia epidemiologów sygnalizują, że umiarkowana ekspozycja na promieniowanie UVB, które jak wiadomo pobudza syntezę witaminy D w skórze, wydaje się mieć korzystny wpływ dla chorych na nowotwory, a nawet może zmniejszać ryzyko zachorowania na raka piersi szczególnie u kobiet o jasnej karnacji [31].

Badania nad żywieniem zwierząt dowodzą, że dieta uboga w witaminę D sprzyja nadmiernej proliferacji komórek oraz tworzeniu się nowotworów okrężnicy, prostaty oraz gruczołu sutkowego u myszy. Prawidłowa suplementacja witaminy D oraz wapnia, nawet w przypadku diety wysokotłuszczowej (bogatej w tłuszcze nasycone), zapobiegała rozwojowi nowotworu oraz nadmiernej proliferacji komórek [15].

Podsumowanie

Badania prowadzone w ostatnich latach dostarczają wielu dowodów na potencjalny wpływ witaminy D na zapobieganie, rozwój oraz postępy leczenia i długość przeżycia w przypadku nowotworów wielu narządów. W przeprowadzanych doświadczeniach na komórkach nowotworowych oraz na modelach zwierzęcych witamina D wykazywała właściwości, które mogą spowalniać rozwój nowotworów lub zapobiegać im. W związku z powszechnie występującym niedoborami witaminy D wskazana jest regularna suplementacja. Jest to również bardzo istotne z uwagi na to, że witamina D wpływa na regulację metabolizmu kostnego, powstawanie

przewlekłych schorzeń infekcyjnych, chorób autoimmunologicznych oraz zaburzeń ze strony układu sercowo-naczyniowego.

Potrzeba wciąż więcej dobrze zaplanowanych i zaawansowanych badań, aby potwierdzić zależność deficytów witaminy D w ludzkim organizmie, z zachorowalnością i umieralnością na nowotwory.

Otrzymano: 2019.08.09 · Zaakceptowano: 2019.08.20

Piśmiennictwo

- Dobrzycki K., Bachórzewska-Gajewska H.: Witamina D – od dawnego czynnika przeciwkrwivczego do nowej substancji o działaniu pleiotropowym. *Przegląd Lekarski* 2017, 4: 174–177.
- Kuthan R.: Pleiotropic properties of vitamin D. *Gabinet Prywatny* 2015, 22(5): 58–64.
- Anuszkowska E.: A new look on vitamin D. *Gazeta farmaceutyczna* 2011, 2: 32–35.
- Osińska M., Pazik A.: Rola niedoboru witaminy D w patogenezie chorób nowotworowych. *Farmacja Współczesna* 2017, 10: 100–106.
- Szeja N.: Pleiotropic effects of vitamin D – a review of current studies. *Pomeranian Journal of Life Sciences* 2017, 63(4): 128–134.
- Pludowski P., Kryśkiewicz E., Karczmarewicz E.: Zasady suplementacji i standardy oceny zaopatrzenia organizmu w witaminę D w świetle jej działania pleiotropowego. *Postępy Nauk Medycznych* 2012, 25(3): 265–272.
- Kuryłowicz A., Bednarczyk T., Nauman J.: Wpływ niedoboru witaminy D na rozwój nowotworów i chorób autoimmunologicznych. *Endokrynologia Polska* 2007, 58(2): 140–152.
- Prüfer K., Racz A., Lin GC, Barsony J.: Dimerization with retinoid X receptors promotes nuclear localization and subnuclear targeting of vitamin D receptors. *J Biol Chem.* 2000, 275: 41114–41123.
- Zhang H., Li P., Bao J., Nicosia S.V., Wang H., Enkemann S.A., Bai W.: Suppression of death receptor-mediated apoptosis by 1,25-dihydroxyvitamin D3 revealed by microarray analysis. *J Biol Chem.* 2005, 280: 35458–35468.
- Grupa Ekspertów.: Witamina D: Rekomendacji dawkowania w populacji osób zdrowych oraz w grupach ryzyka deficytów – wytyczne dla Europy Środkowej 2013 r. *Standardy Medyczne* 2013, 10: 573–578.
- Misiorowski W., Misiorowska J.: Stanowisko zespołu ekspertów w sprawie stosowania wysokich dawek witaminy D w zabieganiu i leczeniu jej niedoboru. *Medycyna po dyplomie* 2017, 8: 1–8.
- Pludowski P., Konstantynowicz J., Jaworski M.: Ocena stanu zapotrzebowania w witaminę D w populacji osób dorosłych w Polsce. *Standardy Medyczne* 2014, 11: 606–617.
- Edwards B.: Anticancer effects of Vitamins. *American Journal of Hematology and Oncology* 2015, 11(10): 26–36.
- Thorne J. and Campbell M.J.: The vitamin D receptor in cancer. *Proceedings of the Nutrition Society* 2008, 67: 115–127.
- Welsh J.: Vitamin D and prevention of breast cancer. *Acta Pharmacol Sin.* 2007, 28: 1373–1382.
- Kulik-Krupa K., Nowak J., Koszowska A.: Vitamins in fight with neoplastic disease. *Medycyna Rodzinna* 2016, 1(19): 26–31.
- Mohr S., Gorham E., Kim J., Hofflich H., Garland C.: Meta-analysis of Vitamin D Sufficiency for Improving Survival of Patients with Breast Cancer. *Anticancer Research.* 2014, 34: 1163–1166.
- Jagielska B.: Wpływ genotypu receptora witaminy D oraz suplementacji witaminy D3 na ryzyko na ryzyko rozwoju gruczolakoraków jelita grubego. *Onkologia po dyplomie* 2017, 2.
- Krysiak R., Okopień B., Szkróbka W., Herman Z.: Chemoprewencja raka gruczołu krokowego. *Przegląd Lekarski* 2005, 62(9): 929–933.
- Keum N., Giovannucci E.: Vitamin D supplements and cancer incidence and mortality: a meta-analysis. *British Journal of Cancer* 2014, 11: 976–980.
- Czadek P.: Chemoprevention of colorectal cancer. *Polish annals of medicine* 2016, 23: 75–79.
- Kulik-Krupa K., Nowak J., Koszowska A.: Vitamins in fight with neoplastic disease. *Medycyna Rodzinna* 2016, 1(19): 26–31.
- Batycka Baran A., Kuczborska I., Szepietowski J.: Vitamin D and malignant melanoma. *Dermatologia Kliniczna* 2012, 14(1): 37–41.
- Magnowski P., Wolski H., Magnowska M.: Utrata masy kostnej u pacjentek z nowotworami złośliwymi narządów płciowych. *Ginekologia Polska* 2014, 85: 955–960.
- Estebanez N., Gomez-Acebo I., Palazuelos C., Diersen-Sotos T.: Vitamin D exposure and Risk of Breast Cancer: a meta-analysis. *Scientific Reports.* 2018.
- Walentowicz-Sadlecka M., Sadlecki P., Walentowicz P., Grabiec M.: The role of vitamin D in the carcinogenesis of breast and ovarian cancer. *Ginekologia Polska* 2013, 84: 305–308.
- Bauer S.R., Hankinson S.E., Bertone-Johnson E.R., Ding E.L.: Plasma vitamin D levels, menopause, and risk of breast cancer: dose-response meta-analysis of prospective studies. *Medicine (Baltimore)* 2013; 92: 123–131.
- Trabert B., Malone K.E., Daling J.R., Doody D.R., Bernstein L., Ursin G., Marchbanks P.A., Strom B.L., Humphrey M.C., Ostrander E.A.: Vitamin D receptor polymorphisms and breast cancer risk in a large population-based case-control study of Caucasian and African-American women. *Breast Cancer Res.* 2007, 9(6): 84.
- Wietrzyk J., Pelczynska M., Madej J., Dzimira S., Kusnierczyk H., Kutner A., Szelejowski W., Opolski A.: Toxicity and antineoplastic effect of (24R)-1,24-dihydroxyvitamin D3 (PRI-2191). *Steroids* 2004, 69: 629–635.
- Beer T.M., Myrthue A.: Calcitriol in cancer treatment: from the lab to the clinic. *Molecular Cancer Therapeutic* 2004, 3: 373–381.
- Lowe L.C., Guy M., Mansi J.L., Peckitt C., Bliss J., Wilson R.G.: Plasma 25-hydroxy vitamin D concentrations, vitamin D receptor genotype and breast cancer risk in a UK Caucasian population. *Eur J Cancer.* 2005, 41: 1164–1169.