

# Spojrzenie na witaminę D w aspekcie chorób nowotworowych

## *A new look on vitamin D – role in oncological disorders*

Eleonora Mess<sup>1</sup>, Wiktoria Pająk<sup>1</sup>, Maciej Ornat<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Zakład Onkologii i Opieki Paliatywnej, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

<sup>2</sup>Zakład Histologii i Embriologii, Katedra Morfologii i Embriologii Człowieka, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

### Streszczenie

Związki z grupy witaminy D należą do substancji organicznych rozpuszczalnych w tłuszczach o budowie sekosteroidowej. Receptory dla witaminy D znajdują się w wielu tkankach i narządach organizmu, w związku z czym wykazuje ona działanie plejotropowe, wpływając na funkcjonowanie całego organizmu, a także modulując przebieg wielu chorób. Kalcitriol oddziałuje na komórki organizmu za pomocą dwóch mechanizmów: genomowego i pozagenomowego. Wyniki wielu badań sugerują istnienie związku między stężeniem witaminy D w organizmie a występowaniem i przebiegiem chorób nowotworowych, m.in. raka gruczołu sutkowego, raka gruczołu krokowego, raka jelita grubego czy czerniaka złośliwego. Ponadto witamina D pełni kluczową rolę w regulacji gospodarki wapniowo-fosforanowej, a jej niedobory mogą przyczynić się do schorzeń układu ruchu, oddechowego i sercowo-naczyniowego.

**Słowa kluczowe:** witamina D, choroby nowotworowe.

### Abstract

Molecules from vitamin D group belong to organic, lipid-soluble substances classified as secosteroids which are characterized by cleavage of the B ring of the core structure. Vitamin D receptors are localized on cells in many different types of tissues and organs which makes vitamin D has pleiotropic functions and influences on functioning of whole body and modifies course of different diseases. Calcitriol affects the biology of cells with two different pathways: genomic and non-genomic actions. Results of many surveys suggest the correlation between vitamin D concentration and risk of many different tumors. Vitamin D deficiency can play role in breast cancer, prostate cancer, colorectal cancer or malignant melanoma. Furthermore, vitamin D is crucial for calcium and phosphate homeostasis and its deficiency may cause musculoskeletal, cardiovascular and respiratory disorders.

**Key words:** vitamin D, oncological disorders.

Adres do korespondencji:

Maciej Ornat, Zakład Histologii i Embriologii, Katedra Morfologii i Embriologii Człowieka, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, e-mail: [maciekornat1@wp.pl](mailto:maciekornat1@wp.pl)

### WSTĘP

Związki z grupy witaminy D należą do substancji organicznych rozpuszczalnych w tłuszczach o budowie sekosteroidowej. Ich ogólny wzór sumaryczny to  $C_{28}H_{43}OH$ . Łańcuch boczny witaminy  $D_2$  posiada dodatkową grupę metylową oraz wiązanie podwójne, które nie są obecne w postaci  $D_3$  ( $1,25(OH)_2D_3$ ) [1, 2].

Budowę chemiczną witaminy D opisał niemiecki chemik Adolf Windaus. W 1932 r. otrzymał on z ergosterolu substancję, którą nazwał witaminą  $D_2$ .

W dalszych badaniach naukowców ustalili, iż istnieje jeszcze jeden związek, wywodzący się z 7-dehydrocholesterolu. Nazwano go witaminą  $D_3$ . W 1936 r. wykazano, że naturalna witamina D wyizolowana z tranu ma budowę identyczną ze strukturą witaminy  $D_3$  postulowaną przez Windausa [3]. Pierwszy preparat witaminy D, otrzymany syntetycznie przez naukowców firmy farmaceutycznej Merck, trafił do aptek w 1937 r. pod nazwą handlową Vigantol [1].

W latach 70. XX w. wyizolowano aktywne metabolity witaminy D w organizmie człowieka, a także odkryto powiązanie omawianego związku z ukła-

dem hormonalnym oraz jego wpływ na gospodarkę wapniową. W kolejnej dekadzie Holick i wsp. udowodnili pozytywny wpływ miejscowego zastosowania witaminy D na proces leczenia łuszczycy [1].

Receptory dla witaminy D znajdują się w wielu tkankach i narządach, w związku z czym wykazuje ona działanie plejotropowe, wpływając na funkcjonowanie całego organizmu, a także modulując przebieg wielu chorób. Badania ostatnich lat ujawniły nowe, nieznane dotąd funkcje witaminy D w organizmie człowieka, wykraczające poza klasyczne działanie przeciwkrzywicze. Eksperymentalne i epidemiologiczne badania sugerują ochronną rolę witaminy D w kancerogenezie, ale dowody są niejednoznaczne. Krążące stężenia 25-hydroksywitaminy D ( $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ) minimalizujące ryzyko nie są znane. Zalecenia dotyczące suplementacji witaminą D opracowane przez Instytut Medycyny (*Institute of Medicine* – IOM) opierają się wyłącznie na stanie zdrowia kości.

Obecnie chorzy w zaawansowanym stadium choroby nowotworowej bardzo często pytają o możliwość poprawy ogólnego samopoczucia przez stosowanie witaminy D. Celem niniejszej pracy jest przegląd aktualnego piśmiennictwa dotyczącego wpływu witaminy D na występowanie i przebieg chorób nowotworowych w różnych populacjach.

## METABOLIZM WITAMINY D

Witamina D występuje w dwóch postaciach. Witamina  $\text{D}_2$ , zwana ergokalcyferolem, jest formą obecną w organizmach roślin i grzybów, natomiast witamina  $\text{D}_3$ , zwana cholekalcyferolem, jest syntetyzowana przez organizmy zwierząt, w tym także człowieka [4].

Substratem do wytwarzania cholekalcyferolu jest 7-dehydrocholesterol (prowitamina D). Związek ten jest obecny w keratynocytach warstwy rozrodczej naskórka i w fibroblastach skóry właściwej [2, 5]. Pod wpływem promieniowania UVB o długości fali 290–315 nm (charakterystyczne dla światła słonecznego) i w obecności odpowiedniej reduktazy dochodzi do otwarcia pierścienia B i powstania nietrwałego związku – prewitaminy D. Ta z kolei w temperaturze skóry (ok. 25°C) ulega izomeryzacji do cholekalcyferolu, który zostaje uwolniony do krwi [2].

Biologicznie czynna forma witaminy D powstaje w skutek dwustopniowej hydroksylacji. Pierwsza z reakcji zachodzi w wątrobie w obecności mitochondrialnej 25-hydroksylazy, natomiast drugi etap – hydroksylacji cholekalcyferolu – zachodzi w kanalikach proksymalnych nerek z udziałem  $1\alpha$ -hydroksylazy, w efekcie czego powstaje najbardziej czynna biologicznie forma witaminy D –  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  (kalcytriol) [2, 5]. Aktywacja enzymu

jest regulowana poprzez obniżenie stężenia kalcytriolu oraz takie substancje, jak: tyroksyna, kortyzol, prolaktyna, insulina, estrogeny, androgeny, somatostatyna, a także przez stany kliniczne: hipokalcemię, hipofosfatemię i zwiększone stężenie parathormonu. W przebiegu reakcji powstaje również inna substancja,  $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , jednak nie wykazuje ona znaczącej aktywności biologicznej w organizmie i jest początkowym substratem procesów katabolizmu witaminy D [2, 5].

Enzym  $1\alpha$ -hydroksylaza, poza nerkami, jest obecny też w innych tkankach i narządach: gruczole sterczowym, gruczołach sutkowych, makrofagach, przytarczycach, łożysku, jelicie grubym, komórkach  $\beta$  trzustki, płucach, mięśniówce gładkiej naczyń, komórkach nowotworowych. Kalcytriol syntetyzowany w wymienionych wyżej lokalizacjach pełni rolę autokrynnego i parakrynnego regulatora funkcji fizjologicznych danych tkanek i narządów. Ponadto wykazano, że może mieć udział w ekspresji ponad 200 genów [2, 4].

## OGÓLNY MECHANIZM DZIAŁANIA

Kalcytriol oddziałuje na komórki organizmu za pomocą dwóch mechanizmów: genomowego i pozagenomowego [6].

Pierwszy z nich jest związany z receptorem jądrowym witaminy D (*vitamin D receptor* – VDR). Jego zadaniem jest aktywacja liganda w procesie regulacji ekspresji genów. Połączenie VDR z  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  powoduje heterodimeryzację z receptorem dla retinoidu X (*retinoid X receptor* – RXR) i związanie z promotorem genu docelowego (*vitamin D responsive elements* – VDRE). Po przyłączeniu białek koaktywujących i korepresorowych dochodzi do powstania preinicjacyjnego kompleksu transkrypcyjnego [5, 7]. Wykazano, że receptory VDR są obecne w ponad 30 tkankach i narządach ludzkiego organizmu [8]. Należą do nich zarówno obszary związane z gospodarką mineralną organizmu (nerka, jelito cienkie, kości, przytarczyca), jak i niepełniące funkcji regulacyjnych w tym obszarze (skóra, jelito grube, mózg, mięśnie szkieletowe, prostata, sutek) [6]. Odpowiedź na działanie kalcytriolu na poziomie genomowym jest opóźniona i pojawia się po czasie liczonym w godzinach lub dniach [2].

Pozagenomowy mechanizm działania witaminy D wykorzystuje receptory obecne w błonach komórkowych. Odpowiedzi tego typu są szybkie (sekundy lub minuty), a ich rodzaj zależy od docelowego narządu, gdyż kalcytriol powoduje aktywację różnych szlaków sygnałowych [2, 9].

Postuluje się, że receptory zlokalizowane w komórce i cząsteczki liganda mogą zmieniać konformację i powodować zarówno szybką, jak i opóźnioną reakcję [8].

## WITAMINA D A CHOROBY NOWOTWOROWE

Wyniki wielu badań sugerują istnienie związku między stężeniem witaminy D w organizmie a występowaniem i przebiegiem chorób nowotworowych. Już w 1982 r. Tanaka i wsp. zaobserwowali, że kalcytriol wykazuje działanie antyproliferacyjne względem komórek linii białaczkowych HL-60 i stymuluje proces ich różnicowania [10]. Z czasem pojawiały się podobne doniesienia dotyczące linii komórkowych nowotworów sutka, jelita grubego, prostaty, płuc oraz skóry. Autorzy tych doniesień wskazywali również na obecność receptora VDR w badanych komórkach [6].

Postulowanymi mechanizmami przeciwnowotworowego działania witaminy D są przede wszystkim procesy hamowania proliferacji, aktywacji apoptozy oraz zatrzymywania angiogenezy [6].

W badaniach na komórkach linii LNCaP (*lymph node, carcinoma, prostate*) oraz U937 (komórki białaczkowe) stwierdzono, że kalcytriol w połączeniu z receptorem VDR wiąże się z miejscem regulatorem w rejonie promotora genu p21, stymulując jego ekspresję. Na skutek tego procesu dochodzi do zatrzymania cyklu komórkowego w fazie G1, gdyż zahamowane zostają kinazy CDK i nie następuje katalizowana przez nie fosforylacja białka Rb, odpowiedzialnego za uwalnianie czynników transkrypcyjnych aktywujących ekspresję genów związanych z postępowaniem cyklu komórkowego [6, 11, 12]. Innym białkiem o podobnych do p21 cechach jest białko p27, które również pełni rolę inhibitora CDK [6]. Na mysich embrionalnych fibroblastach wykazano, że brak genu kodującego wyżej wspomnianą proteinę powoduje upośledzenie antyproliferacyjnego działania witaminy D [13]. Wyniki innych badań wskazują jednak, że brak fosforylacji białka Rb nie jest jedynym mechanizmem hamującego namnażanie się komórek działania omawianej witaminy, ponieważ usunięcie kodującego go genu nie powodowało zatrzymania proliferacji [14]. Verlinden i wsp. [14] sugerują, że pochodne witaminy D<sub>3</sub> wykazują działanie w kierunku całej grupy białek *retinoblastoma*. Wykazali, iż po usunięciu genów odpowiedzialnych za ekspresję należących do wspomnianej wyżej grupy białek p107 i p130 komórki nie były wrażliwe na antyproliferacyjne działanie kalcytriolu. Witamina D wpływa na cykl komórkowy również m.in. poprzez hamowanie sygnałów mitogennych przekazywanych przez czynniki wzrostu, np. EGF (nabłonkowy czynnik wzrostu; *epidermal growth factor*) oraz pobudzanie szlaków IGF-BP (białko wiążące insulinopodobny czynnik wzrostu) i TGF-β (transformujący czynnik wzrostu β; *transforming growth factor β*) [6].

1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> wykazuje także działanie hamujące aktywność prostaglandyn, które stymulują wzrost komórek zarówno w mechanizmie ograniczania ich

syntezy, jak i inaktywacji tych, które zostały już wytworzone [15].

Antyproliferacyjne właściwości witaminy D obserwowano w odniesieniu do różnych rodzajów komórek nowotworowych. Moukayed i Grant wykazali, że pod wpływem witaminy D doszło do zahamowania cyklu komórkowego w fazie G0/G1 oraz zwiększenia ekspresji czynnika naprawy DNA, GADD45α na poziomie mRNA i białkowym w komórkach kolczystokomórkowego raka głowy i szyi SCC-25 [16]. Zatrzymanie proliferacji nastąpiło również w hodowli ludzkich komórek czerniaka złośliwego poddanych działaniu 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> [17]. Zheng i wsp. na podstawie badań na modelu mysim wykazali, iż szlaki sygnałowe z udziałem receptora VDR biorą udział w zatrzymywaniu proliferacji w obrębie nowotworów jelita grubego [18].

Pobudzanie apoptozy przez kalcytriol zostało zaobserwowane w komórkach nowotworowych raka jelita grubego, raka sutka i raka gruczołu krokowego [19]. W liniach komórkowych przewlekłej białaczki limfatycznej i raka sutka stwierdzono aktywację apoptozy wskutek hamowania ekspresji protoonkogenu bcl-2 przez pochodne witaminy D [20, 21]. W drugim z wymienionych nowotworów wykazano wzrost ekspresji proapoptotycznego białka Bax pod wpływem kalcytriolu [22] oraz uwalnianie cytochromu c z mitochondriów w procesie niezależnym od kaspaz w obecności pochodnych witaminy D [19]. Mechanizm związany z cytochromem c zaobserwowano też w przypadku raka gruczołu krokowego [19].

Komórki nowotworowe wielu typów mają mechanizmy ograniczające antyproliferacyjne i proapoptotyczne działanie pochodnych witaminy D [6], takie jak:

- ograniczanie wewnątrzkomórkowego stężenia kalcytriolu przez wzrost ekspresji genu CYP24 [23],
- blokowanie interakcji i heterodimeryzacji VDR z RXR wskutek fosforylacji seryny w pozycji 260 drugiego z wymienionych receptorów [24],
- zwiększenie syntezy korepresorów, np. SMRT (*silencing mediator of retinoid and thyroid receptors*; mediator receptora kwasu retinowego i receptora trójiodotyroniny) w raku prostaty [25].

Wspomniane wyżej oddziaływanie kalcytriolu na proliferację i apoptozę komórek nowotworowych ma miejsce w stężeniach nanomolowych, tymczasem 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> występuje w surowicy krwi w ilościach mierzonych w pikomolach. Zaobserwowano jednak, że obwodowe 1-α-hydroksylazy są zdolne do lokalnego zwiększania stężenia aktywnego metabolitu witaminy D bez negatywnego wpływu na równowagę mineralną organizmu [1].

Bao i wsp. wykazali, że kalcytriol hamuje angiogenezę m.in. w nowotworze gruczołu krokowego poprzez zatrzymanie aktywacji ekspresji genu IL-8,

koniecznej do pobudzenia procesu unaczynienia guza [26]. Inni autorzy wskazują również na ograniczenie wydzielania VEGF (czynnik wzrostu śródbłonna naczyń; *vascular endothelial growth factor*), endoteliny 1 i transportera glukozy 1, będących także podstawowymi czynnikami dla angiogenezy [15]. W badaniach na myszach zaobserwowano, że u zwierząt pozbawionych receptora VDR dochodziło do wytworzenia naczyń krwionośnych o zwiększonej średnicy, wykazujących zdolność wnikania do guza nowotworowego [10].

W badaniach *in vivo* na zwierzęcych modelach nowotworów pęcherza i prostaty oraz *in vitro* na liniach komórkowych raka płuc i raka sutka wykazano zdolność kalcytriolu do zmniejszania inwazyjności nowotworów. Autorzy sugerują, że mechanizmami odpowiedzialnymi za ten efekt mogą być: wzrost ekspresji kadheryny E, spadek syntezy integryny  $\alpha 6$  i  $\beta 4$  oraz hamowanie aktywności proteaz serynowych i metaloproteaz [27, 28].

Receptor VDR jest obecny w komórkach nowotworowych różnego rodzaju, a jego prawidłowa budowa i aktywność warunkują skuteczne działanie aktywnych metabolitów witaminy D [6]. Na przykładzie linii komórkowych raka sutka zaobserwowano, że stopień ekspresji genu kodującego VDR różnił się w zależności od stopnia zróżnicowania guza i był najniższy w najmniej zróżnicowanych komórkach [6]. W badaniu analizującym komórki potrójnie ujemnego raka sutka wykryto biomarker – jądrowe białko katepsynę L, którego zwiększone stężenie korelowało ujemnie z poziomem białka naprawczego 53BP1 w stanie niewystarczającej ekspresji receptora VDR [29].

Istnieje nowy model rozwoju nowotworów, uwzględniający rolę stężenia wapnia i witaminy D w patogenezie raka. Teoria ta nosi nazwę DINOMIT, co stanowi akronim słów opisujących 7 kolejnych etapów nowotworzenia. Autorzy powyższej hipotezy wskazują na rolę witaminy D w utrzymaniu spójności tkanek. Hipowitaminoza D miałaby prowadzić do upośledzenia sygnalizacji międzykomórkowej, co w konsekwencji powoduje zaburzenie mechanizmów wzajemnej kontroli w obrębie tkanki, predysponując do rozwoju nowotworu [30].

Badania epidemiologiczne przeprowadzone w ostatnich dziesięcioleciach dostarczyły wyników sugerujących istnienie związku o charakterze odwrotnej korelacji między szerokością geograficzną i stężeniem  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  w surowicy krwi a zapadalnością na raka jelita grubego, gruczołu sutkowego, prostaty i jajnika [6]. Tę zależność potwierdzają wyniki badań eksperymentalnych na zwierzętach. Myszy bez niedoboru witaminy D ze wszczepionymi komórkami linii raka jelita grubego charakteryzowały się wytwarzaniem guzów o 40% mniejszych niż zwierzęta ze współistniejącą hipowitaminozą

( $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3 < 12,5 \text{ nmol/l}$ ) [31]. Doświadczenia na myszach pozbawionych receptora VDR wykazały zwiększenie ich podatności na nowotworzenie pod wpływem znanych kancerogenów, bez skłonności do spontanicznego rozwoju raka. Wyniki te sugerują, iż niewystarczające zaopatrzenie organizmu w witaminę D samo w sobie nie jest przyczyną powstawania nowotworów, a jedynie promuje ich rozwój w okolicznościach narażenia na czynniki kancerogenne [32]. Ikezaki i wsp. w badaniu na szczurach zaobserwowali wpływ pochodnej witaminy D –  $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  – na redukcję częstości występowania raka żołądka indukowanego przez MNNG u samców [33].

Kuryłowicz i wsp. przytaczają wyniki badań potwierdzających, że stężenie kalcydiolu w surowicy krwi większe niż 20 ng/ml obniża o 30–50% ryzyko rozwoju nowotworu jelita grubego i prostaty [6]. Wśród kobiet z nowotworem sutka oszacowano, że ryzyko zgonu w ciągu 15 lat było o 42% niższe u pacjentek ze stężeniem  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3 > 25 \text{ ng/ml}$  w porównaniu z tymi z poziomem kalcydiolu  $< 20 \text{ ng/ml}$  [1]. W odniesieniu do wyników badań z randomizacją stwierdzono, że wzrost stężenia kalcydiolu w surowicy krwi do stężenia 40–60 ng/ml mógłby każdego roku zapobiec wystąpieniu 49 000 nowych przypadków raka jelita grubego oraz 58 000 raka piersi, a także obniżyć o 25% liczbę zgonów spowodowanych tymi chorobami tylko w samych Stanach Zjednoczonych i Kanadzie [30].

Wyniki badań epidemiologicznych prowadzonych w Stanach Zjednoczonych wskazują na istnienie odwrotnej korelacji pomiędzy stopniem ekspozycji na promieniowanie UVB a zapadalnością na raka jelita grubego, żołądka, płuc i sutka, niezależnie od obecności innych czynników ryzyka [34]. Mutlu i wsp. [35] porównali ze sobą pacjentki z rakiem piersi pochodzące z dwóch regionów Turcji, różniących się stopniem nasłonecznienia (bardziej nasłoneczniona Antalya i stosunkowo chłodniejszy Kayseri). Wykazano znacząco wyższą obecność receptora progesteronowego u kobiet z regionu Kayseri. W odniesieniu do receptora estrogenowego nie zaobserwowano istotnych różnic. Uznano, że rokowanie było znacznie lepsze wśród pacjentek mieszkających na bardziej nasłonecznionym obszarze. Istnieją doniesienia sugerujące dłuższą przeżywalność pacjentów z rakiem sutka, prostaty i jelita grubego zdiagnozowanych w okresie letnio-jesiennym w porównaniu z osobami, które zachorowały na nowotwór w zimie i na wiosnę [36]. Związku między stężeniem metabolitów witaminy D w organizmie a zapadalnością na raka piersi nie stwierdzono w dużym norweskim badaniu kohortowym, w którym przez 10 lat obserwowano 41 811 kobiet w wieku 40–70 lat, biorąc pod uwagę takie czynniki, jak promieniowanie UV, nasłonecznienie, częstość opalania się i korzysta-

nia z solarium, a także podaż witaminy D w diecie i w postaci suplementów [37].

Lappe i wsp. w badaniu z randomizacją z udziałem 1179 kobiet po menopauzie wykazali skuteczność suplementacji wapniem i witaminą D w obniżaniu ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek choroby nowotworowej o 60–70%. Działanie to zaobserwowali po 4 latach podawania pacjentkom 1100 IU witaminy D i 1400–1500 mg wapnia na dobę [38]. Istnieją także doniesienia o skuteczności suplementacji witaminą D we wczesnych stadiach gruczolakoraka płuc i wydłużeniu czasu przeżycia bez nawrotów w porównaniu z grupą kontrolną nieotrzymującą suplementacji witaminą D [39].

Wykorzystanie dużych dawek witaminy D w monoterapii chorób nowotworowych jest ograniczone przez jej działanie kalcemiczne, dlatego znajduje ona zastosowanie głównie jako jeden ze składników terapii łączonej [6]. Wykazano istnienie pozytywnych interakcji między metabolitami witaminy D a niektórymi lekami stosowanymi w leczeniu chorób rozrostowych, takimi jak: deksametazon, taksany, docetaksel, paklitaksel, tamoksyfen, retinoidy oraz pochodne platyny [6]. Beer i wsp. [40] przeprowadzili badanie z udziałem 37 mężczyzn z rakiem prostaty niewrażliwym na androgeny. Przez 6 kolejnych tygodni podawano im naprzemiennie w pierwszej dobie 0,5 µg kalcytriolu, a w drugiej 36 mg/m<sup>2</sup> p.c. docetakselu. W tym okresie uczestnicy dostarczali z dietą 400–500 mg wapnia na dobę. Po 8 tygodniach od rozpoczęcia badania u 81% osób zaobserwowano znaczący spadek stężenia PSA. Odsetek ten był wyższy niż w grupie otrzymującej jedynie docetaksel. Analiza 7 mężczyzn z nowotworem prostaty w pilotażowym badaniu klinicznym wykazała, że suplementacja 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> w stopniowo zwiększanych dawkach od 0,5 do 2,5 µg przez 6–15 miesięcy spowodowała u wszystkich spadek stężenia PSA, z czego u 6 osób była to wartość istotna statystycznie [40]. Zaobserwowano, iż podawanie analogów witaminy D może zwiększać radioczułość niektórych komórek nowotworowych, np. linii MCF-7 raka sutka i LNCaP raka prostaty [41, 42].

## PODSUMOWANIE

Powszechność niedoborów witaminy D w odniesieniu do jej działania pleiotropowego stanowi poważny problem kliniczny, również w populacji pacjentów onkologicznych.

Analizując licznie dostępne publikacje, można zaryzykować stwierdzenie, że oznaczanie stężenia 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> w surowicy krwi powinno być zlecane profilaktycznie przez lekarzy pierwszego kontaktu, ponieważ w świetle aktualnej wiedzy niedobór kalcydiolu stanowi czynnik ryzyka rozwoju wielu chorób.

Konieczne są dalsze badania, które pozwolą ustalić najbardziej optymalne dawkowanie witaminy D dla poszczególnych grup ludności, w tym w leczeniu wspomagającym terapię chorób nowotworowych. Obecnie należy dążyć do upowszechniania wiedzy o konieczności prawidłowej podaży witaminy D z dietą oraz preparatami farmaceutycznymi w populacji ogólnej. Pracownicy służby zdrowia powinni informować pacjentów o zaleceniach dotyczących profilaktyki niedoborów witaminy D.

*Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.*

## PIŚMIENNICTWO

- Sajkowska J, Paradowska K. Wielokierunkowe działanie witaminy D. *Biul Wydz Farm WUM* 2014; 1: 1-6.
- Tukaj C. Właściwy poziom witaminy D warunkiem zachowania zdrowia. *Postepy Hig Med Dosw* 2008; 62: 502-510.
- Siemion I. Notatki chaotyczne. Od Jędrzeja Śniadeckiego do Adolfa Windausa, czyli krótka historia witaminy D. *Wiad Chem* 2003; 57: 777-787.
- Napiórkowska L, Franek E. Rola oznaczania witaminy D w praktyce klinicznej. *Chor Serca i Nacz* 2009; 6: 203-210.
- Tuchendler D, Bolanowski M. Sezonowość zmian stężeń witaminy D w organizmie człowieka. *Endokr Otyłość Zab Przem Mat* 2010; 6: 36-41.
- Kuryłowicz A, Bednarczuk T, Nauman J. Wpływ niedoboru witaminy D na rozwój nowotworów i chorób autoimmunologicznych. *Endokrynol Pol* 2007; 58: 140-152.
- Encyklopedia szkolna. *Chemia*. Krygowski T (red.). WSiP, Warszawa 2001.
- Norman A. Minireview: vitamin D receptor: new assignments for an already busy receptor. *Endocrinology* 2006; 147: 5542-5548.
- Losel R, Falkenstein E, Feuring M i wsp. Nongenomic steroid action: controversies, questions and answers. *Physiol Rev* 2003; 83: 965-1016.
- Tanaka H, Abe E, Miyaura C i wsp. 1 alpha,25-Dihydroxycholecalciferol and a human myeloid leukaemia cell line (HL-60). *Biochem J* 1982; 204: 713-719.
- Zhuang S, Burnstein K. Antiproliferative effect of 1alpha, 25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in human prostate cancer cell line LNCaP involves reduction of cyclin-dependent kinase 2 activity and persistent G1 accumulation. *Endocrinology* 1998; 139: 1197-1207.
- Liu M, Lee M, Cohen M i wsp. Transcriptional activation of the Cdk inhibitor p21 by vitamin D<sub>3</sub> leads to the induced differentiation of the myelomonocytic cell line U937. *Genes Dev* 1996; 10: 142-153.
- Wade W, Willingham M, Koumenis C i wsp. p27Kip1 is essential for the antiproliferative action of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in primary, but not immortalized, mouse embryonic fibroblasts. *J Biol Chem* 2002; 277: 37301-37306.
- Verlinden L, Eelen G, Van Hellefont R i wsp. 1 alpha, 25-Dihydroxyvitamin D(3)-induced down-regulation of the checkpoint proteins, Chk1 and Claspin, is mediated by the pocket proteins p107 and p130. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007; 103: 411-415.
- Moreno J, Krishnan A, Peehl D i wsp. Mechanisms of vitamin D-mediated growth inhibition in prostate cancer cells: inhibition of the prostaglandin pathway. *Anticancer Res* 2006; 26: 2525-2530.

16. Moukayed M, Grant W. Molecular link between vitamin D and cancer prevention. *Nutrients* 2013; 5: 3993-4021.
17. Gruber B, Anuszevska E. Influence of vitamin D3 metabolites on cell proliferation and cytotoxicity of adriamycin in human normal and neoplastic cells. *Toxicol In Vitro* 2002; 16: 663-667.
18. Zheng W, Wong K, Zhang Z i wsp. Inactivation of the vitamin D receptor in APC(min/+) mice reveals a critical role for the vitamin D receptor in intestinal tumor growth. *Int J Cancer* 2012; 130: 10-19.
19. Beer T, Myrthue A. Calcitriol in cancer treatment: from the lab to the clinic. *Mol Cancer Ther* 2004; 3: 373-381.
20. Elstner E, Linker-Israeli M, Said J i wsp. 20-epi-vitamin D3 analogues: a novel class of potent inhibitors of proliferation and inducers of differentiation of human breast cancer cell lines. *Cancer Res* 1995; 55: 2822-2830.
21. Xu H, Tepper C, Jones J i wsp. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 protects HL60 cells against apoptosis but down-regulates the expression of the bcl-2 gene. *Exp Cell Res* 1993; 209: 367-374.
22. Flanagan L, Packman K, Juba B i wsp. Efficacy of Vitamin D compounds to modulate estrogen receptor negative breast cancer growth and invasion. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2003; 84: 181-192.
23. Albertson D, Ylstra B, Segraves R i wsp. Quantitative mapping of amplicon structure by array CGH identifies CYP24 as a candidate oncogene. *Nat Genet* 2000; 25: 144-146.
24. Solomon C, Kremer R, White J i wsp. Vitamin D resistance in RAS-transformed keratinocytes: mechanism and reversal strategies. *Radiat Res* 2001; 155: 156-162.
25. Khanim F, Gommersall L, Wood V i wsp. Altered SMRT levels disrupt vitamin D3 receptor signalling in prostate cancer cells. *Oncogene* 2004; 23: 6712-6725.
26. Bao B, Yao J, Lee Y. 1alpha, 25-dihydroxyvitamin D3 suppresses interleukin-8-mediated prostate cancer cell angiogenesis. *Carcinogenesis* 2006; 27: 1883-1893.
27. Hansen C, Frandsen T, Brunner N i wsp. 1 alpha,25-Dihydroxyvitamin D3 inhibits the invasive potential of human breast cancer cells in vitro. *Clin Exp Metastasis* 1994; 12: 195-202.
28. Young M, Ihm J, Lozano Y i wsp. Treating tumor-bearing mice with vitamin D3 diminishes tumor-induced myelopoiesis and associated immunosuppression, and reduces tumor metastasis and recurrence. *Cancer Immunol Immunother* 1995; 41: 37-45.
29. Gonzalo S. Novel roles of 1 $\alpha$ ,25(OH)2D3 on DNA repair provide new strategies for breast cancer treatment. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014; 144: 59-64.
30. Garland C, Gorham E, Mohr S i wsp. Vitamin D for cancer prevention: global perspective. *Ann Epidemiol* 2009; 19: 468-483.
31. Tangpricha V, Spina C, Yao M i wsp. Vitamin D deficiency enhances the growth of MC-26 colon cancer xenografts in Balb/c mice. *J Nutr* 2005; 135: 2350-2354.
32. Welsh J. Vitamin D and breast cancer: insights from animal models. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 1721-1724.
33. Ikezaki S, Nishikawa A, Furukawa F i wsp. Chemopreventive effects of 24, 25(OH) D a vitamin D derivative on glandular stomach carcinogenesis induced in rats by N-methyl, N-nitroN-nitrosoguanidine and sodium chloride. *Cancer Res* 1996; 56: 2767-2770.
34. Grant W, Garland C. The association of solar ultraviolet B (UVB) with reducing risk of cancer: multifactorial ecologic analysis of geographic variation in age-adjusted cancer mortality rates. *Anticancer Res* 2006; 26: 2687-2699.
35. Mutlu H, Colak T, Ozdo an M i wsp. The effect of seasonal differences on prognostic factors in Turkish patients with breast cancer. *Eur J Cancer Prev* 2011; 20: 475-477.
36. Robsahm T, Tretli S, Dahlback A i wsp. Vitamin D3 from sunlight may improve the prognosis of breast-, colon- and prostate cancer (Norway). *Cancer Causes Control* 2004; 15: 149-158.
37. Edvardsen K, Veierød M, Brustad M i wsp. Vitamin D-effective solar UV radiation, dietary vitamin D and breast cancer risk. *Int J Cancer* 2011; 128: 1425-1433.
38. Lappe J, Travers-Gustafson D, Davies K i wsp. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 1586-1591.
39. Akiba T, Morikawa T, Odaka M i wsp. Vitamin D Supplementation and Survival of Patients with Non-small Cell Lung Cancer: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Clin Cancer Res* 2018; 24: 4089-4097.
40. Beer T, Eilers K, Garzotto M i wsp. Weekly high-dose calcitriol and docetaxel in metastatic androgen-independent prostate cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 123-128.
41. Gross C, Stamey T, Hancock S i wsp. Treatment of early recurrent prostate cancer with 1,25-dihydroxyvitamin D3 (calcitriol). *J Urol* 1998; 159: 2035-2039.
42. Dunlap N, Schwartz G, Eads D i wsp. 1alpha,25-dihydroxyvitamin D(3) (calcitriol) and its analogue, 19-nor-1alpha, 25(OH) (2)D(2), potentiate the effects of ionizing radiation on human prostate cancer cells. *Br J Cancer* 2003; 89: 746-753.