

W ostatnim czasie wiele uwagi poświęca się procesowi angiogenezy, który warunkuje wzrost nowotworów oraz przyspiesza i umożliwia powstanie przerzutów nowotworowych. Duże nadzieje daje możliwość ingerencji w proces angiogenezy, dlatego też poszukuje się nowych sposobów zahamowania powstania kapilar w otoczeniu nowotworu.

W badaniach *in vitro* i *in vivo* udowodniono, że witaminy wpływają hamująco na proces angiogenezy. Powyższy mechanizm odbywa się przez hamowanie transkrypcji genu dla czynników angiogennych, takich jak czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (ang. *vascular endothelial growth factor* – VEGF), spadek ekspresji receptora VEGF, hamowanie aktywacji czynników transkrypcyjnych, zmniejszenie stężenia angiopoetyny 2, wzrost apoptozy komórek śródbłonkowych, hamowanie peroksydazy glutationowej oraz spadek aktywności kinazy tyrozynowej.

Wobec powyższego, niedocenione pod tym względem witaminy być może mogłyby stanowić istotny element terapii wspomagającej leczenie nowotworów.

**Słowa kluczowe:** witaminy, nowotwór, angiogeneza, VEGF.

## Angioprewencyjna rola witamin

### *Angiopreventive role of vitamins*

Jadwiga Joško, Rajmund Ratman, Katarzyna Ratman

Katedra i Zakład Medycyny i Epidemiologii Środowiskowej w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Angiogeneza to proces powstawania nowych naczyń włosowatych z już istniejącej sieci naczyń. Główne bodźce, pod wpływem których dochodzi do naczyniotworzenia, to uraz, niedotlenienie, zapalenie oraz pojawienie się nowotworu [1]. Bodźce te powodują uwalnianie czynników pobudzających angiogenezę, takich jak czynnik wzrostu fibroblastów (ang. *fibroblast growth factor* – FGF), czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (ang. *vascular endothelial growth factor* – VEGF), angiopoetyna 1, angiopoetyna 2, nabłonkowy czynnik wzrostu wiążący heparany (ang. *heparine-binding epidermal growth factor* – HB-EGF), insulinopodobny czynnik wzrostu (ang. *insulin-like growth factor* – IGF), łożyskowy czynnik wzrostu (ang. *placental growth factor* – PlGF), płytkopochodny czynnik wzrostu (ang. *platelet derived growth factor* – PDGF), czynnik wzrostu hepatocytów (ang. *hepatocyte growth factor* – HGF), transformujący czynnik wzrostu  $\beta$  (ang. *transforming growth factor beta* – TGF- $\beta$ ), czynnik indukowany hipoksją (ang. *hypoxia-inducible factor 1 alpha* – HIF-1 $\alpha$ ), bFGF i interleukina 8 (IL-8) [1, 2]. Wśród nich kluczową rolę odgrywa VEGF, którego obfitym źródłem są także same komórki nowotworowe.

Hipoksja tkanek wokół rozwijającego się guza nowotworowego oraz komórki nowotworowe produkujące czynniki wzrostu należą do mechanizmów powodujących, że wraz z rozwojem nowotworu dochodzi do wzrostu gęstości naczyń włosowatych. Nowo powstałe kapilary zapewniają szybką dostawę tlenu i substancji energetycznych. W konsekwencji prowadzą do dalszego wzrostu nowotworu, ale stanowią także drogę rozprzestrzeniania się komórek nowotworowych i możliwość powstania przerzutów odległych. A zatem proces angiogenezy warunkuje szybki wzrost nowotworów, w tym guzów litych, oraz przyspiesza i umożliwia powstawanie przerzutów nowotworowych [3], a inhibitory angiogenezy stanowią dużą terapeutyczną wartość zarówno w kontroli wzrostu guza, jak i jego przerzutów [4].

Od dłuższego czasu poszukuje się nowych metod w walce z chorobą nowotworową, w tym metod wspomagających stosowaną już terapię, leczenie chirurgiczne, chemioterapię czy też powodującą wiele efektów ubocznych agresywną radioterapię. Wobec powyższych faktów duże nadzieje daje możliwość ingerencji w proces angiogenezy. Dlatego też wciąż poszukuje się nowych sposobów zahamowania powstawania kapilar w otoczeniu nowotworu. W badaniach *in vitro* i *in vivo* udowodniono, że witaminy hamują neoangiogenezę na wielu jej etapach. Biorą udział w różnorodnych procesach na poziomie komórkowym i tkankowym. W pracy przedstawiono poznane dotąd mechanizmy, poprzez które witaminy wpływają na proces angiogenezy towarzyszący chorobom nowotworowym.

### Witamina E

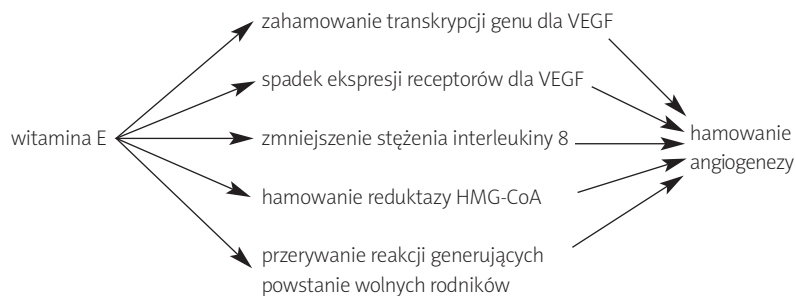
Termin witamina E dotyczy kilku pokrewnych związków chemicznych, izoprenoidowych pochodnych 6-hydroksychromianów. Spośród nich największą aktywność biologiczną wykazuje D- $\alpha$ -tokoferol.

Jednym ze sposobów, poprzez który tokotrienol hamuje angiogenezę, jest inhibicja reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A (HMG-CoA) [5, 6]. Tokoferol powoduje także zmniejszenie stężenia interleukiny 8 [6], któ-

Recently much attention has been paid to the process of angiogenesis, which conditions and enables neoplasm growth and speeds up metastasis formation. Great hopes are connected with the possibility of the influence of vitamins on angiogenesis. That is why new ways of angiogenesis inhibition are being looked for.

On the basis of *in vivo* and *in vitro* studies it was demonstrated that vitamins inhibit angiogenesis. The mechanism of angiogenesis inhibition by vitamins involves the transcription of genes of angiogenic factors such as VEGF, decreased expression of VEGF receptor, activation of transcription factors inhibition, angiopoietin 2 level decrease, increased apoptosis of endothelial cells, glutathione peroxidase inhibition, tyrosine kinase activity decrease, etc. Accordingly, it is possible that vitamins, whose role in this field is underestimated, could be a significant supporting component of neoplasm therapy.

**Key words:** vitamins, neoplasm, angiogenesis, VEGF.



**Ryc. 1.** Hamowanie angiogenezy przez witaminę E

**Fig. 1.** Angiogenesis inhibition by vitamin E

ra wzrasta po ekspozycji na nadtlenuk wodoru, a więc w odpowiedzi na stres oksydacyjny [7]. Potwierdzają to również inne badania, w których wykazano, że dawka 40  $\mu\text{M}$   $\alpha$ -tokoferolu znacznie zmniejsza stężenie interleukiny 8 i w następstwie hamuje angiogenezę [8]. Jak wiadomo, witamina E działa również jako antyoksydant, przerywając reakcje łańcuchowe generujące wolne rodniki [9], a zatem i na tej drodze może hamować powstawanie nowych kapilar. Z najnowszych badań wynika także, że witamina E hamuje transkrypcję genu dla VEGF w komórkach czerniaka oraz zmniejsza ekspresję receptorów dla VEGF, przez co uniemożliwia rozwój nowych naczyń [10] (ryc. 1).

### Witamina C

Do tej pory poznano dwa mechanizmy, poprzez które kwas askorbinowy wpływa na angiogenezę. Pierwszy jest uwarunkowany antyoksydacyjnymi właściwościami witaminy, drugi dotyczy stymulacji syntezy kolagenu [4].

#### Właściwości antyoksydacyjne

Kwas askorbinowy jest inhibitorem peroksydazy wodorowej [4]. Enzym ten katalizuje reakcję powstawania nadtlenuk wodoru, który stymuluje proces powstawania nowych kapilar [11, 12]. Udowodniono również, że kwas askorbinowy hamuje aktywację czynnika jądrowego  $\kappa\text{B}$  (NF- $\kappa\text{B}$ ) [13, 14] zwiększającego syntezę reaktywnych form tlenu [15], a w dalszym etapie angiogenezę.

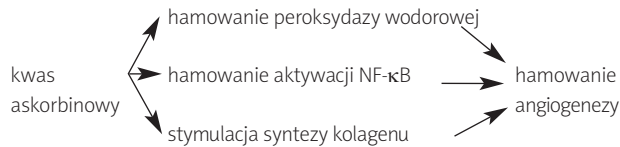
#### Stymulacja syntezy kolagenu

Dowiedziano, że regulacja syntezy kolagenu odgrywa ważną rolę na każdym etapie angiogenezy, a sam kolagen może działać zarówno jako stymulator, jak i inhibitor naczyniotworzenia. W przypadku, gdy migrującym komórkom endotelialnym jest dostępna odpowiednia przestrzeń międzykomórkowa, kolagen odgrywa rolę stymulatora. Odwrotnie, jeśli komórki endotelialne nie mają swobody migracji, kolagen działa jako inhibitor angiogenezy [16, 17].

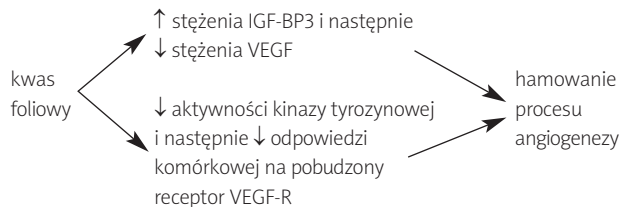
Kwas askorbinowy pełni ważną funkcję w procesie syntezy kolagenu. Działanie to jest związane z wpływem na transkrypcję mRNA prokolagenu I i III, katalizę posttranslacyjnej hydroksylacji kolagenu, nagromadzeniem monomerów prokolagenu i ich następczym wydzielaniem do przestrzeni międzykomórkowej.

Należy podkreślić, że witaminę C postrzega się jako inhibitor naczyniotworzenia [4], przy czym stopień hamowania angiogenezy przez witaminę C zależy od zastosowanej dawki witaminy. W badaniach *in vitro* na komórkach śródbłonna wołu podanie witaminy C w dawce 100 nM doprowadziło do częściowego zahamowania tworzenia naczyń, a podanie powyżej 1  $\mu\text{M}$  witaminy C spowodowało całkowite zahamowanie tworzenia sieci naczyniowej.

Przypuszcza się, że wiele czynników związanych z hamowaniem wzrostu i inwazyjności litych nowotworów złośliwych jest istotnie uzależnionych od aktywności kwasu askorbinowego [18], a witamina C może być wartościowym czynnikiem w dodatkowej terapii nowotworowej [19, 20] (ryc. 2).



**Ryc. 2.** Hamowanie angiogenezy przez witaminę C  
**Fig. 2.** Angiogenesis inhibition by vitamin C



**Ryc. 3.** Hamowanie neoangiogenezy przez kwas foliowy  
**Fig. 3.** Angiogenesis inhibition by folic acid

Dodatkową zaletą kwasu askorbinowego jest jego rozpuszczalność w wodzie, co z kolei znacznie zmniejsza szansę wystąpienia efektów ubocznych w przypadku dłuższej trwającej terapii.

### Kwas foliowy

Kwas foliowy, należący do klasy związków zwanych folacydami, jest zbudowany z zasady pterydynowej połączonej z jedną cząsteczką kwasu p-aminobenzoowego i kwasu glutaminowego.

Kwas foliowy wpływa na wzrost stężenia insulinopodobnego czynnika wzrostu wiążącego białko trzecią (IGF-BP3). Sam IGF-BP3 powoduje zmniejszenie ekspresji receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGF-R), zmniejszenie stężenia insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-II) i co istotne – zmniejszenie stężenia VEGF. Ponadto kwas foliowy powoduje zmniejszenie aktywności kinazy tyrozynowej, która – jak wiadomo – jest wtórnym przekaźnikiem VEGF [21] (ryc. 3).

### Witamina B<sub>6</sub>

Witaminą B<sub>6</sub> nazywa się pochodne pirydyny, takie jak pirydoksyna, pirydoksal i pirydoksamina oraz ich fosforany. Udowodniono już, że 5-fosforal pirydoksalu (PLP), pirydoksal (PL) oraz pirydoksyna hamują angiogenezę. Działania tego nie wykazuje natomiast pirydoksamina [22]. Wiadomo, że PLP jest koenzymem wielu enzymów, w tym polimerazy RNA [23, 24], odwrotnej transkryptazy [25] i polimerazy DNA. Udowodniono także, że witamina B<sub>6</sub> moduluje transkrypcję poprzez oddziaływanie na receptory hormonów glukokortykosteroidowych oraz steroidowych [26, 27]. Sugeruje się również, że witamina B<sub>6</sub> hamuje syntezę tlenu azotu, który – jak wiadomo – stymuluje proces angiogenezy [28]. Stopień hamowania angiogenezy przez PLP, PL oraz pirydoksyny zależy od zastosowanej dawki. W badaniach *in vivo* PLP hamuje angiogenezę już w dawkach 25–500 μmol/l, zupełne zahamowanie angiogenezy zaobserwowano po zastosowaniu PLP w dawce 2,5 mmol/l, a w przypadku pirydoksyny 5 mmol/l [22].

### Witamina A

Istnieją nieliczne dowody na temat wpływu witaminy A (retinolu) na neoangiogenezę. Satoka i wsp. na podstawie badań nad HNSCC (ang. *head and neck squamous cell carcinoma*) udowodnili, że witamina A poprzez hamowanie niektórych czynników angiogennych hamuje proces powstania kapilar. Ponadto hamuje proliferację komórek nowotworowych, zatrzymuje cykl komórkowy, indukuje apoptozę oraz zwiększa wrażliwość komórek nowotworowych na stosowaną chemioterapię. Na podstawie wielokierunkowego działania witaminy A hamującego w rezultacie wzrost nowotworów oraz powstanie przerzutów w następstwie hamowania angiogenezy Satoka i wsp. potwierdzili rolę witaminy A zarówno w prewencji, jak i w terapii HNSCC [29].

### Witamina D

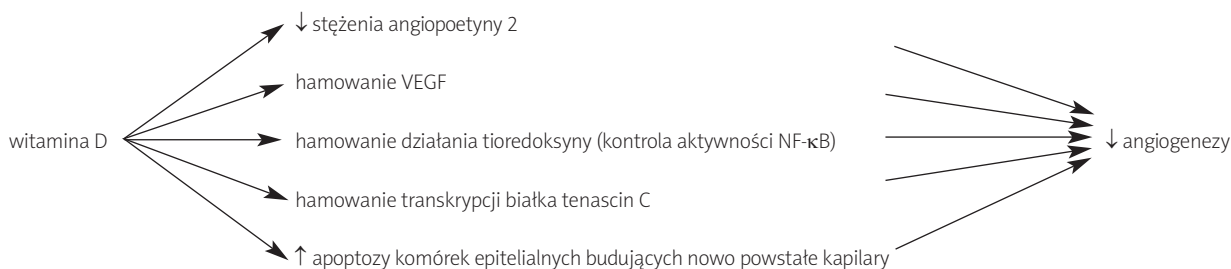
Termin witamina D obejmuje grupę steroidów, z których w wyniku przemian biochemicznych powstaje hormon kalcytriol (1α,25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>). Witamina D<sub>3</sub> (cholekalcyferol) jest kluczowym czynnikiem, który reguluje mineralizację kości i gospodarkę wapniową w organizmie [30]. Poza tym hamuje proliferację komórek, indukuje zatrzymanie cyklu komórkowego oraz apoptozę komórek. Zgodnie z doniesieniami witamina D<sub>3</sub> hamuje również proces angiogenezy [31–35].

Produkt przemian witaminy D – kalcytriol, jest również czynnikiem antyproliferacyjnym [37] i podobnie jak witamina D hamuje proces powstawania nowych kapilar [29, 31, 36, 37] oraz hamuje aktywność proteinaz serynowych i metaloproteinaz, przez co zmniejsza inwazję guza oraz powstanie przerzutów [31]. Na podstawie wielu doniesień wiadomo, że antynowotworowe właściwości witaminy D i jej pochodnych będące rezultatem zahamowania procesu angiogenezy mogą być następstwem różnych mechanizmów działania. Witamina D oddziałuje na receptor VDR, poprzez który regulowanych jest ponad 50 genów. Wiadomo również, że ekspresję VDR wykazują komórki tkanki kostnej i jelit, ale również gruczołu piersiowego, okrężnicy, prostaty, komórki hematopoetyczne, skóry oraz komórki nowotworowe, w tym okrężnicy, prostaty, sutka [36] i czerniaka złośliwego [38]. Wiele doniesień potwierdza, że witamina D może wywierać korzystny efekt w procesie hamowania wzrostu tych nowotworów [38–46]. Udowodniono również, że 1,25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> hamuje proces powstania i rozwój nowotworu złośliwego pęcherza moczowego i białaczki [47–49].

Na podstawie wyników doświadczeń dotyczących raka wywodzącego się z komórek łuskowatych oraz włókniakoraka zauważono, że po zastosowaniu 1,25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> dochodzi do zmniejszenia stężenia angiogennej molekuly – angiopoetyny-2. Osborne i wsp. donoszą, że 1,25-dihydroksywitamina D<sub>3</sub> hamuje VEGF, a także powoduje regresję powstających kapilar poprzez dodatni wpływ na apoptozę budujących je komórek epitelialnych [31].

Innym mechanizmem działania kalcytriolu, poprzez który może on hamować tworzenie kapilar, jest wpływ na produkcję cytokiny IL-1β [32], a także hamujący wpływ na proces transkrypcji białka tenascin C, które promuje angiogenezę [50]. Tenascin C występuje w komórkach epitelialnych prawidłowych naczyń, jak również w komórkach epitelialnych będących pod wpływem działania nowotworu.

Witamina D również indukuje tioredoksynę wiążącą białko drugą. Ekspresja tioredoksyny jest zmniejszona w gu-



**Ryc. 4.** Hamowanie angiogenezy przez witaminę D i jej pochodne

**Fig. 4.** Angiogenesis inhibition by vitamin D

zach sutka, żołądka i okrężnicy. Według doniesień proteina druga wiąże i osłabia działanie aktywnej formy tioredoksyny, która kontroluje aktywność niektórych czynników transkrypcyjnych, w tym NF- $\kappa$ B.

Majewski i wsp. wykazali, że 1,25(OH) $_2$  D $_3$  w dawce 0,5  $\mu$ g/kg/dobę lub 1  $\mu$ g/kg/dobę znacznie zmniejsza proces angiogenezy. W dawce 1  $\mu$ g/kg/dobę uniemożliwia przerzuty raka prostaty w modelu szczurzym oraz znacznie hamuje rozwój ogniska nowotworu w płucach [51].

Prowadzone dotąd badania potwierdziły zatem, że kalcytriol hamuje wzrost czynników stymulujących proliferację komórek endotelialnych i powstawanie nowych kapilar. Zalety oddziaływania witaminy D związane z hamowaniem wzrostu guza i powstaniem przerzutów podkreśla dodatkowo fakt, że zwiększa ona wrażliwość komórek nowotworowych na stosowaną chemioterapię [31].

Niestety, efekt uboczny wywołany już w dawkach terapeutycznych, wymaganych do osiągnięcia chemioprewencji, jak hiperkalcemia, hiperkalciuria, czy też wapnienie tkanek miękkich, uniemożliwia terapeutyczne zastosowanie kalcytriolu [30, 36, 37]. Dlatego prowadzone są badania nad wykorzystaniem analogów aktywnej postaci witaminy D $_3$ , które również mają antyproliferacyjne właściwości i jednocześnie w znacznie mniejszym stopniu wywołują hiperkalcemię. Nadzieję dają syntetyczne analogii kalcytriolu, tzw. deltanoidy (wśród nich KH-1060, EB-1089, 1- $\alpha$  hydroksywitamina D $_5$ ) i naturalne hormony jak 25(OH) D $_3$ , z których docelowe tkanki, narządy, na przykład prostata, syntetyzują aktywne analogii lokalnie [36, 52]. Furigay i wsp. udowodnili, że naturalny analog witaminy D $_3$  (który jest jednocześnie jej metabolitem), 1,25-dihydroksy-3-epi-witamina D $_3$  (3-epiD $_3$ ) również hamuje proliferację komórek endotelialnych (zatrzymując je w fazie cyklu komórkowego G0/G1) i przez to hamuje angiogenezę, w większym stopniu powoduje apoptozę komórek i co istotne wywiera minimalny efekt hiperkalcemiczny. Według Furigay i wsp. 3-epiD $_3$  jest potencjalnym inhibitorem wzrostu komórek endotelialnych [37].

Wydaje się, że wpływ deltanoidów na proliferację komórek, apoptozę, różnicowanie i angiogenezę jest wywierany poprzez oddziaływanie na receptor dla witaminy D (ryc. 4.).

## Podsumowanie

Sam mechanizm działania poszczególnych witamin jest złożony, tak jak i różne są punkty uchwytu ich działania. Stąd też mają one wpływ na wiele procesów zachodzących w ko-

mórkach, w tym na dojrzewanie komórkowe i apoptozę. Bardzo istotnym spośród wszystkich tych mechanizmów jest fakt hamowania przez witaminy procesu neoangiogenezy, warunkującego wzrost nowotworów i powstanie przerzutów. To dodatkowo zwiększa wartość ich działania w odniesieniu do nowotworów. Odpowiednia podaż witamin, w szczególności osobom cierpiącym na nowotwór, jako uzupełnienie stosowanego leczenia chirurgicznego, chemo- i radioterapii mogłaby zatem w sposób istotny opóźnić proces jego rozwoju i zwiększyć skuteczność aktualnie prowadzonej terapii.

## Piśmiennictwo

1. Witkowski A, Rużyłto W. Terapeutyczna angiogeneza. Nowe możliwości leczenia choroby niedokrwiennej serca. *Kardiol Pol* 2003; 58: 328-31.
2. Tasetti F, Ferrari N, De Flora S, Albini A. Angioprevention: angiogenesis is a common and key target for cancer chemopreventive agents. *FASEB J* 2002; 16: 2-14.
3. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med* 1971; 285: 1182-6.
4. Ashino H, Shimamura M, Nakajima H, Dombou M, Kawanaka S, Oikawa T, Iwaguchi T, Kawashima S. Novel function of ascorbic acid as an angiostatic factor. *Angiogenesis* 2003; 6: 259-69.
5. Parker RA, Pearce BC, Clark RW, Gordon DA, Wright JJ. Tocotrienols regulate cholesterol production in mammalian cells by post-transcriptional suppression of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase. *J Biol Chem* 1993; 268: 11230-8.
6. Miyazawa T, Inokuchi H, Hirokane H, Tsuzuki T, Nakagawa K, Igarashi M. Anti-angiogenic potential of tocotrienol in vitro. *Biochemistry (Mosc)* 2004; 69: 67-9.
7. Shono T, Ono M, Izumi H, Jimi SI, Matsushima K, Okamoto T, Kohno K, Kuwano M. Involvement of the transcriptional factor NF-kappaB in tubular morphogenesis of human microvascular endothelial cells by oxidative stress. *Mol Cell Biol* 1996; 16: 4231-9.
8. Tang F Y, Meydani M. Green tea catechins and vitamin E inhibit angiogenesis of human microvascular endothelial cells through suppression of IL-8 production. *Nutr Cancer* 2001; 41: 119-25.
9. Traber MG, Packer L. Vitamin E: beyond antioxidant function. *Am J Clin Nutr* 1995; 62: 1501S-9S.
10. Malafa MP, Fokum FD, Smith L, Louis A. Inhibition of angiogenesis and promotion of melanoma dormancy by vitamin E succinate. *Ann Surg Oncol* 2002; 9: 1023-32.
11. Brauchle M, Funk JO, Kind P, Werner S. Ultraviolet B and H $_2$ O $_2$  are potent inducers of vascular endothelial growth factor expression in cultured keratinocytes. *J Biol Chem* 1996; 271: 21793-7.
12. Kuroki M, Voest EE, Amano S, et al. Reactive oxygen intermediates increase vascular endothelial growth factor expression in vitro and in vivo. *J Clin Invest* 1996; 98: 1667-75.
13. Hirano F, Tanaka H, Miura T, Hirano Y, Okamoto K, Makino Y, Makino I. Inhibition of NF-kB-dependent transcription of human

- immunodeficiency virus 1 promoter by a phosphodiester compound of vitamin C and vitamin E, EPC-K1. *Immunopharmacology* 1998; 39: 31-8.
14. Nagao N, Etoh T, Yamaoka S, Okamoto T, Miwa N. Enhanced invasion of Tax-expressing fibroblasts into the basement membrane is repressed by phosphorylated ascorbate with simultaneous decreases in intracellular oxidative stress and NF-kappa B activation. *Antioxid Redox Signal* 2000; 2: 727-38.
  15. Anderson MT, Staal FJT, Gitler C, Herzenberg LA, Herzenberg LA. Separation of oxidant-initiated and redox-regulated steps in the NF-kappa B signal transduction pathway. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 11527-31.
  16. Ingber D, Folkman J. Inhibition of angiogenesis through modulation of collagen metabolism. *Lab Invest* 1988; 59: 44-51.
  17. Nicosia RF, Besler P, Bonanno E, Diven J. Regulation of angiogenesis in vitro by collagen metabolism. *In Vitro Cell Dev Biol* 1991; 27: 961-6.
  18. Cameron E, Pauling L, Leibovitz B. Ascorbic acid and cancer: a review. *Cancer Res* 1979; 39: 663-81.
  19. Cameron E, Rotman D. Ascorbic acid, cell proliferation, and cancer. *Lancet* 1972; 1: 542.
  20. Cameron E, Pauling L. Ascorbic acid and the glycosaminoglycans. An orthomolecular approach to cancer and other diseases. *Oncology* 1973; 27: 181-92.
  21. Jaszewski R, Khan A, Sarkar FH, et al. Folic acid inhibition of EGFR-mediated proliferation in human colon cancer cell lines. *Am J Physiol Cell Physiol* 1999; 277: C1142-C8.
  22. Matsubara K, Mori M, Matsuura Y, Kato N. Pyridoxal 5-phosphate and pyridoxal inhibit angiogenesis in serum-free rat aortic ring assay. *Int J Mol Med* 2001; 8: 505-8.
  23. Venegas A, Martial J, Valenzuela P. Active site-directed inhibition of E. coli DNA-dependent RNA polymerase by pyridoxal 5'-phosphate. *Biochem Biophys Res Commun* 1973; 55: 1053-9.
  24. Martial J, Zaldivar J, Bull P, Venegas A, Valenzuela P. Inactivation of rat liver RNA polymerases I and II and yeast RNA polymerase I by pyridoxal 5'-phosphate. Evidence for the participation of lysyl residues at the active site. *Biochemistry* 1975; 14: 4907-11.
  25. Basu A, Tirumalai RS, Modak MJ. Substrate binding in human immunodeficiency virus reverse transcriptase. An analysis of pyridoxal 5'-phosphate sensitivity and identification of lysine 263 in the substrate-binding domain. *J Biol Chem* 1989; 264: 8746-52.
  26. Allgood VE, Powell-Oliver FE, Cidlowski JA. Vitamin B6 influences glucocorticoid receptor-dependent gene expression. *J Biol Chem* 1990; 265: 12424-33.
  27. Komatsu SI, Watanabe H, Oka T, Tsuge H, Nii H, Kato N. Vitamin B-6 supplemented diets compared with a low vitamin B-6 diet suppress azoxymethane-induced colon tumorigenesis in mice by reducing cell proliferation. *J Nutr* 2001; 131: 2204-7.
  28. Komatsu S, Yanaka N, Matsubara K, Kato N. Antitumor effect of vitamin B6 and its mechanism. *Biochem-Biophys-Acta* 2003; 1647: 127-30.
  29. Satake K, Takagi E, Ishii A, Kato Y, Imagawa Y, Kimura Y, Tsukuda M. Anti-tumor effect of vitamin A and D on head and neck squamous cell carcinoma. *Auris Nasus Larynx* 2003; 30: 403-12.
  30. van den Bemd GJ, Chang GT. Vitamin D and vitamin D analogs in cancer treatment. *Curr Drug Targets* 2002; 3: 85-94.
  31. Osborne JE, Hutchinson PE. Vitamin D and systemic cancer: is this relevant to malignant melanoma? *Br J Dermatol* 2002; 147: 197-213.
  32. Norman AW, Bishop JE, Bula CM, Olivera CJ, Mizwicki MT, Zanello LP, Ishida H, Okamura WH. Molecular tools for study of genomic and rapid signal transduction responses initiated by 1 alpha,25 (OH)(2)-vitamin D (3). *Steroids* 2002; 67: 457-66.
  33. Verlinden L, Verstuyf A, Van Camp M, et al. Two novel 14-Epi-analogues of 1,25-dihydroxyvitamin D3 inhibit the growth of human breast cancer cells in vitro and in vivo. *Cancer Res* 2000; 60: 2673-9.
  34. Fioravanti L, Miodini P, Caappelletti V, DiFronzo G. Synthetic analogs of vitamin D3 have inhibitory effect on breast cancer cell lines. *Anticancer Res* 1998; 18: 1703-8.
  35. Blutt SE, Polek TC, Stewart LV, Kattan MW, Weigel NL. A calcitriol analogue, EB1089, inhibits the growth of LNCaP tumors in nude mice. *Cancer Res* 2000; 60: 779-82.
  36. Guyton KZ, Kensler TW, Posner GH. Vitamins D and vitamin D analogs as cancer chemopreventive agents. *Nutr Rev* 2003; 61: 227-38.
  37. Furigay P, Swamy N. Anti-endothelial properties of 1,25-dihydroxy-3-epi-vitamin D3, a natural metabolite of calcitriol. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004; 89-90: 427-31.
  38. Hansen CM, Frandsen TL, Brünner N, Binderup L. 1 alpha,25-Dihydroxyvitamin D3 inhibits the invasive potential of human breast cancer cells in vitro. *Clin Exp Metastasis* 1994; 12: 195-202.
  39. Schwartz GG, Wang MH, Zang M, Singh RK, Siegal GP. 1 alpha,25-Dihydroxyvitamin D (calcitriol) inhibits the invasiveness of human prostate cancer cells. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997; 6: 727-32.
  40. Skowronski RJ, Peehl DM, Feldman D. Vitamin D and prostate cancer: 1,25 dihydroxyvitamin D3 receptors and actions in human prostate cancer cell lines. *Endocrinology* 1993; 132: 1952-60.
  41. Miller GJ, Stapleton GE, Hedlund TE, Moffat KA. Vitamin D receptor expression, 24-hydroxylase activity, and inhibition of growth by 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 in seven human prostatic cancer cell lines. *Clin Cancer Res* 1995; 1: 997-1003.
  42. Frampton RJ, Omond SA, Eisman JA. Inhibition of human cancer cell growth by 1,25-dihydroxyvitamin D3 metabolites. *Cancer Res* 1983; 43: 4443-7.
  43. Colston KW, Chander SK, Mackay AG, Coombes RC. Effects of synthetic vitamin D analogues on breast cancer cell proliferation in vivo and in vitro. *Biochem Pharmacol* 1992; 44: 693-702.
  44. Cross HS, Pavelka M, Slavik J, Peterlik M. Growth control of human colon cancer cell by vitamin D and calcium in vitro. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84: 1355-7.
  45. Shabahang M, Buras RR, Davoodi F, Schumaker LM, Nauta RJ, Evans SR. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 receptor as a marker of human colon carcinoma cell line differentiation and growth inhibition. *Cancer Res* 1993; 53: 3712-8.
  46. Halline AG, Davison NO, Skarosi SF, Sitrin MD, Tietze C, Alpers DH, Brasitus TA. Effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on proliferation and differentiation of Caco-2 cells. *Endocrinology* 1994; 134: 1710-7.
  47. Konety BR, Lavelle JP, Pirtskalaishvili G, et al. Effects of vitamin D (calcitriol) on transitional cell carcinoma of the bladder in vitro and in vivo. *J Urol* 2001; 165: 253-8.
  48. Mangelsdorf DJ, Koeffler HP, Donaldson CA, Pike JW, Haussler MR. 1,25-Dihydroxyvitamin D3-induced differentiation in a human promyelocytic leukemia cell line (HL-60): receptor-mediated maturation to macrophage-like cells. *J Cell Biol* 1984; 98: 391-8.
  49. Vandewalle B, Watzet N, Lefebvre J. Effects of vitamin D3 derivatives on growth, differentiation and apoptosis in tumoral colonic HT 29 cells: possible implication of intracellular calcium. *Cancer Lett* 1995; 97: 99-106.
  50. González-Sancho JM, Alvares-Dolado M, Muñoz A. 1,25 Dihydroxyvitamin D3 inhibits tenascin-C expression in mammary epithelial cells. *FEBS Lett* 1998; 426: 225-8.
  51. Majewski S, Skopinska M, Marczak M, Szmurlo A, Bollag W, Jablonska S. Vitamin D is a potent inhibitor of tumor cell-induced angiogenesis. *J Invest Dermatol Symp Proc* 1996; 1: 97-101.
  52. Schwartz G. Prostate cancer and vitamin D: from concept to clinic. A ten-year update. in: *Vitamin D Endocrin System. Structural, Biological, Genetic and Clinical Aspects*. Norman AW, Boulion R, Thomasset M (eds.). Riverside, CA: University of California 2000; 445-50.

#### Adres do korespondencji

dr hab. med. **Jadwiga Joško**

Katedra i Zakład Medycyny i Epidemiologii Środowiskowej w Zabrzu  
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach  
ul. Jordana 19  
41-800 Zabrze  
tel./faks +48 32 272 28 47  
e-mail: jjosko@slam.katowice.pl