

*Aktuelne teme/
Current topics*

Correspondence to:

Katarina Zeljić, PhD

Biološki fakultet, Univerzitet u Beogradu
11000 Beograd, Srbija
Studentski Trg 3

Institut za medicinska istraživanja
Vojnomedicinska akademija
11000 Beograd, Srbija
Crnotravska 17

Tel: +381 63 84 52 350 Fax: +381 11
266 27 22

E-mail: katarina.zeljic@bio.bg.ac.rs
katjaze@yahoo.com

VITAMIN D KAO ANTIKANCEROGENI
AGENS: MOGUĆNOSTI PRIMENE U
TERAPIJI

VITAMIN D AS AN ANTICANCER AGENT:
POSSIBILITY OF USING IT IN THERAPY

Katarina Zeljić^{1,2}, Gordana Šupić^{2,3}, Zvonko Magić^{2,3}

¹ Biološki fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija

² Institut za medicinska istraživanja, Vojnomedicinska akademija,
Beograd, Srbija

³ Medicinski fakultet Vojnomedicinske akademije, Univerzitet odbrane,
Beograd, Srbija

Ključne reči

vitamin D, kancer, polimorfizmi gena za
receptor za vitamin D

Key words

Vitamin D, cancer, vitamin D receptor
gene polymorphisms

Apstrakt

Deficijencija vitamina D je zabeležena kod velikog procenta svetske populacije. Prethodna epidemiološka istraživanja su pokazala da je nedovoljna količina vitamina D u serumu udružena sa povećanim rizikom za razvoj različitih tipova kancera i lošom prognozom bolesti. *In vitro* i *in vivo* studijama je pokazano da aktivna forma vitamina D, kalcitriol, ima antikancerogeni efekat, koji se ogleda u zaustavljanju ćelijskog ciklusa, inicijaciji ćelijske diferencijacije, indukciji apoptoze, sprečavanju invazije malignih ćelija i antiangiogenetskom dejstvu. Dokazani antikancerogeni efekat vitamina D ukazuje na značaj izučavanja polimorfizama nukleotidne sekvence u genima ključnim za funkcionisanje i metabolizam vitamina D, kao i upotrebe samog vitamina D i/ili njegovih sintetičkih analoga u preventivne i terapijske svrhe. Ovim radom su predstavljene odlike vitamina D kao antikancerogenog agensa, kao i mogućnosti i izazovi potencijalne primene vitamina D u terapiji kancera.

UVOD

Vitamin D

Vitamin D je otkriven krajem devetnaestog veka kao agens koji se može sintetisati nakon izlaganja Sunčevom ili veštačkom ultravioletnom zračenju i može koristiti za lečenje ⁽¹⁾. Po hemijskoj prirodi je steroidni molekul-sekosteroid, rastvorljiv u mastima ⁽¹⁾. Obzirom na činjenicu da se vitamin D može sintetisati usled izlaganja Sunčevom zračenju, postoje mnogobrojne tvrdnje da ovaj molekul zapravo nije „pravi“ vitamin, već hormon ⁽²⁾. U tom smislu i dalje postoje nesuglasice u stručnoj i naučnoj javnosti, iako je termin vitamin D daleko prihvaćeniji i zastupljeniji u literaturi.

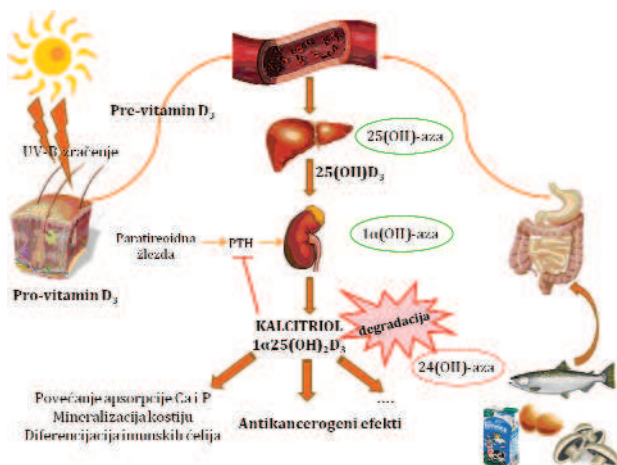
Vitamin D je u prirodi prisutan u dve forme: vitamin D₂ (ergokalciferol), koji je biljnog porekla i vitamin D₃ (holekalciferol), koji je životinjskog porekla ⁽³⁻⁵⁾. Neke namirnice su prirodno bogate vitaminom D, kao što su jaja, masne ribe, pečurke, dok se veliki procenat namirnica kon-

trolisano obogaćuje vitaminom D i to najčešće mleko i mlečni proizvodi ^(6,7). Značaj sinteze i unosa vitamina D ishranom se posebno ističe u cilju pravilnog razvoja kostiju, obzirom da je potvrđena uloga vitamina D u metabolizmu kalcijuma i fosfata i mineralizaciji kostiju.

Vitamin D je u organizmu čoveka prisutan u ćelijama bazalnog sloja kože u provitaminskoj formi: 7-dehidroholesterol (7-dehidroholekalciferol). Sinteza vitamina D predstavlja kompleksan fotohemijski proces. Pod dejstvom Sunčevog zračenja, prevashodno ultravioletnih B zraka (UV-B, talasna dužina 270-300 nm), provitaminska forma izomerizuje do pre-vitamina D₃ (holekalciferol), koji se vezuje za vitamin D vezujući protein i u takvom kompleksu dalje transportuje krvotokom do jetre (Slika 1.). U mitohondrijama jetre se dešava prvi stepen hemijske modifikacije holekalciferola i to dodavanjem hidroksilne grupe na poziciji 25-C atoma, uz pomoć enzima 25-hidroksilaze (25(OH)-aza). Tako nastaje 25-hidroksiholekalciferol (25(OH)D₃) ili kalcidiol. Iz jetre se cirkulacijom kalcidiol transportuje do

mitochondrija proksimalnih tubula bubrega gde se vrši drugi stepen hidroksilacije na poziciji 1α -C atoma, enzimom 1α -hidroksilazom (1α (OH)-aza). Nakon drugog stepena hidroksilacije konačno nastaje $1\alpha,25$ -dihidroksiholekalciferol ($1\alpha,25$ (OH) $_2$ D $_3$) ili kalcitriol. Kalcitriol je metabolički aktivna forma vitamina D i samo u datom hemijskom obliku može vršiti fiziološke funkcije. Bitno je istaći da je enzim 1α -hidroksilaza pronađen, pored proksimalnih tubula bubrega i u imunskim ćelijama, epitelnim tkivima, prostati, kolonu, dojci, plućima i drugim mnogobrojnim ćelijama, tkivima i organima (2,4,5). Ovakvi nalazi su bili jedan od pokazatelja da vitamin D može ostvarivati veliki broj različitih fizioloških uloga.

Kada je reč o katabolizmu vitamina D, centralno mesto zauzima enzim 24-hidroksilaza (24(OH)-aza) koja ima ulogu u degradaciji 25 (OH)D $_3$ i $1\alpha,25$ (OH) $_2$ D $_3$. (Slika 1.) Dodavanjem hidroksilne grupe na 24-C atom kalcidiola odnosno kalcitriola nastaje $24,25$ (OH) $_2$ D $_3$ i $1\alpha,24,25$ (OH) $_3$ D $_3$, koji su značajno manje aktivni u poređenju sa aktivnom formom vitamina D. Sinteza kalcitriola je regulisana povratnom spregom: dok Ca^{2+} , P^+ i sam kalcitriol suprimiraju sintezu, povećanje koncentracije $24,25$ (OH) $_2$ D $_3$ i $1\alpha,24,25$ (OH) $_3$ D $_3$ indukuje sintezu kalcitriola (8).



Slika 1. Šematski prikaz metabolizma vitamina D

Kalcidiol predstavlja glavnu cirkulišuću formu vitamina D, čiji su poluživot i koncentracija u krvi daleko viši u odnosu na kalcitriol te se stoga kalcidiol i koristi kao indikator statusa vitamina D (3). Obzirom da je Sunčevo zračenje osnovni pokretač sinteze vitamina D u koži, nivo kalcidiola u serumu pokazuje sezonsko variranje, pri čemu je najviša koncentracija zabeležena kod osoba tokom letnjeg perioda, a najniža zimi i u toku ranog proleća (9). Interesantno je napomenuti da je uočeno postojanje etničkih/rasnih razlika u nivou vitamina D u serumu, pa tako osobe Afričkog porekla imaju oko dva puta niži nivo kalcidiola u poređenju sa osobama Evropskog porekla (10,11). Pored toga, upravo je među Afro Amerikancima zabeležena viša incidenca kolorektalnog karcinoma, kao i karcera prostate i dojke u poređenju sa belcima (10). Ovakvi nalazi dovode u opravdanu sumnju postojanje potencijalne veze između snižene koncentracije ili nedostatka vitamina D u cirkulaciji i pojave različitih tipova karcera.

Noviji epidemiološki podaci pokazuju da oko milijardu ljudi širom sveta, uključujući Severnu Ameriku i Evropu, ima deficijenciju vitamina D (12,13). Tako visok procenat zastupljenosti nedostatka vitamina D se najčešće objašnjava ishranom siromašnom ovim vitaminom, slabom izloženošću Sunčevom zračenju, ali i upotrebom krema za zaštitu od Sunca, koje u visokoj meri mogu inhibirati proces sinteze vitamina D (2).

Funkcije vitamina D

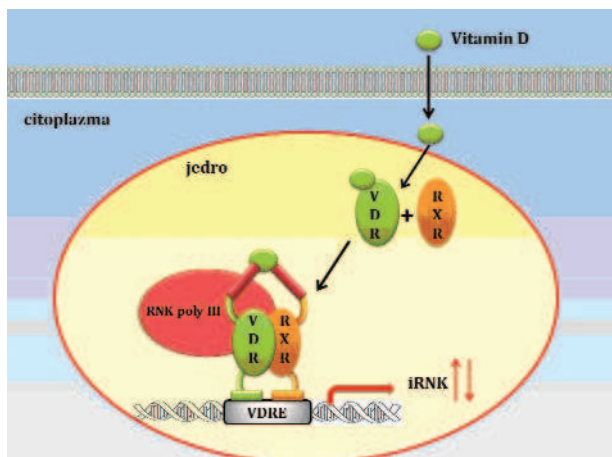
Najpoznatija fiziološka uloga vitamina D je uloga u metabolizmu kalcijuma i fosfata, kao i u mineralizaciji kostiju (8). Mnogobrojni eksperimenti sprovedeni na nokaut (Engl. knockout) miševima, deficijentnim za neki od gena ključnih za funkcionisanje i metabolizam vitamina D, ukazuju na abnormalnu morfologiju kostiju takvih miševa (8). Međutim, mnogobrojne *in vitro* i *in vivo* studije poslednjih decenija su pokazale da vitamin D zapravo ima plejotropnu funkciju. Naime, vitamin D zauzima značajnu ulogu u imunološkim procesima, ali ima i antikancerogeni efekat. Veza između vitamina D i karcera se može posmatrati na nekoliko nivoa, koji proističu iz sledećih činjenica (3):

- Nizak nivo vitamina D u cirkulaciji je udružen sa povišenim rizikom za razvoj karcinoma;
- Visok unos vitamina D je udružen sa sniženim rizikom razvoja karcinoma;
- Agresivnost karcera je niža u leto kada je produkcija vitamina D najviša;
- Polimorfizmi nukleotidne sekvence gena koji su uključeni u signalni put vitamina D su asociirani sa povišenim/sniženim rizikom za razvoj karcinoma.

Antikancerogeni efekat vitamina D

Uloga vitamina D u inhibiciji rasta karcera je prvi put pokazana studijama na životinjama i ćelijskim kulturama krajem 80-ih godina XX veka (4). Antikancerogeni efekat vitamina D se ogleda u zaustavljanju proliferacije, indukciji diferencijacije, indukciji apoptoze, antiangiogenetskim efektima i inhibiciji metastaze i invazije u okolne ćelije i tkiva (1-8).

Podaci mnogobrojnih epidemioloških studija ukazuju na postojanje asocijacije između incidence javljanja različitih tipova karcera i stepena izlaganja Sunčevom zračenju (13).



Slika 2. Pojednostavljeni šematski prikaz vitaminom D posredovane transkripcione regulacije genske aktivnosti

Dodatno, uočeno je da je niži nivo glavne cirkulišuće forme vitamina D u serumu povezan sa povišenim rizikom za nastanak kancera, a posebno kolorektalnog karcinoma, kancera dojke i prostate (8). Imajući sve navedeno u vidu, vitamin D se sa punim pravom smatra potencijalnim antikancerogenim agensom.

Uočeno je da povećanje koncentracije kalcidiola od 25 nmol/L smanjuje morbiditet za 17%, odnosno mortalitet za 29% od malignih tumora uopšte (14). Rizik za razvoj kolorektalnog karcinoma je bio 50% niži kod osoba čija je koncentracija kalcidiola bila 82 nmol/L u poređenju sa osobama koje su imale niži nivo kalcidiola (8,15). Generalno, nizak nivo serumskog kalcidiola se navodi kao faktor rizika za razvoj kolorektalnog karcinoma i karcinoma prostate (16). Kada je reč o sitnoćelijskom karcinomu pluća, kod pacijenta u ranom stadijumu bolesti koji su imali viši nivo kalcidiola u serumu i koji su u toku lečenja unosili visoke koncentracije vitamina D, zabeleženo je bolje ukupno preživljavanje i duži period bez pojave recidiva (17). Povišeni rizik za razvoj karcinoma dojke kod žena je povezan sa niskim nivoom cirkulišuće forme vitamina D (18). Kod žena u postmenopauzi, dodatno smanjenje koncentracije kalcidiola je u korelaciji sa progresijom bolesti i pojavom metastaza (18).

Molekularni mehanizmi ostvarivanja antikancerogenog dejstva vitamina D

Rastući je broj dokaza o aktivnosti vitamina D i njegovih metabolita u brojnim tkivima u organizmu. Naime, u mnogobrojnim tkivima je potvrđeno prisustvo receptora za vitamin D (Engl. Vitamin D Receptor-VDR), za koji se vezuje kalcitriol i preko kog obavlja svoje fiziološke uloge (8). Nakon vezivanja vitamina D od strane VDR receptora, dolazi do vezivanja i retinoid X receptora (Engl. Retinoid X Receptor-RXR) (Slika 2). Ovako formiran heterodimerni kompleks ima mogućnost interagovanja sa promotorskim sekvencama ciljnih gena preko takozvanih VDRE elemenata (Engl. Vitamin D Response Elements). Vezivanje VDR-RXR kompleksa za VDRE rezultuje aktivacijom ili represijom transkripcije ciljnih gena. Dalja preciznija kontrola transkripcije zahteva regrutovanje niza koregulatornih molekula: koaktivatora i korepresora (2,4,19). Prema nekim podacima, ekspresija preko 200 gena je regulisana upravo vitaminom D, odnosno VDR-RXR kompleksom (20).

Centralni efekat na proliferaciju vitamin D ostvaruje u G1/S kontrolnoj tački ćelijskog ciklusa. $1\alpha 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ indukuje gensku transkripciju inhibitora ciklin zavisnih kinaza p21 (WAF1/CIP1), što se smatra dovoljnim za zaustavljanje rasta i podsticanje diferencijacije (21). Pored toga, kalcitriol indukuje sintezu i/ili stabilizaciju inhibitora ciklin zavisne kinaze p27 (KIP1) (22-25).

Pokazano je da vitamin D ispoljava antikancerogene efekte regulacijom ključnih medijatora apoptoze i to represijom ekspresije antiapoptotskih proteina ili indukujući ekspresiju proapoptotskih proteina. Indukcija apoptoze nakon tretmana vitaminom D je pokazana u slučaju kancera dojke, kolona, prostate, melanoma, mijeloma i glioblastoma (25).

Posebno značajna funkcija vitamina D je sprečavanje invazije malignih ćelija. Pokazano je da fiziološke koncentracije kalcitriola inhibiraju invaziju brojnih ćelijskih tipova,

kao što su karcinomi prostate, dojke, pluća, eksperimentalno indukovano kancera bešike kod pacova i dr. (16,26).

Kalcitriol može inhibirati faktore rasta vaskularnog endotela, čime se i intenzitet angiogeneze smanjuje, u čemu se ogleda značajan aspekt antikancerogenog efekta vitamina D. U ćelijama kancera prostate, kalcitriol blokira signalni put angiogenetskog faktora IL-8, čime se sprečava migracija endotelinih ćelija (3,27).

Polimorfizmi VDR gena i povezanost sa nastankom kancera

VDR gen kodira receptor za vitamin D, koji ima ulogu u vezivanju kalcitriola i daljem prenosu signala preko niza citoplazmatskih glasnika do promotora ciljnih gena čija transkripcija može biti regulisana vitaminom D (8). U VDR genu je identifikovan veliki broj polimorfizama nukleotidne sekvence (Engl. Single Nucleotide Polymorphisms- SNPs) kako u egzonskim tako i u intronskim regionima. Najčešće proučavani SNP-ovi u VDR genu u studijama asocijacije za nastanak različitih tipova kancera su: FokI, BsmI, ApaI, TaqI, EcoRV, Cdx-2 i drugi. Značaj proučavanja VDR polimorfizama je potvrđen primerom da izvesni polimorfizmi utiču na tumorsku progresiju i uspešnost tretmana tamoksifenom u ranom stadijumu karcinoma dojke (23).

FokI polimorfizam je jedan od polimorfizama u VDR genu za koji je opisan funkcionalni efekat. Naime, mutirana forma rezultuje sintezom VDR proteina koji je za 3 amino kiseline kraći od izvorne forme (28). Pokazano je da između *wild type* i mutirane forme VDR receptora postoji razlika u transaktivacijskom kapacitetu u korist mutirane varijante (28). Rezultati nedavno sprovedene studije asocijacije polimorfizama VDR gena sa oralnim skvamocelularnim karcinomom, na uzorku pacijenta iz Srbije, ukazuju da su nosioci *wild type* genotipske varijante FokI polimorfizma imali značajno lošije preživljavanje u poređenju sa heterozigotnom i mutiranom varijantom (29). Istoimenom studijom je pokazano da se FokI polimorfizam VDR gena može koristiti kao nezavisni prognostički indikator u slučaju oralnog karcinoma (29).

Za BsmI, ApaI i TaqI polimorfizame VDR gena nije pokazano funkcionalno dejstvo. Tri navedena polimorfizma se nalaze u jakoj neravnoteži vezanosti i smatra se da u haplotipskom bloku mogu imati uticaja na stabilnost iRNK (28). Rezultati jedne studije pokazuju da su žene sa nivoom vitamina D nižim od 20 ng/ml i *wild type* genotipskom varijantom BsmI polimorfizma imale šest puta viši rizik za razvoj karcinoma dojke u poređenju sa nosiocima heterozigotnih i mutiranih genotipskih varijanti kod kojih je zabeležen viši nivo vitamina D (3). Isti trend je potvrđen i u slučaju karcinoma prostate (30,31) i kolona (11). Sa druge strane, u slučaju oralnog karcinoma je zabeleženo odsustvo asocijacije sa BsmI polimorfizmom (29). Kada je reč o proučavanju povezanosti pojedinačnih ApaI i TaqI polimorfizma sa karcinomima, zabeležen je niz različitih nalaza koji se razlikuje od studije do studije (3).

EcoRV polimorfizam je najčešće proučavan u vezi sa rizikom nastanka melanoma. Dati polimorfizam je bio asociiran sa povećanim rizikom za pojavu melanoma lociranim

na glavi, vratu i trupu (32). Dodatno, *wild type* forma alela je bila asocirana sa rizikom za metastaziranje (33). Sa druge strane, odsustvo asocijacije je pokazano u slučaju oralnog karcinoma (29), ali i kancera dojke (32,34).

Uvidom u literaturu, uočava se da su rezultati po pitanju vezanosti istih polimorfizama VDR gena sa pojavom različitih karcinoma kontradiktorni i mogu se značajno razlikovati između studija, što se najčešće pripisuje različitim veličinama studijskih grupa, postojanjem etničkih/rasnih razlika u učestalosti alela i/ili genotipova i etničkim različitostima u izloženosti faktorima spoljašnje sredine, ali i heterogenosti i specifičnostima ispitivanih tumorskih tipova. Ovakvi nekonzistentni rezultati među studijama ukazuju da će biti potrebno još dodatnih ispitivanja povezanosti VDR polimorfizama sa pojavom različitih tipova karcinoma, koji bi potencijalno mogli biti upotrebljeni u prognostičke i prediktivne svrhe. Pored toga, poseban akcenat je potrebno staviti i na ispitivanje SNP-ova u drugim genima koji su uključeni u signalni put vitamina D, ali i detaljnije se baviti proučavanjem vezanosti haplotipova sa rizikom za pojavu različitih karcinoma i preživljavanjem pacijenata.

Mogućnosti primene vitamina D u terapiji

Imajući u vidu nesumnjiv antikancerogeni efekat koji vitamin D ima, značajno naučno interesovanje se posvećuje potencijalnoj ulozi i korišćenju vitamina D u prevenciji i terapiji kancera (3).

Optimalna koncentracija kalcidiola u serumu za prevenciju kancera nije još uvek jasno definisana. Naime, prema nekim istraživanjima, najbolja koncentracija kalcidiola u serumu za prevenciju kancera počinje od 75 nmol/L, a najbolja se kreće u opsegu od 90-110 nmol/L (3). Takođe, relativno veliki problem predstavlja definisanje nivoa kalcidiola koji se smatra deficitarnim. Najšire je prihvaćeno stanovište da koncentracija kalcidiola manja od 50 nmol/L ili 20 ng/ml predstavlja deficitarnost vitamina D, vrednosti od 51-74 nmol/L ili 21-29 ng/ml se smatraju nedovoljnim, a koncentracija viša od 30 ng/ml je dovoljna koncentracija vitamina D (3). Primećeno je da oporavak pacijenata nakon uklanjanja primarnog tumora takođe ima veze sa sezonom u kojoj je operativni zahvat izvršen, što je u direktnoj vezi sa izloženosti Sunčevom zračenju i posledično sintezi vitamina D (35). U trenutku dijagnostikovanja različitih tipova karcinoma, kod velikog broja pacijenata koji su se podvrgli određivanju koncentracije vitamina D u serumu, je zabeležen nizak nivo, ispod određene normalne granice. U takvim situacijama je preporučena dnevna doza korišćenja kalcitriola, koja se kreće u opsegu od 25-100 mg (1 000-4 000 IU) (8).

Studije u kojima je merena VDR koncentracija imunoradiometrijskim esejima u različitim humanim karcinomima su pokazali da dolazi do promene broja VDR-a kada ćelija podleže malignoj transformaciji, što sugeriše na korišćenje merenja količine VDR-a kao prognostičkog markera (36).

Pretkliničkim *in vitro* i *in vivo* istraživanjima je pokazano da kalcitriol sinergistički deluje sa hemoterapeutcima (npr. analozi platine, taksani, DNK interkalirajući agensi), pojačavajući njihovu antikancerogenu aktivnost (8). Zapaženo je da davanje kalcitriola pre ili istovremeno sa hemoterapeutcima pojačava antikancerogeno dejstvo, dok dava-

nje kalcitriola nakon davanja citostatika nema efekta. U *in vitro* kulturi skvamocelularnih ćelija, vitamin D indukuje apoptozu, koja je dodatno pojačana usled uvođenja cisplatin (8). Istraživanjima je potvrđeno da povećani je antitumorski efekat kalcitriola i paklitaksela povezan sa značajnim smanjenjem ekspresije p21 gena (8), što rezultuje značajnim stepenom inhibicije proliferacije. Ovako dobijeni nalazi pretkliničkih studija dodatno ukazuju na značaj i mogućnost kliničkih izučavanja kombinovanog efekta kalcitriola i citostatika u terapiji kancera.

Sprovedenim kliničkim studijama u kojima su pacijenti tretirani kalcitriolom, pokazano je da oko 20-30% pacijenata usled tretmana razvija hiperkalcemiju (3,4,8), što je značajan ograničavajući faktor koji je delimično obeshrabrio dalje analize. U tom smislu se razvijaju različite strategije kojima bi se problem javljanja hiperkalcemije i hiperkalcemije mogao otkloniti. Pokazano je da se upotrebom glukokortikoida, kakav je npr. deksametazon, problem hiperkalcemije može biti umanjeno ili čak u potpunosti rešen (8). Drugi pristup je razvijanje sintetičkih analoga vitamina D koji bi imali modifikovanu hemijsku strukturu, ne bi li bili što otporniji na delovanje 24-hidroksilaze koja ima ulogu u degradaciji vitamina D, ali i prenebregnuti problem javljanja hiperkalcemije. Do danas je sintetisan veliki broj analoga vitamina D, čija se efikasnost upotrebe ispituje u *in vitro* i *in vivo* studijama. Svakako je neophodno odrediti optimalnu biološku-efektivnu dozu i maksimalno tolerišuću dozu vitamina D za različite tipove kancera. Studijama je pokazano da tretman kalcitriolom ili njegovim analogima zapravo štiti genom od akumulacije mutacija koje leže u osnovi ćelijske transformacije i progresije kancera (1).

Do sada, najviše proučavan analog vitamina D je EB1089. Tretman ovim analogom je smanjivao rast tumora za 80% uz odsustvo hiperkalcemije u mišjem modelu skvamocelularnog karcinoma glave i vrata (1). Kao posledica tretmana analogom kalcitriola EB1089 u ćelijama karcinoma glave i vrata zabeležena je suprimirana ekspresija određenih markera ćelijske progresije, kao što su N-kadherin i tenascin-C (1). Slični antikancerogeni potencijal EB1089 je zapažen u ksenograft modelima karcinoma dojke i prostate (1). Ipak, kliničkim studijama u kojima je analog EB1089 davan pacijentima sa karcinomom dojke, kolorektuma ili hepatocelularnog karcinoma, takođe se uočavao problem razvijanja hiperkalcemije (8).

ZAKLJUČAK

Imajući sve prethodno navedeno u vidu, opravdanost proučavanja vitamina D kao antikancerogenog agensa je neosporna i u predstojećem periodu se tek očekuju značajni rezultati proistekli iz *in vitro* i *in vivo* studija. Prema mišljenju brojnih istraživačkih grupa, najveći izazov ove tematike je istraživanje uloge vitamina D u ishrani u opštoj populaciji i/ili populacijama koje su podložne razvijanju specifičnih tipova tumora. Takođe, bitno je ispitati terapijski potencijal korišćenja vitamina D kod pacijenata koji već imaju dijagnostikovan karcinom.

Izučavanje veze između genotipskih varijanti VDR gena i nivoa vitamina D u serumu bi u perspektivi moglo da doprinese boljem razumevanju potencijalne primene vitam-

ina D za tretman odgovarajućih karcinoma. Posebnu pažnju treba obratiti na ispitivanje interakcija različitih gena uključenih u funkcionisanje i metabolizam vitamina D, ispitivanje povezanosti haplotipova sa pojavom karcinoma, ali i interakcije genotipskih varijanti sa sredinom.

Sve dok se ne sintetiše analog vitamina D koji će biti jednako efikasan i koji neće dovesti do pojave hiperkalcemije i hiperkalciurije, efikasan tretman karcinoma metabolitima vitamina D će ostati u izvesnoj meri problematičan.

Očekivano je da dalje opsežne genetičke analize, pretkliničke i kliničke studije daju jasniju sliku o mogućnosti primene vitamina D u tretmanu različitih tipova kancera.

Abstract

Vitamin D deficiency is registered in great majority of the world human population. Previous epidemiological studies reported that insufficient serum vitamin D concentration is associated with the risk of development of different cancers and poor patients' prognosis. *In vitro* and *in vivo* studies have demonstrated anticancerogen effects of vitamin D, which is reflected in cell cycle arrest, induction of cell differentiation, apoptosis induction, inhibition of malignant cell invasion and antiangiogenic effect. Proved anticancerogen effect of vitamin D indicates the importance of studying single nucleotide polymorphisms in genes responsible for vitamin D functioning and metabolism, as well as using vitamin D and/or vitamin D sintetic analogs for preventive and therapy purposes. Here, we outline vitamin D anticancerogen characteristics, as well as possibility and challenges of potential using it in cancer therapy.

LITERATURA

- Lin R, White J. The pleiotropic actions of vitamin D. *BioEssays* 2004; 26: 21-28.
- Dusso A, Brown A, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 289: F8-F28.
- Vuolo L, Somma C, Faggiano A, Colao A. Vitamin D and cancer. *Front endocrin* 2012; 3: doi: 10.3389/fendo.2012.00058.
- Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 26-34.
- Bikle D. What is new in vitamin D: 2006-2007. *Curr Opin Rheumatol* 2007, 19: 383-388.
- Davis C, Milner J. Nutrigenomics, vitamin D and cancer prevention. *J Nutrigenet Nutrigenomics* 2011; 4: 1-11.
- Kemmis C, Salvador S, Smith K, Welsh J. Human mammary epithelial cells express CYP27B1 and are growth inhibited by 25-hydroxyvitamin D-3, the major circulating form of vitamin D-3. *J Nutr* 2006; 136: 887-892.
- Deeb K, Trump D, Johnson C. Vitamin D signalling pathways in cancer: potential for anti-cancer therapeutics. *Nat Rev* 2007; 7: 684-700.
- Berry D, Hypponen E. Determinants of vitamin D status: focus on genetic variations. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2011; 20:331-336.
- Roff A, Taylor Wilson R. A novel SNP in a vitamin D response element of the CYP24A1 promoter reduces protein binding, transactivation and gene expression. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2008; 112: 47-54.
- Garland C, Garland F, Gorham E, Lipkin M, Newmark H, Mohr S, Holick M. The role of vitamin D in cancer prevention. *Am J Publish Health* 2004; 96: 252-261.
- Ramagopalan S, Heger A, Berlanga A, Maugeri N, Lincoln M, Burrell A, Handunnetthi L, Handel A, Disanto G, Orton SM, Watson C, Morahan J, Giovannoni G, Ponting C, Ebers G, Knight J. A ChIP-seq defined genome-wide map of vitamin D receptor binding: associations with disease and evolution. *Genome Res* 2010; doi:10.1101/gr.107920.110.
- Aung T, Chandina S, D'Silva K, Dimitrov N. The role of vitamin D in breast cancer. *Oncol Rev* 2009; 3: 19-25.
- Giovannucci E, Liu Y, Rimm E, Hollis B, Fuchs C, Stampfer M, Willett W. Prospective study of predictors of vitamin D status and cancer incidence and mortality in men. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 451-459.
- Gorham E, Garland C, Garland F, Grant W, Mohr S, Lipkin M, Newmark H, Giovannucci E, Wei M, Holick M. Vitamin D and prevention of colorectal cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005; 97: 179-194.
- Osborne J, Hutchinson P. Vitamin D and systemic cancer: is this relevant to malignant melanoma? *Br J Dermatol* 2002; 147: 197-213.
- Zhou W, Heist R, Liu G, Asomaning K, Neuberger D, Hollis B, Wain J, Lynch T, Giovannucci E, Su L, Christiani D. Circulating 25-Hydroxyvitamin D Levels Predict Survival in Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer Patients. *J Clin Oncol* 2007; 25: 479-485.
- Alimirah F, Peng X, Murillo G, Mehta R. Functional significance of vitamin D receptor FokI polymorphism in human breast cancer cells. *Plos One* 2011; 6: e16024.
- Amano Y, Komiyama K, Makishima M. Vitamin D and periodontal disease. *J Oral Sci* 2009; 51: 11-20.
- Field S, Newton-Bishop J. Melanoma and vitamin D. *Mol Oncol* 2011; 5: 197-214.
- Liu, M. Lee, M.-H. Cohen, M. Bommakanti, M. & L. P. Freedman: Transcriptional activation of the cdk inhibitor p21 by vitamin D3 leads to the induced differentiation of the myelomonocytic cell line U937. *Gene Dev* 1996; 10: 142-153.
- Lamprecht S, Lipkin M. Chemoprevention of colon cancer by calcium, vitamin D and folate: molecular mechanisms. *Nature Rev* 2003; 3: 601-614.
- Ylikomi T, Laaksi I, Lou Y, Martikainen P, Miettinen S, Pennanen P, Purmonen S, Syvala H, Vienonen A, Tuohimaa P. Antiproliferative action of vitamin D. *Vitamins and Hormones* 2002; 64: 357-406.
- Jensen S, Madsen M, Lukas J, Binderup L, Bartek J. Inhibitory effects of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D(3) on the G(1)-S phase-controlling machinery. *Mol Endocrinol* 2001; 15: 1370-1380.
- Hansen C, Binderup L, Hamberg K, Carlberg C. Vitamin D and cancer: effects of 1,25(OH)2D3 and its analogs on growth control and tumorigenesis. *Front Biosci* 2001; 6: 820-848.

26. Konety B, Lavelle J, Pirtskalaishvili G, Dhir R, Meyers SA, Nguyen T, Hershberger P, Shurin M, Johnson CS, Trump D, Zeidel M, Getzenberg R. Effects of vitamin D (calcitriol) on transitional cell carcinoma of the bladder in vitro and in vivo. *J Urol* 2001; 165: 253-258.
27. Bao B, Yao J, Lee Y. 1 α , 25-dihydroxyvitamin D3 suppress interleukin-8-mediated prostate cancer cell angiogenesis. *Carcinogen* 2006; 27: 1883-1893.
28. Uitterlinden A, Fang Y, van Meurs J, Pols H, van Leeuwen J. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. *Gene* 2004; 338: 143-156.
29. Zeljic K, Supic G, Stamenkovic Radak M, Jovic N, Kozomara R, Magic Z. VDR, CYP27B1 and CYP24A1 genes polymorphisms association with oral cancer risk and survival. *J Oral Pathol Med* 2012; 41: 779-787.
30. Ahn J, Albanes D, Berndt S, Peters U, Chatterjee N, Freedman N, Abnet C, Huang W, Kibel A, Crawford D, Weinstein S, Chanock S, Schatzkin A, Hayes R. Vitamin D related genes, serum vitamin D concentrations and prostate cancer risk. *Carcinogen* 2009; 30: 769-776.
31. John E, Schwartz G, Koo J, Van Den Berg D, Ingles S. Sun exposure, vitamin D receptor gene polymorphisms and risk of advanced prostate cancer. *Cancer Res* 2005; 65: 5470-5479.
32. Barroso E, Fernandez L, Milne R, Pita G, Sendagorta E, Floristan U, Feito M, Aviles J, Martin-Gonzales M, Arias J, Zamora P, Blanco M, Lazaro P, Benitez J, Ribas G. Genetic analysis of the vitamin D receptor gene in two epithelial cancers: melanoma and breast cancer case-control studies. *BMC Cancer* 2008; 8: 385-393.
33. Halsall J, Osborne J, Epstein M, Pringle J, Hutchinson P. The unfavorable effect of the A allele of the vitamin D receptor promoter polymorphism A-1012G has different mechanisms related to susceptibility and outcome of malignant melanoma. *Dermato-Endocrinology* 2009; 1: 54-57.
34. Gapska P, Scott R, Serrano-Fernandez P, Huzarski T, Byrski T, et al. Vitamin D receptor variants and breast cancer risk in the Polish population. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 115: 629-633.
35. Turna A, Pekcolaklar A, Metin M, Yaylim I, Gurses A. The effect of season of operation on the survival of patients with resected non-small cell lung cancer. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2012; 14: 151-155.
36. Srinivasan M, Parwani A, Hershberger P, Lenzner D, Weissfeld J. Nuclear vitamin D receptor expression is associated with improved survival in non-small cell lung cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2011; 123: 30-36.