

# ویتامین D و سرطان

## مترجم: شایان طباطبایی

دوره و بازخوانی

مکانیسم های مولکولی ناشی از ویتامین D به درمان سرطان کمک کرده و مقاومت دارویی در سلول های سرطانی را معکوس می کند.

**چکیده:** در طی چند سال اخیر علاقه فزاینده ای به مطالعه نقش ویتامین D در سرطان توسط ادبیات علمی ارائه شده است. اگرچه، نتایج متفاوتی به همراه داشته است.

کمبود ویتامین D تا حد زیادی با انواع مختلف سرطان های جامد و غیر جامد انسان مرتبط بوده و بیان تقریباً فراگیر گیرنده ویتامین D (VDR) همواره به نقش مهم ویتامین D در سرطان منجر شده است. با این حال، ارتباط بین سطح ویتامین D و خطر ابتلا به سرطان های جامد، مانند سرطان روده بزرگ، پروستات و سینه، نتایج متناقضی را نشان می دهد که سوالاتی را در مورد استفاده از مکمل های ویتامین D در بیماران سرطانی ایجاد می کند. علاوه بر این، مطالعات در مورد مکمل ویتامین D همیشه نشان دهنده بهبودی در پیشرفت تومور و خطر مرگ و میر به ویژه برای سرطان پروستات و پستان نبوده است. عکس آن، چندین مطالعه مولکولی در مورد نقش ویتامین D در مهار تکثیر سلولی تومور، رشد و تهاجم، توقف چرخه سلولی و سیگنال دهی التهابی موجود است که از طریق آن ویتامین D نیز ممکن است تنظیم شود.

ریزمحیط سرطان از طریق فعال شدن مسیرهای مولکولی مختلف، اخیراً نقشی در تنظیم تکثیر سلول های بنیادی سرطانی و microRNA غیرکدکننده کوتاه miRNAs داشته است.

بیان ژنتیکی شکل گرفته است و ویتامین D نقش مهمی در توسعه و پیشرفت سرطان دارد. جالب توجه است که ویتامین D نه تنها قادر است اثرات درمان سنتی سرطان را تقویت کند، بلکه حتی می تواند به غلبه بر مکانیسم های مولکولی مقاومت دارویی کمک کند که اغلب باعث گسترش تومور می شود. در این راستا،

ویتامین D می تواند در سطوح مختلف از طریق تنظیم رشد سلول های بنیادی سرطانی و انتقال اپیتلیال-مزاننشیمی (EMT) و همچنین از طریق تعدیل بیان ژن miRNA عمل کند.

متن پیش رو، بحث اپیدمیولوژیک و مولکولی را در مورد نقش ویتامین D در خطر سرطان و توسعه و پیشرفت تومور و همچنین اثر مکمل ویتامین D در تقویت اثرات درمان دارویی و غلبه بر مکانیسم های مقاومتی که اغلب در طول درمان های سرطان ایجاد می شود، بازنگری می کند؛ با پرداختن انتقاد محور به نقاط قوت و ضعف داده های موجود از سال های 2010 تا 2020.

## 1. معرفی

واژه ویتامین D به هورمون های استروئیدی محلول در لیپوسیت اشاره دارد که به اشتباه به عنوان ویتامین شناخته می شوند و در درجه اول در حفظ هموستاز کلسیم و فسفر و معدنی شدن استخوان نقش دارند. ویتامین D به دو شکل موجود است: ارگوکلسیفرول (ویتامین D2) و کوله کلسیفرول (ویتامین D3)

مخصوصاً، در حالی که ویتامین D2 در گیاهان و مخمرها تولید می شود و می توان آن را با رژیم غذایی یا مکمل در بدن انسان وارد کرد، ویتامین D3 می تواند به صورت درون زا در پوست انسان از دهیدروکلسترول 7، پس از قرار گرفتن در معرض اشعه ماوراء بنفش (UV) خورشید سنتز شود یا در بخش کوچکی از رژیم غذایی جذب شود و یا از طریق مکمل وارد بدن شود.

با این حال، ویتامین D2 و ویتامین D3 پروهورمون های غیر فعالی هستند که برای فعال شدن باید هیدروکسیله شوند. پروتئین متصل شونده به ویتامین D (DPB)، ویتامین D2 و ویتامین D3 که از طریق یک پروتئین با اتصال خاص در خون منتقل می شوند، تحت دو هیدروکسیلاسیون متوالی قرار می گیرند: اولین هیدروکسیلاسیون عمدتاً در کبد اتفاق می افتد و همچنین در بافت های اضافی مختلف که در آن آنزیم های 25 وجود دارد نیز ممکن است.

فعالیت هیدروکسیلاز نیز موردی است که در آن 25 هیدروکسی ویتامین کلسیدیول (25(OH)D) به صورت محلی تولید می شود. هیدروکسیلاسیون دوم عمدتاً، اما نه منحصرراً، در کلیه رخ می دهد که در آن 25(OH)D به دی هیدروکسی 1.25 ویتامین D (25(OH)D) (کلستریول) تبدیل می شود. کلستریول شکل فعال هورمونی است که به گیرنده ویتامین D هسته ای خاص (VDR) متصل می شود که به طور کلاسیک بیان ژن را با اتصال به توالی های پروموتور DNA تنظیم می کند. علاوه بر این اثرات ژنومی کلاسیک، ویتامین D می تواند با مکانیسم های غیر ژنومی که با فعال شدن سریع درون سلولی مشخص می شود، اثر خود را نیز اعمال کند.

مولکول های سیگنال دهنده، که بسته به نوع و شرایط سلولی ممکن است شامل کینازها، لیپازها، پیام رسان های دوم و کانال های  $Ca^{2+}$  و  $Cl^-$  باشند. همانطور که در انواع مختلف تومور نشان داده شده است،

در سال های اخیر، ویتامین D با توجه به چندین واکنش بیولوژیکی خارج از اسکلتی از جمله مهار پیشرفت سلول های سرطانی، بسیار بیشتر مورد توجه قرار گرفته است.

سطوح پایین ویتامین D با خطر رشد و رشد سرطان جامد و غیر جامد مرتبط است و مکمل ویتامین D در بیماران سرطانی با پیش آگاهی مطلوب همراه است. اثرات ضد سرطانی ویتامین D از طریق مکانیسم های مختلفی مانند مهار تکثیر، القای آپوپتوز و مرگ سلولی اتوفازیک و سرکوب رگ زایی انجام می شود که نشان می دهد ویتامین D می تواند نقش مهمی در سرکوب تومور داشته باشد. این اثر ضد توموری قوی احتمالاً به دلیل تأثیر ویتامین D بر نوسانات کلسیم داخل سلولی است که می تواند بر مکانیسم های رشد سلولی و آپوپتوز تأثیر بگذارد.

با این حال، بسیاری دیگر از اقدامات غیرکلاسیک ویتامین D که به جذب سیستمیک کلسیم مرتبط نیستند نیز در مهار رشد تومور نقش دارند. علاوه بر این، در سال های اخیر نشان داده شده است که ویتامین D وضعیت التهابی ریز محیط تومور را با تأثیر بر نفوذهای ایمونولوژیک و تکثیر سلول های بنیادی سرطانی تعدیل می کند.

اخیراً، انباشته شدن شواهد از مطالعات اپیدمیولوژیک و تجربی نشان داده است که ویتامین D هنگامی که در درمان ترکیبی استفاده می شود، اثربخشی داروهای ضد سرطان مانند جمسیتابین، سیس پلاتین، دوکسوروبیسین و همچنین پروتون درمانی را در چندین مدل سرطان افزایش می دهد.

علاوه بر اثربخشی ضد تومور هم افزایی یا افزایش ناشی از مکمل ویتامین D، نقش نوظهور آن به عنوان یک عامل معکوس کننده مقاومت دارویی ناشی از عوامل شیمی درمانی و همچنین درمان هدفمند، مانند مهارکننده های تیروزین کیناز (TKIs) در حال گسترش است. ایجاد مکانیسم های مقاومت چند دارویی در عمل بالینی در حال افزایش است که منجر به عود سرطان و بدخیمی می شود.

تا به امروز، مکانیسم های مولکولی که توسط آن ویتامین D ممکن است مقاومت چند دارویی سرطان را معکوس کند، هنوز تا حدودی شناخته شده است که موضوع مطالعات اخیر است. بررسی فعلی و انتقاد محور و گسترده مکانیسم های مولکولی زیربنایی اثرات محافظتی ویتامین D، فعالیت هم افزایی با داروهای مختلف سرطان و بازگشت مقاومت به دارو را که در مطالعات *in vivo* و *in vitro* بر روی انواع مختلف سرطان جامد ارزیابی شده اند، مورد بحث قرار می دهد. علاوه بر آن، این بررسی به طور خلاصه نتایج شواهد اپیدمیولوژیک را گزارش می کند که سطوح درون زای ویتامین D و ویتامین D مکمل را با خطر سرطان، توسعه سرطان و رشد مرتبط می کند.

## 2. استراتژی جستجو

ادبیات مربوطه در 10 سال اخیر از PubMed (MEDLINE) با استفاده از عبارات جستجوی زیر غربالگری شده است: "ویتامین D"، "سرطان"، "سرطان جامد"، "سرطان کولورکتال"، "سرطان پروستات"، "سرطان پستان". "مقاومت دارویی" و "اثر معکوس". با توجه به حجم عظیمی از داده های تجربی اپیدمیولوژیک *in vivo* و *in vitro* در مورد ویتامین D و سرطان، این بررسی عمدتاً بر نقش

ویتامین D در زیرگروهی از تومورهای جامد (سرطان کولورکتال، پروستات و سینه) متمرکز است. در مقابل آن، با توجه به کمیاب بودن مطالعات بررسی اثرات معکوس ویتامین D در مقاومت دارویی سرطان، داده های موجود در همه انواع سرطان ارائه و مورد بحث قرار می گیرد.

### 3. ویتامین D ، سنتز و متابولیسم

ویتامین D از گردش تنها 20٪ از رژیم غذایی به دست می آید و 80٪ باقیمانده در پوست سنتز می شود که در آن پیش ساز کلسترول، دهیدروکلسترول 7، توسط جزء UVB نور خورشید به ویتامین D یا کوله کلسیفرول تبدیل می شود.

با این وجود، درصدهای گزارش شده در بالا از سطح ویتامین D در گردش خون می تواند در سراسر جهان متفاوت باشد که منعکس کننده عادات غذایی و مکمل ها و قرار گرفتن در معرض اشعه ماوراء بنفش است که ممکن است به زاویه اوج خورشیدی (فصل و عرض جغرافیایی)، وضعیت جو (لایه اوزون و ابرها) یا عادات فرهنگی و رنگدانه های پوست بستگی داشته باشد.

مسئله در حالی که رژیم غذایی کشورهای غربی غنی از ویتامین D نیست، دریافت ویتامین D از طریق رژیم غذایی به طور کلی در اروپای شمالی و در کشورهای آمریکای شمالی بیشتر است. از طرفی هم در مکان هایی که جمعیت معمولاً مقادیر زیادی ماهی چرب و یا روغن کبد ماهی مصرف می کنند و مکمل ویتامین D2 یا ویتامین D3 در مقیاس بزرگ در انواع مواد غذایی وجود دارد، همان جمعیت ها به دلیل عرض جغرافیایی و پوشیدن لباس های سنگین، کمتر در معرض اشعه UVB هستند.

برخی از جمعیت ها نیز اگرچه به طور مطلوب در معرض تابش UVB هستند، اما به دلیل عادات فرهنگی (پوشاندن تمام بدن با لباس) مانند مسلمانان، صراحتاً از سطح کمتری از پوست تولید خواهد کرد. تولید ویتامین D در پوست یک واکنش آنزیمی نیست و هم شدت UVB و هم سطح رنگدانه پوست به سرعت تشکیل ویتامین D کمک می کند. ویتامین D3 که یا از رژیم غذایی و یا در پوست تولید می شود، فرم غیرفعال را نشان می دهد که به دو هیدروکسیلاسیون نیاز دارد تا به ویتامین کاملاً فعال تبدیل شود.

هیدروکسیلاسیون اول به طور عمده توسط آنزیم میکروزومال با فعالیت هیدروکسیلاز 25 و CYP2R1 در کبد رخ می دهد که منجر به شکل اصلی در گردش خون، اما کمتر فعال ویتامین D به نام 25(OH)D شود. اگرچه CYP2R1 اصلی هیدروکسیلاز است، CYP27A1 یا هیدروکسیلاز 27 به طور گسترده در چندین بافت با بالاترین سطح در کبد و عضله توزیع می شوند، کلیه، روده، ریه، پوست و استخوان و آنزیم های اضافی با فعالیت هیدروکسیلاز ممکن است بر سطح محلی 25(OH)D تأثیر بگذارد.

هیدروکسیلاسیون دوم در کلیه و بافت های محیطی توسط تنها آنزیم با فعالیت هیدروکسیلاز  $1\alpha$  و CYP27B1 رخ می دهد که  $25(OH)D$  را به  $1,25(OH)_2D$  تبدیل می کند، متابولیت کاملاً فعال و قوی ویتامین D که معمولاً کلسیتریول نامیده می شود. هیدروکسیلاز  $1\alpha$  در کلیه، پوست و مغز و همچنین در جفت بیضه ها، روده، ریه و سلول های میلونیدی بیان می شود. به طور خاص، در ادامه، بیان هیدروکسیلاز  $1\alpha$  گزارش شده است که توسط اینترفرون (IFN) گاما و گیرنده Toll مانند (TLR) تعدیل می شود.

سطوح گردش  $1,25(OH)_2D$  و  $25(OH)D$  به خوبی توسط تعادل بین فرآیندهای تولید و تخریب کنترل می شوند تا مقادیر گردش خود را در سطوح طبیعی فیزیولوژیکی حفظ کنند. وضعیت فیزیولوژیکی ویتامین D زمانی تعریف می شود که سطوح  $25(OH)D$  در گردش بین 25 تا 70 نانوگرم در میلی لیتر باشد. آنزیم با فعالیت 24 هیدروکسیلاز و CYP24A1، واکنش های تخریب  $25(OH)D$  و  $1,25(OH)_2D$  را کاتالیز می کند. با واکنش های هیدروکسیلاسیون متعدد در زنجیره جانبی،  $25(OH)D$  CYP24A1 را کاتابولیز می کند تا از فعال شدن نهایی آن در  $25(OH)D$  و  $1,25(OH)_2D$  جلوگیری کند، که CYP24A1 میل ترکیبی بالاتری نسبت به  $25(OH)D$  برای توقف فعالیت بیولوژیکی آن دارد.

نیاز به کلسیم یکی از عواملی است که در تنظیم سطوح گردش خون ویتامین D برای حفظ یکپارچگی صحیح اسکلتی نقش دارد. سطوح بالای کلسیم سرم هیدروکسیلاز 1 کلیه را سرکوب می کند، در حالی که سطوح پایین کلسیم سرم ترشح هورمون پاراتیروئید (PTH) را از غدد پاراتیروئید تحریک می کند. PTH روی کلیه اثر می کند و فعالیت هیدروکسیلاز  $1\alpha$  کلیه را القا می کند. بنابراین تولید  $1,25(OH)_2D$  را تحریک می کند. عکس آن، با سطوح طبیعی کلسیم،  $1,25(OH)_2D$  ترشح PTH را کاهش می دهد و فعالیت کلیوی 1 هیدروکسیلاز  $1\alpha$  را مهار می کند و همزمان هیدروکسیلاز 27 را القا می کند. افزایش سطح کلسیم و فسفر سرم می تواند با القای تجزیه ویتامین D از طریق هیدروکسیلاز 24، با عملکرد ویتامین D مخالفت کند.

از آنجایی که هیدروکسیلاز 24 نقش مهمی در سطوح  $1,25(OH)_2D$  و کنترل نیمه عمر دارد، به عنوان یک انکوژن در نظر گرفته می شود. همانطور که در چندین سرطان جامد از جمله سرطان کولورکتال، پروستات و پستان نشان داده شده است.

#### 4. مکانیسم عملکرد ویتامین D

$1,25(OH)_2D$  یک هورمون استروئیدی با طیف وسیعی از عملکرد های فیزیولوژیکی است که با اتصال گیرنده های خاص انجام می شود. واکنش های  $1,25(OH)_2D$  را می توان به کنش های کلاسیک (کنش های ژنومیک) و غیرکلاسیک (غیر ژنومی) تقسیم کرد. اعمال ژنومی و غیر ژنومی  $1,25(OH)_2D$  به ترتیب توسط VDR غشای کلاسیک هسته ای و غیرکلاسیک انجام می شود.

VDR، یک گیرنده درون سلولی متعلق به ابرخانواده گیرنده های هسته ای فاکتور های رونویسی فعال شده با لیگاند، به طور کلاسیک با هموستاز کلسیم و فسفر مرتبط است. پس از اتصال به لیگاند خود، VDR

از سیتوپلاسم به هسته منتقل می شود. جایی که همراه با فاکتور کمکی هسته ای گیرنده رتینوئید (RXR) X ، که در سه زیرگروه مختلف  $\alpha$  RXR ،  $\beta$  RXR و  $\gamma$  RXR بیان شده، به ویتامین D متصل می شود.

عناصر پاسخ VDREs روی DNA که منجر به فعال شدن رونویسی ژن می شود. اگرچه تنوع بالایی بین توالی های مختلف عناصر پاسخ دهنده به VDR وجود دارد، بالاترین تمایل برای VDR، توسط به اصطلاح موتیف DR3 نشان داده می شود که با تکرار هگزانوکلئوتیدها با فاصله سه نوکلئوتید مشخص می شود. علاوه بر این، شواهد اخیر نشان می دهد که VDRE ها با سرکوب رونویسی ژن به واسطه VDR مرتبط نیستند. نشان داده شده است که VDR ممکن است با تنظیم مسیرهای ایمنی و انکوژنیک، کمپلکس هایی با عوامل رونویسی مختلف برای سرکوب رونویسی ژن ایجاد کند. علاوه بر این، به خوبی شناخته شده است که  $1,25(OH)_2D$  می تواند اثرات غیرکلاسیک و غیر ژنومی را فعال کند که مستقیماً توسط فعل و انفعالات VDR لیگاند و DNA واسطه نمی شوند، بلکه وابسته به مکانیسم های تعامل پروتئین-پروتئین هستند که مولکول های درون سلولی را فعال می کنند. در میام این مولکول ها، سیستم آدنیل سیکلاز/سیکلیک AMP/پروتئین کیناز (AC/cAMP/PKA) A و فسفولیپاز اختصاصی فسفونیزوتید (PLC) C باعث تولید سریع پیام رسان های دوم درون سلولی می شود. فعال سازی محرک های PLC توسط دی آسیل گلیسرول (DAG) و اینوزیتول-1،4،5-تری فسفات ( $IP_3$ ) ، باعث فعال سازی پروتئین کیناز (PKC) C و آزادسازی سریع  $Ca^{2+}$  از ذخایر درون زا و در نتیجه کنترل گسترده ای محدوده مکانیسم های فیزیولوژیکی داخل سلولی می شود.

## 5. ویتامین D و سرطان : شواهد اپیدمیولوژیک

همانطور که تا حد زیادی نشان داده شده است، VDR نه تنها در سلول ها و بافت های درگیر در تنظیم کلسیم وجود دارد، بلکه در سلول های بدخیم نیز بیان می شود که نشان دهنده نقش محوری ویتامین D در رشد و پیشرفت سرطان است. چندین مطالعه مشاهده ای نشان داده اند که سطوح  $25(OH)D$  در گردش خون که به عنوان نشانگر جایگزین برای ارزیابی وضعیت ویتامین D استفاده می شود، ممکن است با خطر سرطان و پیش آگاهی همراه باشد.

ارتباط قوی بین سطوح پایین  $25(OH)D$  در گردش و کولورکتال، پروستات و پستان خطر سرطان آن ها گزارش شده است. سرطان کولورکتال، به ویژه در مراحل پایانی، با کمبود ویتامین D مرتبط است. همچنین با بیان کاهش یافته هیدروکسیلاز  $1\alpha$  مربوط می شود که بسیار با شدت سرطان مرتبط است. در حالی که سطوح بالای  $25(OH)D$  در گردش خون، با کاهش خطر سرطان کولورکتال در هر دو جمعیت آسیایی (OR: 0.75; 95% CI: 0.58 to 0.97;  $p = 0.034$ ) و جمعیت غربی ( $p = 0.041$ ) مرتبط است. رابطه بین ویتامین D و خطر ابتلا به سرطان پروستات هنوز بحث برانگیز است. زیرا داده های متناقض گزارش یک همبستگی معکوس یا یک همبستگی مستقیم یا حتی عدم وجود هر گونه همبستگی را بین سطوح  $25(OH)D$  و سرطان پروستات می دهد. جالب توجه است که یک متآنالیز جدید در 21 مطالعه مشاهده ای، نقش منفی ویتامین D را در سرطان پروستات با گزارش ارتباط مستقیم بین سطوح بالای  $25(OH)D$  و خطر سرطان پروستات نشان می دهد (OR: 1.17, 95% CI: 1.05 to 1.30,  $p = 0.004$ ).

بنابراین لازم است در مصرف مکمل ویتامین D احتیاط کنید. تفاوت در ویژگی های گروه های مورد بررسی، مانند سن، BMI، وضعیت پایه ویتامین D، مواد مغذی، دوز سطح سرم ویتامین D در مرحله قبل و بعد از تشخیص یا مراحل مختلف بیماری و همچنین وجود یا عدم وجود تعدیل برای عوامل مخدوش کننده بالقوه، ممکن است به ناهماهنگی بین مطالعات و تفسیر چالش برانگیز داده ها کمک کند. با این حال، یافته های اخیر نشان داد که ایزوفرماهای VDR، ژن های متابولیزه کننده ویتامین D و DBP ممکن است با خطرات سرطان پروستات یا نتایج بالینی مرتبط باشند.

یافته های متناقض در مورد نقش ویتامین D در سرطان پروستات را می توان با تداخل مؤلفه های محور فاکتور رشد شبه انسولین (IGF) توضیح داد که به طور مشهور در علت و پیشرفت سرطان پروستات نقش دارد که ممکن است عملکرد ضد تکثیر ویتامین D را به خطر بیندازد. در واقع، به طور شگفت انگیزی نشان داده شده است که سطوح بالای 25(OH)D، در حضور فاکتور رشد شبه انسولین 2(IGF2)، ممکن است خطر سرطان پروستات را افزایش دهد (OR:1.33; 95% CI: 1.00 to 1.65;  $p = 0.04$ ).

مشابه مدل پروستات، داده های متناقضی نیز برای سرطان سینه گزارش شده است. همانطور که به طور گسترده توضیح داده شد، یک همبستگی معکوس بین سطوح بالای 25(OH)D در گردش خون و خطر ابتلا به سرطان پستان گزارش شده است که در زنان یائسه نیز تایید شده است.

در مقابل، چندین مطالعه از جمله متآنالیز مطالعات مشاهده ای هیچ ارتباطی بین سطوح 25(OH)D و خطر ابتلا به سرطان پستان پیدا نکردند. ارزیابی زمان بندی وضعیت ویتامین D که باید از نظر فصلی اصلاح شود، همراه با عوامل مخدوش کننده مختلف، ممکن است یک کلید خواندن جایگزین ارائه دهد که به طور بالقوه داده های متناقض را در مورد نقش ویتامین D در خطر ابتلا به سرطان پستان توضیح می دهد. برخی از محققان حدس می زنند که بیشتر احتمال دارد که زنانی که در تابستان کمبود ویتامین D دارند و آن را در طول سال حفظ می کنند، خطر ابتلا به سرطان سینه بیشتری در مقایسه با زنانی که فقط در فصل زمستان دچار کمبود ویتامین D هستند دارند. علاوه بر این، وجود گونه های ژنتیکی VDR با خطر ابتلا به سرطان پستان ارتباطی ندارد، اگرچه مطالعات متعددی که نقش پلی مورفیسم های VDR را در زمینه توسعه سرطان ارزیابی کردند، نشان دادند که FokI، BsmI، TaqI، ApaI و Cdx2، پلی مورفیسم های اصلی VDR هستند. ژن ممکن است در تأثیرگذاری بر خطر سرطان سینه نقش داشته باشد. علاوه بر اهمیت ویتامین D در خطر ابتلا به سرطان، سطوح ویتامین D بیشتر مورد بررسی قرار گرفته اند تا ارتباط بالقوه بین پیش آگاهی سرطان و پیشرفت تومور را کشف کنند؛ اگرچه داده های موجود دقیقاً آن را روشن نمی کند.

در بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال پیشرفته یا متاستاتیک، سطوح بالاتر 25(OH)D در گردش خون به طور قابل توجهی با بقای کلی بیشتر و بقای بدون پیشرفت ( $p \text{ trend} = 0.0009 \text{ and } 0.03$ ) و سطوح بالاتر 25(OH)D در گردش پس از عمل مرتبط بود. فاز با پیش آگاهی بهتر همراه بود.

(HR: 0.53; 95% CI: 0.33 to 0.84,  $p = 0.006$ /HR: 0.91; 95% CI: 0.84 to 0.99,  $p = 0.027$ )

در مقابل، سطوح پایین 25(OH)D مشاهده شده در بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال در مرحله قبل از عمل با افزایش نشانگرهای التهاب سیستمیک مانند پروتئین واکنشی ( $p = 0.0021$ ) C مرتبط بود، اما نه با پیش آگاهی آن.

شرایط متفاوتی در زمینه سرطان پروستات شکل گرفته است. سطوح بالاتر 25(OH)D در مرحله پیش تشخیصی با افزایش بقای بیماران سرطان پروستات مرتبط بود، در حالی که در مرحله پس از تشخیص، هیچ ارتباطی بین سطوح 25(OH)D و پیش آگاهی سرطان پروستات یافت نشد. برعکس، در مردان مبتلا به سرطان پروستات موضعی با 4.4 سال پیگیری، هیچ ارتباطی بین سطوح 25(OH)D در گردش خون، پلی مورفیسم‌های مسیر ویتامین D و آنتی ژن سرم پروستات (PSA)، یک نشانگر شناخته شده سرطان پروستات یافت نشد. علاوه بر این، نه بیماران سرطان پروستات در مراحل پیشرفته و نه در مراحل اولیه که از قبل تحت درمان یا مکمل ویتامین D قرار گرفتند، هیچ بهبودی در بقا یا اثرات مفید آشکاری نشان ندادند.

یک مطالعه اخیر ارتباط بین سطوح طبیعی 25(OH)D و بقای بیماران سرطان سینه را برجسته کرد. بیماران بر اساس سطوح ویتامین D در گردش به دو گروه ناکافی یا ناقص و ناکافی یا کافی تقسیم شدند و بقای آنها در گروه ناکافی یا ناقص حدود 60.65 ماه در مقایسه با گروه ناکافی یا کافی، 76.24 ماه محاسبه شد. علاوه بر این، یک ارتباط مثبت بین بالاترین ترتیل ( $\geq 25.10 \text{ ng/ml}$ ) سطح 25(OH)D در گردش و مرگ و میر در سرطان پستان توسط چندین مطالعه گزارش شده است. اگرچه یک مطالعه همگروهی قبلی بر روی بازماندگان سرطان پستان، ارتباط معنی داری بین سطوح بین سطوح 25(OH)D و بهبود بقا پیدا نکرد.

در شواهد کنونی در مورد سطوح 25(OH)D و سرطان نه تنها سطوح درون ز و ویتامین D، بلکه سطوح قابل تشخیص در گردش خون را پس از مصرف مکمل کافی در نظر می گیرند. به دلیل پایداری و توانایی آن در تولید سطوح سرمی 25(OH)D بالاتر از ارگوکلسیفرول و کوله کلسیفرول به طور کلی برای تکمیل کمبود ویتامین D استفاده می شود.

مشخص شده است که مکمل کوله کلسیفرول بقای بدون پیشرفت و بقای بدون عود را در بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال در یک رژیم شیمی درمانی، حتی در شرایط پیشرفته یا متاستاتیک، در مقایسه با بیماران که به تنهایی تحت شیمی درمانی یا جراحی قرار می گیرند، افزایش می دهد و نشان می دهد که ویتامین D نقش مهمی دارد. در بهبود پیش آگاهی به طور خاص، تجویز دوزهای بالا (8000 IU/d) و استاندارد (400 UI/d) کوله کلسیفرول همراه با شیمی درمانی با نظارت مستمر سطح سرم کلسیم، به مدت حدود 30 ماه، در بیماران مبتلا به سرطان متاستاتیک یا پیشرفته کولورکتال، افزایش بقای بدون پیشرفت را در مقایسه با گروه دارونما و رسیدن به نرخ پاسخ عینی تومور 58 درصد در بیماران دریافت کننده دوز بالای کوله کلسیفرول و 63 درصد در بیماران دریافت کننده دوز استاندارد کوله کلسیفرول دارد.

شیمی درمانی مرتبط با کوله کلسیفرول با دوز بالا با افزایش شیوع عوارض جانبی مانند نوتروپنی و فشار خون بالا در مقایسه با شیمی درمانی همراه با دوزهای استاندارد کوله کلسیفرول همراه بود. مکمل 2000 (2000 IU/d) واحد بین المللی کوله کلسیفرول در بیماران مبتلا به سرطان دستگاه گوارش، از جمله



سرطان کولورکتال، بقای 5 ساله بدون عود را در مقایسه با گروه دارونما به طور قابل توجهی افزایش نداد. هیچ عارضه جانبی قابل توجهی ثبت نشد. برعکس آن، ویتامین D رژیم غذایی یا دوزهای مختلف مکمل کوله کلسیفرول در طول شش ماه اول پس از تشخیص سرطان کولورکتال، بر سطوح  $25(\text{OH})\text{D}$  در گردش تأثیر گذاشت و سطوح آن را حدود 4 نانومول در لیتر افزایش داد. این مطالعه سطوح ویتامین D در گردش را در هنگام تشخیص و شش ماه بعد در بیمارانی که شیمی درمانی می‌کردند در مقایسه با بیمارانی که فقط تحت عمل جراحی قرار گرفته بودند، بررسی کرد.

نتایج این مطالعه نشان داد که در هنگام تشخیص، سطح متوسط گردش  $25(\text{OH})\text{D}$ ، 53 نانومول بر لیتر بود، در حالی که شش ماه بعد سطح متوسط گردش  $25(\text{OH})\text{D}$ ، 48 نانومول بر لیتر بود. علاوه بر این، 20% ویتامین D کافی ( $\geq 50 \text{ nmol/L}$ ) در بیماران در تشخیص شش ماه بعد دچار کمبود ویتامین D شدند. ثابت ترین عوامل تعیین کننده سطح  $25(\text{OH})\text{D}$  در طول زمان در بیماران سرطان روده بزرگ، وجود مکمل ویتامین D و نوع درمان سرطان بود. در واقع، استفاده از مکمل های ویتامین D با سطوح بالاتر  $25(\text{OH})\text{D}$  و کاهش کمتری در سطوح  $25(\text{OH})\text{D}$  در مقایسه با عدم وجود مکمل های ویتامین D همراه بود. در حالی که درمان سرطان، به ویژه شیمی درمانی، با کاهش سطح  $25(\text{OH})\text{D}$  در گردش 6.9 نانومول در لیتر در مقایسه با جراحی بین تشخیص و شش ماه پس از تشخیص همراه بود. با این وجود، تنها مطالعه آینده‌نگر تصادفی باز در بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال متاستاتیک نشان داد که تمام بیماران ثبت نام شده سطح  $25(\text{OH})\text{D}$  کافی نداشتند. مکمل روزانه 2000 واحد بین المللی کوله کلسیفرول برای شیمی درمانی به مدت دو سال قادر به عادی سازی سطح گردش خون  $25(\text{OH})\text{D}$  برای اصلاح بقای کلی و بقای بدون پیشرفت در بیماران کولورکتال در رژیم شیمی درمانی نبود.

همانطور که اخیراً مشخص شده است، داده های متناقضی در مورد اثرات مکمل ویتامین D در پیشرفت سرطان پروستات گزارش شده است. اگرچه کلسیتریول در درمان بیماران مبتلا به هیپرپاراتیروئیدیسم ثانویه در نارسایی کلیوی استفاده می‌شود، تجویز آن در دوزهای بالا در بیماران مبتلا به سرطان پروستات گزارش شده است. به طور مفصل، مکمل کوله کلسیفرول (از 400 تا 40000 واحد بین المللی در هر مرگ) به مدت یک ماه در بیماران مبتلا به سرطان پروستات با کاهش اندک آنتی ژن اختصاصی پروستات (PSA) و کاهش PTH قبل از پروستاتکتومی همراه است، در گردش خون و سطح بافت پروستات  $25(\text{OH})\text{D}$  است و  $24,25(\text{OH})_2\text{D}$  به طور قابل توجهی در بیماران مکمل از ابتدای شروع و همچنین در گردش خون و سطوح بافت پروستات  $25(\text{OH})\text{D}$  در گروه تحت درمان با 40000 IU/Die به طور قابل توجهی بالاتر بوده است.

برعکس آن، دوزهای بالای تجویز خوراکی یا داخل وریدی کلسیتریول (از 45 میکروگرم در روزهای 1، 8 و 15 از برنامه درمانی تا 74 میکروگرم در طی 1 ساعت، 4 تا 8 ساعت) برای بیماران سرطان پروستات با مزایای بالینی مرتبط نبوده، بلکه در موارد مکرر سمی بودن با درجه بالا مانند هیپرگلیسمی، اختلالات خونی و آریتمی قلبی مرتبط است. حتی بیشتر از آن، بیمارانی که DN-101، یک فرمول خوراکی با غلظت بالا از کلسیتریول در کپسول های 45 میکروگرمی همراه با دگزامتازون و پاکلیتاکسل دریافت کردند، نسبت به گروه کنترل که کلسیتریول را فرض نمی‌کردند، نرخ بقای کوتاه تری را نشان دادند.

تغییرات جزئی PSA در گروهی از بیمارانی که دوزهای پایین کلسیتریول را دریافت کردند، (0.5 میکروگرم بر کیلوگرم در چهار دوز در هر روز اول هفته) مشاهده شد. این مطالعات این فرضیه را تأیید می کند که در حالی که دوزهای پایین کلسیتریول ممکن است نتایج بالینی بیماران سرطان پروستات را بهبود بخشد، دوزهای بالاتر کلسیتریول به دلیل عوارض جانبی هیپرکلسمیک با اثرات مفیدی همراه نیست.

با کمال تعجب، در یک مطالعه گذشته نگر، بیماران مبتلا به سرطان پستان غیر متاستاتیک با گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی 2 مثبت (+HER2) که از سال 2006 تا 2012 تحت درمان با تراستوزوماب قرار گرفتند و با مکمل هایی با دوز کوله کلسیفرول کم ( $<10,000$  IU/week or  $1400$  IU/d) و بالا ( $>10,000$  IU/week or  $1400$  IU/d) مورد ارزیابی قرار گرفتند و بهبود قابل توجهی در بقای عاری از بیماری در مقایسه با گروهی که تنها با تراستوزوماب درمان شده بودند نشان داده شده است.

برعکس آن، در گروهی از زنان یائسه سالم که با کوله کلسیفرول  $2000$  IU/d و  $1500$  میلی گرم کلسیم مکمل شده بودند، سطح گردش خون  $25(OH)D$  را نرمال نکرد و هیچ ارتباط معنی داری بین سطوح  $25(OH)D$  و رشد سرطان پستان در چهار سال مشاهده نشد. علاوه بر این، افزایش سطح سرم کلسیم و سنگ کلیه به عنوان شایع ترین عوارض جانبی در طول مطالعه مشاهده شده اند.

بنابراین، سطوح بالای کلسیم به دلیل  $1,25(OH)_2D$  بالا باعث تحریک  $25(OH)D$  یا  $1,25(OH)_2D$  می شود و در نتیجه اثرات مفید ویتامین D را به جای تحریک کاهش می دهد. در مجموع، نتایج مطالعات اپیدمیولوژیک نشان می دهد که سطوح  $25(OH)D$  در گردش خون ممکن است با خطر و پیش آگاهی سرطان روده بزرگ، پروستات و پستان ارتباط معکوس داشته باشد.

اگرچه برخی داده های بحث برانگیز در این زمینه گزارش شده است. علاوه بر این، اینکه آیا مکمل ویتامین D ممکن است نقش مفیدی در پیشرفت سرطان روده بزرگ، پروستات و پستان داشته باشد، هنوز به طور کامل مشخص نشده است.

این مطالعات این فرضیه را تأیید می کند که در حالی که دوزهای پایین کلسیتریول ممکن است نتایج بالینی بیماران سرطان پروستات را بهبود بخشد، دوزهای بالاتر کلسیتریول به دلیل عوارض جانبی هیپرکلسمیک با اثرات مفیدی همراه نمی باشد.

با کمال تعجب، در یک مطالعه گذشته نگر در ارزیابی بیماران مبتلا به سرطان پستان غیر متاستاتیک با گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی 2 مثبت (+HER2) که از سال 2006 تا 2012 با تراستوزوماب درمان شده و با دوزهای پایین (کمتر از  $10,000$  IU/week یا  $1400$  IU/d) و بالای (بیش از  $10,000$  IU/week یا  $1400$  IU/d) کوله کلسیفرول مکمل شده بودند، در مقایسه با گروهی که تنها با تراستوزوماب درمان شده بودند، بهبود قابل توجهی در بقای عاری از بیماری مشاهده شد. برعکس، در

گروهی از زنان یائسه سالم که طی چهار سال با کوله کلسیفرول 2000 واحد در روز و 1500 میلی‌گرم کلسیم مکمل شده بودند، سطح گردش خون  $25(\text{OH})\text{D}$  را نرمال نکرد و ارتباط معنی‌داری بین سطوح  $25(\text{OH})\text{D}$  و سرطان سینه یافت نشد. همچنین، افزایش سطح کلسیم سرم و سنگ کلیه به عنوان شایع‌ترین عوارض جانبی در طول مطالعه مشاهده شد. بنابراین، سطوح بالای کلسیم به دلیل  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  بالا باعث تحریک تجزیه  $25(\text{OH})\text{D}$  یا  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  و در نتیجه کاهش و نه تحریک اثرات مفید ویتامین D می‌شود.

در مجموع، اگرچه برخی داده‌های بحث‌برانگیز گزارش شده باشد؛ اما نتایج مطالعات اپیدمیولوژیک نشان می‌دهد که سطوح  $25(\text{OH})\text{D}$  در گردش ممکن است با خطر و پیشگیری سرطان روده بزرگ، پروستات و پستان ارتباط معکوس داشته باشد. همچنین، اینکه آیا مکمل ویتامین D ممکن است نقش مفیدی در پیشرفت سرطان روده بزرگ، پروستات و پستان داشته باشد، هنوز به طور کامل مشخص نشده است.

## 6. ویتامین D و سرطان: مکانیسم‌های مولکولی در مطالعات In Vitro و In Vivo

مکانیسم‌های مولکولی متعددی در اثرات ضد سرطانی ویتامین D نقش دارند که در مدل‌های سلولی حیوانی و همچنین در مدل‌های سلولی کشت‌شده ارزیابی شده است.

### 1.6. مطالعات حیوانی

مطالعات پیش‌بالینی در مدل‌های حیوانی نشان داده‌اند که درمان با ویتامین D ممکن است با تقویت مفهوم نقش ویتامین D در سرطان‌زایی، از رشد سرطان روده بزرگ، پروستات و پستان جلوگیری کند. در مدل موش سرطان کولورکتال، که از نظر شیمیایی در معرض آروکسی متان (AOM) القا شده قرار گرفتن، مصرف رژیم غذایی دوزهای بالای ویتامین D (رژیم غذایی AIN-93G حاوی 100، 400، 1000، 2500 یا 5000 واحد بین‌المللی کوله کلسیفرول به ازای هر کیلوگرم رژیم غذایی) موجب کاهش بروز تومور کولورکتال، تعداد ضایعات پیش بدخیم و تعداد ضایعات سرطانی قابل مشاهده شد. این اثرات در مقایسه با گروه موش‌هایی که دوزهای پایین ویتامین D دریافت می‌کردند، با کاهش حالت التهابی همراه با کاهش قابل توجه پیام‌رسان اینترلوکین 6 (IL-6) همراه بود.

نکته قابل توجه این است که، در مدل موش بیگانه‌گرافت سرطان کولورکتال، مصرف رژیم غذایی دوزهای بالای کوله کلسیفرول بیان کلیوی آنزیم کاتابولیزکننده ویتامین D  $24\text{-D}$ -هیدروکسیلاز را با القای قابل‌توجه بزرگ‌تر، سنگین‌تر و قادر به نفوذ به ضایعات تومور پوست افزایش داد. افزودن سویا حاوی جنیستئین، یک مهارکننده طبیعی  $24\text{-D}$ -هیدروکسیلاز، به رژیم غذایی کوله کلسیفرول، حساسیت به اثرات ضد توموری ویتامین D را بازمی‌گرداند.

همچنین، ویتامین D ممکن است در ترکیب با درمان‌های مختلف با القای اثر افزودنی ضد تکثیر عمل کند. در واقع، در مدل‌های سرطان روده بزرگ موش و موش‌های صحرایی (ناشی از AOM)،

دی‌هیدروکلرید 1,2-دی‌متیل‌هیدرازین (DMH) و سولفات سدیم-DMH دکستران (DSS)) و مدل‌های زئوگرافت، آنالوگ‌های ویتامین D ، مانند پاریکالسیتول و PRI-2191 ، در ترکیب با 5-فلوئورواوراسیل (FU-5) یا متفورمین، خطر ابتلا به نوپلازی زودرس کولون را در مقایسه با درمان FU-5 و متفورمین به تنهایی، با کنترل مراحل اولیه سرطان زایی و کاهش یا تأخیر رشد سرطان از طریق توقف چرخه سلولی خاص و القای آپوپتوز کاهش می‌دهد. اثرات گزارش شده توسط چندین مکانیسم مولکولی هم افزایی مانند فرایندهای ضد تکثیر و ضد التهابی ایجاد شده است. در واقع، تجزیه و تحلیل Wnt،  $\beta$ -کاتنتین، فاکتور هسته‌ای کاپا-زنجیره سبک-افزایش‌دهنده سلول‌های B فعال (NF-kB) ، سیکلوآکسیژناز-2 (COX-2) ، پروتئین مرتبط با دیک‌کوف (DKK-1) و سیکلین بیان بافت پیام رسان مهارکننده کیناز وابسته 1A (CDKN1A) ، همچنین به عنوان p21 شناخته می‌شود) زمانی که موش‌های مبتلا به سرطان کولورکتال ناشی از AOM درمان ترکیبی پاریکالسیتول و FU-5 را در مقایسه با درمان با FU-5 به تنهایی دریافت کردند، کاهش قابل توجهی را نشان داد. به طور مشابه، در مدل‌های موش القا شده با DMH و القا شده با DMH-DSS ، مهار فاکتور رشد شبه انسولین-1 (IGF1) ، هدف پستانداران مسیر راپامایسین (mTOR) با کاهش بیان c-MYC ، یک فاکتور رونویسی دخیل در فرایندهای سلولی متعدد، از جمله تکثیر، تمایز و آپوپتوز، و سیکلین D1، تنظیم‌کننده مهم پیشرفت چرخه سلولی است. مطابق با این نتایج، یافته‌های اخیر در مورد ارزیابی ارتباط بین کمبود ویتامین D و بار تومور در سرطان روده بزرگ، نشان داد که حذف VDR ، سیگنال‌دهی ویتامین D را در سلول‌های سرطان کولون کشت داده شده در موش را کاهش می‌دهد. اثر اصلی درون سلولی افزایش فعالیت رونویسی  $\beta$ -کاتنتین بود که به طور مثبت بر بیان پیام رسان c-MYC تأثیر می‌گذارد، که اغلب در سرطان‌های انسانی تنظیم‌نشده است، و به‌ویژه در پیشرفت چرخه سلولی نقش دارد، بنابراین دخالت VDR در کنترل رشد سرطان را تأیید می‌کند.

در موش‌های پیوند زئوگرافت سرطان پروستات که رژیم غذایی حاوی کوله کلسیفرول دریافت می‌کردند، کاهش حجم تومور پس از درمان یک هفته‌ای آشکار شد و پس از سه هفته درمان، با اثرات ضدالتهابی و ضد تکثیری ویتامین D که توسط یک مدولاسیون ژنی قوی کنترل می‌شد، رویت شد که ژن‌های مرتبط با التهاب و ضد تکثیر، COX-2، p21 و انسولین مانند فاکتور رشد پروتئین-3 (IGFBP-3) را تنظیم می‌کنند. همانطور که در مدل‌های سرطان کولورکتال مشاهده شد، همچنین در موش‌های پیوند زئوگرافت سرطان پروستات، اگرچه خطر عوارض جانبی هیپرکلسمیک برای سرطان پروستات مرتبط است، اما مکمل سویا به رژیم غذایی باعث افزایش فراهمی زیستی  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  و در نتیجه اثر ضد سرطانی آن می‌شود. نتایج این مطالعه، اثر ضد تکثیر ویتامین D را علیرغم افزایش سطح بیان پیام رسان 24 هیدروکسیلاز در بافت سرطان پروستات نشان می‌دهد.

رژیم غذایی سویا در ترکیب با درمان  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  قادر به کاهش بیشتر رشد تومور بود که با سطح بیان پیام رسان تنظیم شده ضد تکثیر (p21، IGFBP-3) و پرو آپوپتوتیک (x مرتبط با Bcl-2 ، Bax) ، ژن‌ها و کاهش ضدآپوپتوز (لنفوم سلول B 2 ؛ Bcl-2) و چرخه سلولی که باعث افزایش ژن سیکلین D1 می‌شود، همراه بود. این نتایج تأیید کرد که افزایش سطح ویتامین D در گردش ممکن است رشد سرطان پروستات را با مهار تقسیم سلولی و القای آپوپتوز کنترل کند. علاوه بر این، وضعیت بیان VDR ممکن

است برای ایجاد سرطان پروستات تعیین کننده باشد. با استفاده از یک مدل موش اصلاح شده ژنتیکی که ویژگی‌های بافت پروستات انسانی را در مراحل اولیه توسعه تومور از سر می‌گیرد، نویسندگان نشان دادند که عدم وجود VDR با رشد کانون‌های سرطانی بزرگتر مرتبط است. جالب توجه است که فعالیت رونویسی VDR در بافت سرطان پروستات به شدت توسط دی متیلاز 1A اختصاصی لیزین (LSD1)، تنظیم‌کننده کلیدی گیرنده‌های آندروژن و استروژن تنظیم می‌شود. همانطور که در موش‌های پیوند زنوگرافت سرطان پروستات نشان داده شده است، LSD1 و VDR در یک مجموعه رونویسی در هسته وجود دارند و متقابل برای تنظیم پیشرفت سرطان از طریق مکانیسم‌های اپی ژنتیکی تعامل دارند. LSD1، در حضور  $1,25(OH)_2D$ ، به عنوان فعال کننده و مهارکننده فعالیت VDR عمل می‌کند و بنابراین اثرات  $1,25(OH)_2D$  ناشی از رونویسی ژن‌های هدف را تعدیل می‌کند. علاوه بر این، نقش ویتامین D به عنوان حساس‌کننده سرما در مدل‌های پیوند زنوگرافت سرطان پروستات مورد مطالعه قرار گرفته است، که در آن پیش‌درمانی با  $1,25(OH)_2D$ ، تزریق داخل صفاقی 18 ساعت قبل از کرایوتراپی، باعث ایجاد اثر ضد تکثیر هم‌افزایی می‌شود. کاهش سطح پروتئین پروکاسپاز-9 به دنبال درمان ترکیبی ممکن است نشان دهنده یک مسیر قابل توجه با واسطه میتوکندری در حساسیت ویتامین D باشد.

اثرات مفید کوله کلسیفرول غذایی و مکمل  $1,25(OH)_2D$  تزریقی در مدل‌های پیوند زنوگرافت سرطان پستان بررسی شده است. ویتامین D رژیم غذایی و تزریقی کارایی مشابهی را نشان می‌دهد و دومی مزیت کمبود تغییر سطح کلسیم سرم را نسبت به ویتامین D رژیم غذایی دارد. کوله کلسیفرول غذایی می‌تواند سنتز استروژن و سیگنال دهی را در مدل‌های پیوند زنوگرافت سرطان پستان سرکوب کند و به عنوان یک عامل ضد تکثیر و ضد التهاب عمل کند؛ اگرچه این اثرات اغلب با افزایش بیان  $\alpha-1$ -هیدروکسیلاز پیام رسان در تومورها و در نتیجه افزایش قابل توجهی در سطح ویتامین D در گردش همراه است. علاوه بر این، در یک مدل خودبخودی غیر نقص ایمنی سرطان پستان، تجویز آگروژن  $25(OH)D$  نشان داده شده است که پیشرفت تومور را بدون اثرات هیپرکلسمیک به تاخیر می‌اندازد. به ویژه، در حالی که سطوح پایین رژیم غذایی ویتامین D ( $0.625 \pm 0.025$  IU: میکروگرم) باعث افزایش رشد تومور شد، پرفیوژن سیستمیک مداوم  $25(OH)D$  ( $2000 \text{ pmol}/24 \text{ h}$ ) یا  $125(OH)_2D$  ( $12 \text{ pmol}/24$ ) با کاهش بیان نشانگرهای پیشرفت چرخه سلولی، مانند سیکلین D1، بدون افزایش کلسمی خون، رشد تومور و متاستاز ریه را مهار کرد. علاوه بر این، پرفیوژن سیستمیک مداوم  $25(OH)D$  با افزایش تولید محلی  $1,25(OH)_2D$  همراه می‌باشد. همچنین، به نظر می‌رسد  $1,25(OH)_2D$  درمان فتودینامیک را در مدل زنوگرافت سرطان سینه تسریع می‌کند. در واقع، درمان فتودینامیک در تومورهای پیش درمان شده با ویتامین D کارآمدتر از تومورهای پیش درمان شده با وسیله نقلیه بود، بنابراین نشان دهنده یک حساس کننده نوری محوری برای سلول‌های سرطان سینه است.

با در نظر گرفتن این مطالعات *in vivo*، مکمل‌های ویتامین D رژیمی و تزریقی ممکن است رشد سرطان روده بزرگ، پروستات و پستان را از طریق چندین فرآیند مولکولی ضد تکثیر و ضد التهابی، که عمدتاً شامل مهار NF- $\kappa$ B و COX-2، تنظیم‌زدایی مسیر کانتین Wnt/ $\beta$ ، القای آپوپتوز و توقف

چرخه سلولی می باشند را کاهش دهند. همچنین، اثرات ضد تکثیر ویتامین D را می توان با داروهای شیمی درمانی و مولکول های درمانی هدف تقویت کرد.

## 2.6. مطالعات آزمایشگاهی

فعالیت ضد سرطانی ویتامین D تا حد زیادی در انواع مختلف تومورها مورد مطالعه قرار گرفته است و نقش محوری آن را در پیشرفت و تهاجم سرطان مشخص می کند. گزارش شده است که ویتامین D با کنترل تکثیر سلولی از طریق توقف چرخه سلولی، تنظیم مرگ سلولی از طریق آپوپتوز و فرآیندهای اتوفازی، و با تعدیل فرآیندهای التهابی دخیل در انفیلتراسیون ایمنی و تهاجم تومور، رشد سلول های سرطان روده بزرگ، پروستات و پستان را مهار می کند. آنالیز سیتوفلوریمتری و پروتئین نشان داد که نانوامولسیون ویتامین D باعث توقف چرخه سلولی در فاز G0/G1 در سلول های سرطانی کولورکتال، پستان و پروستات می شود که VDR را بیان می کنند. محتمل ترین مکانیسم مهار مهارکننده، کیناز وابسته به سیکلین مانند p21 و p27 است که بیان آن به طور متفاوت توسط  $1,25(OH)_2D$  تعدیل می شود، بنابراین از پیشرفت چرخه سلولی در فاز S در رده های سلولی سرطان پروستات و پستان جلوگیری می کند. در هر دو مدل سرطان پروستات و سینه، قرار گرفتن در معرض  $1,25(OH)_2D$  باعث افزایش سطح پیام رسان p21 و پروتئین شد. این اثر را می توان در صورت درمان ترکیبی تقویت کرد، همانطور که در سرطان پروستات نشان داده شده است که در آن ویتامین D و مهارکننده Akt با القای تنظیم دگرگونی p21 برای ایجاد توقف چرخه سلولی G1 و پیری سلولی همکاری می کنند. مکانیسم دقیقی که توسط آن  $1,25(OH)_2D$  ممکن است رونویسی p21 و p27 را تنظیم کند، به خوبی روشن نشده است، اگرچه همانطور که برای رونویسی p27 مشاهده شد، نقش VDR اساسی می باشد. در سلول های سرطانی پروستات، در واقع، تعامل مستقیم بین VDR و پروتئین اختصاصی 1 (sp1) که به نوبه خود، رونویسی p27 را تعدیل می کند، به نظر می رسد مکانیسم رایج تعدیل بیان ژن های بدون عناصر پاسخ دهنده VDR باشد. مهار تکثیر با واسطه ویتامین D همچنین از طریق کنترل مکانیسم های مرگ سلولی مانند آپوپتوز و اتوفازی انجام می شود. در سلول های سرطانی سینه و پروستات، قرار گرفتن طولانی مدت با  $1,25(OH)_2D$  می تواند با تحریک فاکتور پروآپوپتوز Bax و Bad و با مهار عوامل ضد آپوپتوز مانند Bcl-2 و با تحریک، آپوپتوز را با بیان کاسپاز 3 از طریق کاهش مسیر Wnt/ $\beta$ -catenin، القا کند. مسیر Wnt/ $\beta$ -catenin همچنین به عنوان یک واسطه آپوپتوز در سلول های سرطان روده بزرگ گزارش شده است، جایی که درمان نانوامولسیون ویتامین D باعث توقف چرخه سلولی و آپوپتوز از طریق کاهش ژن  $\beta$ -کاتنین می شود. علاوه بر این، تجمع  $\beta$ -کاتنین در هسته و ترویج رونویسی چندین انکوژن، از جمله c-MYC، به سرطان زایی و پیشرفت سلول های سرطانی کمک می کند، زیرا c-MYC در چرخه سلولی دخالت دارد. در واقع، همانطور که در چندین رده سلولی سرطان روده بزرگ و پروستات نشان داده شده است، اثرات ضد تکثیری ویتامین D با کاهش پیام رسان c-MYC و بیان پروتئین رخ می دهد. بنابراین، مهار  $1,25(OH)_2D$  TACE (آنزیم تبدیل کننده آلفا فاکتور نکروز تومور که با نام ADAM17 نیز شناخته می شود)، یک متالوپروتئیناز که در چندین نوع سرطان بیش از حد بیان می شود، ممکن است اثرات ضد تکثیری آن را بیشتر شرح دهد. ADAM17 که بیان آن به نوبه

خود توسط miRNA-145 تنظیم می شود، بیان فاکتور رشد  $\alpha$  (TGF $\alpha$ ) و گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی (EGFR) را افزایش می دهد و در نتیجه به رشد و تهاجمی تومور کمک می کند. گزارش شده است که ویتامین D می تواند رشد سلولی و تولید PTH را از طریق مدولاسیون ADAM17 سرکوب کند.