

1,25-Dihidroksi vitamin D₃ ve reseptörlerinin insan kanserlerindeki yeri

Significance of 1,25-Dihydroxy vitamine D₃ and its receptors in human cancers

M. Oğuz Şahin A. Erdem Canda M. Uğur Mungan Ziya Kırkalı

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Inciraltı-İzmir

Özet: Kanser, çağımızda mortalite ve morbiditenin önde gelen nedenlerinden birisidir. Kanserlerin çoğunun gelişiminde 10-20 yıllık bir dönem vardır ve bu dönem önleyici sağaltım için yeterli bir süredir. Güncel olarak bir çok çalışmada vitamin D₃'ün çeşitli kanserlerin oluşumunun ve ilerlemesinin önlenmesinde etkili olduğu gösterilmiştir. Buna karşın vitamin D₃'ün kanser sağaltımında standard olarak kullanılabilmesi için daha çok araştırmaya gereksinim vardır. Bu çalışmada, konu ile ilgili güncel kaynakların ışığında, vitamin D₃ ve vitamin D reseptörünün (VDR) kanser gelişimindeki önleyici etkileri örneklerle açıklanmıştır.

Anahtar Sözcükler: Vitamin D₃, vitamin D reseptörü, kanser

Kanser, bilim dünyasında güncel olarak üzerinde yoğun biçimde çalışılan, ayrıca büyük harcamalar yapılan ve olası yeniliklere açık bir konudur. Çünkü mortalite ve morbiditenin dünyadaki en büyük nedenlerinden birisidir. Yapılan çalışmalardaki temel amaç, kanser oluşumunun nedenleri konusunda ilerleme sağlamak, biyolojik davranışını tanımlamak ve koruyucu yeni tedavi yöntemleri geliştirmektir. Bir çok besinsel etkenin çeşitli kanserlerin oluşumu ve ilerlemesinde rol aldığı bilinmektedir. Vitamin D de bunlardan birisidir ve etkisini VDR üzerinden göstermektedir. Bu çalışmada amaç; vitamin D₃ ve vitamin D reseptörünün (VDR) nin insan kanserlerindeki yerini güncel bilgilerin ışığında gözden geçirmektir.

Summary: Cancer is a major cause of mortality and morbidity throughout the world. Most cancers have a latent period of 10 to 20 years, which provides enough time for preventive measures. Recently it has been shown that vitamin D₃ has a role in the onset and progression of cancers. Further research is needed before vitamins and other nutritional supplements can be advocated as standard therapy but the preponderance of evidence supports increased intake of vitamins. Under the light of the related literature we tried to review the preventive effects of vitamin D₃ and vitamin D receptors on human cancers.

Key Words: Vitamin D₃, vitamin D receptor, cancer

Vitamin D'nin metabolizması

Biyolojik olarak aktif olan vitamin D metaboliti, ilk olarak 1968 yılında Haussler tarafından bulunmuştur (1). Vitamin D₃ bir hormon türevidir ve oluşumu güneş ışığı ile deride başlar. Morötesi güneş ışınları ile deride previtamin D oluşur. Daha sonra previtamin D, serumdaki D vitamini bağlayıcı proteine bağlanır; önce karaciğere taşınır, hidrosilasyon sonucu 25-hidroksivitamin D₃ [25(OH)D₃] oluşur. Daha sonra böbreğe taşınıp yine hidrosilasyon ile 1,25-dihidroksi vitamin D₃ [1,25(OH)₂D₃] meydana gelir. 1,25(OH)₂D₃, hedef hücrelerde etkili ve aktif olan vitamin metabolitidir (1). Asıl fonksiyonları; barsaktan kalsiyum ve fosfor emiliminin uyarıl-

ması, kemiğin yeniden oluşması ve böbrekte minerallerin korunmasıdır. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'ün minerallerin taşınması ve mineralizasyonla doğrudan ilişkili olmayan, biyolojik etkileri de vardır. Örneğin, derideki sterol metabolizmasını etkiler, makrofaj ayrışmasını uyarır, T-lenfositlerin aktivitelerini düzenler ve birçok peptid hormonun (parathormon, prolaktin, insülin) salınımını etkiler (2). Bunun yanısıra $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ bir çok kanser hücrelerinin çoğalmasını da engeller. Tümör hücrelerinin gelişmesini durdurur ve normal ayrışmayı da başlatarak malign fenotipe baskılayıcı etki yapar (1, 2). $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'ün böbrekte üretimi, organizmanın kalsiyum ve fosfor gereksinimine göre düzenlenir. Örneğin, besinlerle alınan kalsiyumun azalması sonucu $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ biyosentezi, parathormon ve düşük kan kalsiyumu tarafından artırılır. Barsaktan kalsiyum emilimi artar ve iskelet mineralleri korunur. Aynı zamanda $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, daha çok böbrekte olmak üzere, değişik düzeylerde de olsa tüm hedef hücrelerde, 24-hidroksilaz enzim aktivitesini uyarır. Böylece kendi parçalanmasını da başlatmış olur (1).

Vitamin D reseptörü

Vitaminler, hormonlar ve nörotransmitterler ile ilgili reseptörlerin bulunması; insan biyolojisini, fizyolojisini ve beslenmenin moleküler yapısını daha iyi anlamamızı sağlamıştır. Reseptörlerin yapısının anlaşılması ile; reseptörün doğası, bağlanan molekülün yapısı, reseptörün etki mekanizması ve reseptöre bağlı oluşan hastalıkların patofizyolojisi ile ilgili bilgiler edinilmiştir.

VDR ilk olarak 1969 yılında Hausler ve Norman tarafından, ince barsak mukoza hücrelerinin çekirdeğinde, bir kromozomal protein olarak saptanmıştır (1). VDR molekül ağırlığı 60-70 000 dalton olan tek bir polipeptid zincirinden oluşur. 1979 yılında, Pike ve Hausler VDR'nin DNA'ya bağlanan bir molekül olduğunu göstermişlerdir (2). VDR'nin DNA'ya bağlanması iyonik bağlarla olur. VDR'nin DNA'ya ve $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'e bağlanma bölgeleri değişik olmasına karşın birbirlerini etkilemektedir. VDR'ye $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'ün bağlanması, VDR'nin DNA'ya bağlanmasını arttırmaktadır. Bu reseptör $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'e karşı $25(\text{OH})\text{D}_3$ 'e göre daha yüksek seçicilik göstermektedir (2). $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'ün etki mekanizması tiroid ve steroid hormonlarınkine benzer: Aktif metabolitle reseptörün bağlanması sonrası, gen ekspresyonu ve bunu izleyen protein sentezi gerçekleşir

(1). VDR, asıl hedef organ olan barsak mukozasında ve daha sonra mineral düzenlenmesinde rol oynayan diğer hedef organlar olan paratiroid bezi, kemik ve böbrekte bulunmuştur. VDR'nin barsak mukozası, kemik ve böbrekte daha yüksek düzeyde olması, mineral metabolizması üzerindeki önemini göstermektedir.

Yapılan çalışmalarla VDR'lerin birçok organda varlığı saptanmıştır (Tablo I) (1, 2). Gastrointestinal sistemde, mukozal villus ve kriplerin hücre çekirdeklerinde bulunmasına karşın mukozal ve submukozal bezlerde çok az bulunur ya da yoktur. En çok duodenumda, en az ise kolonda reseptör bulunmaktadır. Karaciğerde de hepatositlerde ve büyük safra kanallarında VDR gösterilmişken, kapillerlerde ve portal alandaki hücrelerde

Tablo I. İnsan vücudunda VDR'nin saptandığı doku ve hücreler.

Doku	Hücre
Akciğer	Bronş epiteli
Karaciğer	Hepatosit
Barsak	Epitel
Pankreas	Beta hücre
Parotis	Asiner
Böbrek	Tubulus
Testis	Sertoli / seminifer tübül
Prostat	Epiteliyal / stromal
Epididim	Epitel
Vezikulo seminalis	Epitel
Beyin	Nöronlar / hipokampus
Paratiroid	Esas hücre
Adrenal	Korteks
Hipofiz	Somatomammotrof
Timus	Retiküler / T lenfositler
Tiroid	C-hücre
Meme	Epitel
Plasenta	?
Uterus	?
Ovaryum	?
Deri	Epidermal
Kas	Myoblast
Kemik	Osteoblast
Kıkırdak	Kondroblast
Kemik iliği	Monosit

gösterilememiştir. Fötal kemik örneklemelerinde perikondral mezansimal hücrelerin çekirdeklerinde ve fötal kıkırdak dokusunda reseptöre rastlanmıştır. Akciğerde ise bronş epitelinde bulunurken, alveol hücrelerinde bulunamamıştır. Çizgili kas dokusunda myoblast hücrelerinde saptanmıştır. Çizgili kasın interstisiyel yapısında ve sarkolemma çekirdeğinde VDR'ye rastlanma-

mıştır (3). VDR'nin böbrekteki lokalizasyonu proksimal ve distal nefronlardır. Glomerüllerde, endotelial ve mezanşimal hücrelerde ise bulunmamaktadır (4). Yapılan deri biyopsilerinde; epidermal hücrelerin çekirdeklerinde ve ter bezleri, sebace bezler, saç kökü follikülleri çevresindeki hücreler ve dermis damarlarında da VDR saptanmıştır (5).

1,25(OH)₂D₃ ile eşlenmiş VDR'nin hücre içi yerleşim yeri çekirdektir. Bir kısım serbest VDR ise, çoğunluğu kromozomlar üzerinde olan boş reseptörlerle denge içinde kalmak üzere sitoplazmada bulunur (2).

Hücrelerin VDR düzeyi, 1,25(OH)₂D₃'e olan yanıtları açısından önemlidir. 1,25(OH)₂D₃'ün hücreler üzerindeki biyolojik aktivitesi, hücrelerdeki VDR düzeyi ile orantılıdır. VDR düzeyi de 1,25(OH)₂D₃ hedef hücrelerinin ayrılaşma ya da aktivasyonuna bağlıdır. Retinoid asit, glikokortikoidler, östrojen, yaşlanma, gebelik, laktasyon ve diyetdeki kalsiyum içeriği VDR düzeyini etkilemektedir. VDR düzeyini insülin, insülin benzeri büyüme faktörü ve epidermal büyüme faktörü arttırmakla birlikte, diğer steroid reseptörleri üzerinde etkisi yoktur. Bu etki VDR mRNA düzeylerini artırarak oluşmaktadır (6). VDR, 1,25(OH)₂D₃'e yanıt olarak "up-regülasyon" ve "down-regülasyona" da uğrayabilmektedir. VDR'nin deri, barsak ve duodenumda sentezlenmesi diyetdeki 1,25(OH)₂D₃ ve kalsiyumun etkisi altındadır. Uzun süreli 1,25(OH)₂D₃ eksikliği VDR mRNA düzeyini azaltmaktadır. Diyete 1,25(OH)₂D₃ ve kalsiyum eklenmesi ile VDR mRNA düzeyi artmaktadır. Hücre dışı ortamdaki kalsiyum, epidermiste VDR gen transkripsiyonunu etkileyen en önemli faktör olarak sayılmaktadır (7). Parathormon (PTH) ve 1,25(OH)₂D₃ zıt etkilere sahiptir. PTH, VDR'lerin "down-regülasyona" uğramasına neden olur. Bir miktar da 1,25(OH)₂D₃'e bağlı VDR'lerin "up-regülasyon" unu baskılar. Sonuçta PTH verilmesi ile VDR mRNA düzeyi azalır (8).

1,25(OH)₂D₃ ve VDR'nin çeşitli tümörler üzerine etkisi

1,25(OH)₂D₃'ün hücre çoğalmasını azaltıcı ve hücre ayrılaşmasını artırıcı etkileri bilinmektedir. Bundan yola çıkılarak 1,25(OH)₂D₃ ve VDR ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Yaşlılarda, güneş ışığına daha az maruz kalmaktan ve 1,25(OH)₂D₃ sentezleme yeteneğinin azalmasından ötürü 1,25(OH)₂D₃ eksikliği oluşur. Bu da bir çok kanser gelişimi için risk oluşturur. Siyah

ırkta da yüksek melanin pigmenti içeriği nedeni ile previtamin D'nin oluşumu azalır. Sonuçta, vitamin D'nin aktif formu olan 1,25(OH)₂D₃ düzeyi de azalmış olur. Bu nedenlerle, siyahlarda prostat kanseri riski 1,25(OH)₂D₃ düzeyi ile ters orantılı olarak artmış olarak bulunur. Amerika'nın kuzeyinde yaşayanlarda, güneş ışınları ile düşük derecede karşılaşılmasından ötürü, prostat kanseri riskinde artış saptanmıştır (9). Japonlarda ise prostat kanseri riskinin azalmasını, balık yağından alınan oral 1,25(OH)₂D₃'e bağlamışlardır (10). 1,25(OH)₂D₃ bu etkilerini, prostatın epiteliyal ve stromal hücrelerinde bulunan VDR'ler üzerinden gerçekleştirmektedir. Çeşitli prostat kanseri hücre kültürleri ile yapılan çalışmalarda da 1,25(OH)₂D₃'ün hücre çoğalmasını baskıladığı, hücre ayrılaşmasını ise arttırdığı anlaşılmıştır (11). Prostat kanseri hücre dizilerinde yapılan çalışmalarda, hücre döngüsü kontrolünün ve apoptozisin 1,25(OH)₂D₃'ün etkisi altında olduğu belirtilmiştir (12). Kan 1,25(OH)₂D₃ düzeyinin düşük olmasının prostat kanseri gelişimi için bir risk faktörü olabileceği de belirtilmiştir (13). Prostat kanseri dokusunda VDR düzeyi ne kadar çok ise 1,25(OH)₂D₃'e vereceği yanıtın da o ölçüde yüksek olacağı düşünülmektedir (14). İleri evre prostat kanserli hastaların önemli bir bölümünde 1,25(OH)₂D₃ eksikliği saptanmıştır. Yapılan bir çalışmada bu hastalara 1,25(OH)₂D₃ verilmesinin, kansere bağlı ağrıyı azalttığı, kas gücünü ve yaşam kalitesini arttırdığı görülmüştür (15). Çalışmalarda VDR geninin 32 ucunda oluşan değişiklikler sonucu prostat kanseri riskinin arttığı saptanmış ve bu durumun organa sınırlı prostat kanserinden çok, ileri evre prostat kanseri ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (16). Ayrıca, prostat kanseri metastazları ile ilgili bir gen olarak düşünülen, VDR-düzenleyici fibronektin geninin işleyişindeki düzensizliklerin, tümörün ileri evrelere geçmesine yol açabileceği de belirtilmektedir (17). VDR geninin 12q14 kromozomunda yerleştiği bulunduktan sonra bu gende oluşacak mutasyonların, ailesel 1,25(OH)₂D₃'e dirençli raşitizme neden olabileceği gibi, prostat kanseri ve bir çok kanserin gelişmesine de zemin hazırlayabileceği düşünülmüştür (18).

Renal hücreli karsinomu olan farelerde yapılan çalışmalarda, 1,25(OH)₂D₃ türevlerinin tümörün büyümesini azalttığı, anjiogenezisi %30-46 oranında durdurduğu, yaşam süresini uzattığı ve akciğer, karaciğer yayılım odaklarını küçülttüğü saptanmıştır (19). Başka bir çalışmada da VDR, renal hücreli karsinom hücrelerinde

saptanmıştır. VDR içermeyen tümörlerin ise daha kötü gidişli olduğu görülmüştür (20). Trydal ve ark.'nın çalışmasında ise; normal böbrek dokusunda, renal hücreli karsinomlu dokuya oranla daha yüksek düzeyde VDR bulunduğu saptanmıştır (21).

Mesane değişici epitel karsinomunda (DEK) ve normal mesane dokusunda VDR ile ilgili günümüze kadar yayınlanmış tek çalışmada, tüm normal ve DEK hücrelerinde VDR bulunduğu gösterilmiştir. Tümörlü hücrelerde VDR düzeyinin, tümörsüz hücrelere göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Tümörün patolojik evre ve derecesi arttıkça VDR düzeyinin de arttığı gösterilmiştir. Bu artışın tümörün patolojik evresinde istatistiksel olarak anlamsız, histopatolojik derecesinde ise anlamlı olduğu saptanmıştır (22).

Bir çok kolorektal kanser dokusunda nükleer VDR saptanmıştır (23). VDR içeriği yüksek olan insan kolorektal kanserlerinde, hastalığın doğal gidişinin daha iyi olduğu görülmüştür. İyi ayrılmış hücrelerde daha çok VDR saptanırken, kötü gidişli tümör hücrelerinde daha az VDR saptanmıştır (24). Kolorektal kanser riskinin diyetteki $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ve kalsiyum ile ters orantılı olduğu, bazı çalışmalarda ortaya konmuştur (25). Barsak lümeni içerisindeki kalsiyum iyonları bu etkilerini, karsinogenik olan yağ asitleri ve serbest safra asitlerini çözünmez kalsiyum sabunlarına çevirerek yaptığı düşünülmektedir (26).

Meme kanserinde VDR artışı saptanmış olmasına karşın, bunun gerçek önemi tam bilinmemektedir. Meme kanserlerinin yüksek oranda apopitotik hücre içerdiği gösterilmiştir. Aynı zamanda $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'ün bir çok tümör hücresinde apopitozu indüklediği de bilinmektedir. Dolayısıyla meme kanserinde VDR miktarının artması, VDR'nin apopitozun uyarılması mekanizmasında yer aldığını düşündürmektedir (27). Normal meme dokusunda ve meme kanserinde immünohistokimyasal olarak VDR gösterilmiştir. Kimi çalışmalarda, VDR düzeyi ile hastalısız sağkalım oranlarının doğru orantılı olduğu bulunmuştur (28). Bazı çalışmalarda da DNA'nın 3' ucuna yakın yerleşimli özgün VDR geni allellerinin, meme kanseri gelişimi için risk oluşturabileceği belirtilmiştir (29). $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'ün hiperkalsemik yan etkilerinden ötürü, hiperkalsemik etkisi daha az olan diğer türevleri meme kanseri sağaltımında denenmektedir (30).

VDR, dolaşımdaki mononükleer hücrelerde saptanmıştır. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ insan myeloid lösemi hücrelerinin makrofaj ve granülositlere ayrılaşmasını sağlamaktadır (31). Bunun dışında $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, interlökin-1 ve interlökin-2 üretimini, yardımcı T hücrelerinin çoğalmasını ve B lenfositlerden immünglobulin üretimini durdurur. Provvedini ve ark. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'ün lösemik hücrelerin ayrılaşmasında rol oynaması nedeniyle, normal insan lökositlerindeki VDR'leri araştırmışlardır: Periferik mononükleer lökositlerde VDR saptamışlardır. Buna karşın normal B ve T lenfositlerde olmadığını görmüşlerdir. İnsanlardan elde ettikleri normal B ve T lenfositlerinin, mitojenik ajanlar olan lektin ve Epstein-Barr virüsü (EBV) ile işleme aldıktan sonra, VDR'yi içerdiklerini izlemişlerdir (32).

Hickish ve ark. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'ün lenfoma hücre dizilerindeki etkilerini ve VDR düzeylerini araştırmışlardır. Çalışmalarında $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ve analogu olan kalsipotriol'ü kullanmışlardır. Her ikisinin de hücre çoğalmasını, aynı düzeyde önlediğini saptamışlardır. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ verildikçe, immatür lenfoma hücreler azalmış, matür hücreler artmıştır. Lenfoma hücre dizilerinde, sağaltım öncesi ve sonrası VDR düzeyinin düşük olduğunu bulmuşlardır. Mekanizmasını tam açıklamasalar da, B hücreli lenfomanın $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'e duyarlı olabileceğini belirtmişlerdir (33).

İnsan malign melanom hücre dizilerinde yapılan çalışmalarda da VDR sayısı yüksek olan kümelerde, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ verilmesi ile büyümenin durdurulduğu, VDR sayısı az olan hücre dizilerinde ise büyümenin durdurulmadığı görülmüştür (34).

Beş ayrı akciğer kanseri hücre dizisinde yapılan çalışmada, yalnızca bir dizide büyümenin $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ verilmesi ile durduğu saptanmıştır. Ayrıca VDR'nin yalnız bu hücre dizisinde olduğu, tedaviye yanıt vermeyen hücre dizilerinde ise bulunmadığı gösterilmiştir. Sonuçta, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'ün kanser hücrelerindeki büyümeyi önleyici etkisinin, ancak VDR varlığında gerçekleşebileceği belirtilmiştir (35).

Skuamöz hücreli karsinom (SHK) hücre dizilerinde yapılan çalışmalarda, VDR nin bulunmuş olmasına karşın $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'e yanıt alınamamıştır. Bunun nedeni olarak VDR'nin $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'e bağlanma bozukluğu gösterilmiştir (36).

Hepatomalı sıçanlarda yapılan çalışmada $1\pm 76-(\text{OH})\text{D}_3$ 'ün akciğer metastaz sayısını ve lenf düğümü ağırlığını

azalttığı bulunmuştur. Buradan yola çıkarak, 1±76-(OH)D₃'ün insan tümörlerinde metastazın önlenmesinde yardımcı sağaltım olarak denenebileceği düşünülmüştür (37).

Pankreas kanseri hücre dizilerinde yapılan çalışmalarda da VDR saptanmış ve 1,25(OH)₂D₃ türevlerinin, pankreas kanser hücrelerinin büyümesini baskıladığı gösterilmiştir (38).

Anaplastik tiroid kanseri hücre dizilerinde yapılan bir çalışmada, 1,25(OH)₂D₃ ün hiperkalsemi yan etkisi olmayan bir türevi olan 22-oksakalsitriol'ün hücre çoğalmasını durdurduğu saptanmış ve tedavi seçeneği olarak araştırılabileceği savunulmuştur (39).

Kemik kanseri hücre dizilerindeki çalışmalarda, 1,25(OH)₂D₃ verilmesi ile büyümenin yavaşladığı ve durduğu gözlemlenmiştir. Bu etkinin de VDR mRNA üretimi ile ilgili olduğu düşünülmüştür (40,41).

Psöriatik deri lezyonu olan bölgelerdeki VDR miktarı, normal deri bölgelerine göre daha yüksek bulunmuştur. Bundan yola çıkarak, topikal 1,25(OH)₂D₃ sağaltımının psöriazisde denenebileceği belirtilmiştir (5).

Serviks kanserli dokularda, normal serviks dokusuna göre daha fazla düzeyde VDR varlığı gösterilmiştir (42). Endometriyum kanseri hücre dizilerinde yapılan bir çalışmada da VDR varlığı saptanmıştır (43). Serviks ve

endometriyum kanseri sağaltımında 1,25(OH)₂D₃ türevlerinin kullanılabileceği belirtilmiştir (42, 43). Over kanseri ile ilgili yapılan bir çalışmada, kuzey ülkelerinde yaşayan bayanlarda over kanserinden ölümlerin, güneyde yaşayanlara göre daha yüksek olduğu belirtilmiş ve bunun da düşük 1,25(OH)₂D₃ düzeyleri ile bağlantılı olduğu önesürülmüştür (44).

1,25(OH)₂D₃'ün hücrelerde laminin üretimini baskıladığı ve azalmış laminin üretiminin, tip 4 kollejenolitik aktiviteyi ve hücrelerin göç etme yeteneğini azaltarak, hücre dışı yayılımı baskıladığı belirtilmektedir (45).

Sonuç

Sonuç olarak, kaynaklarda özellikle son yıllarda olmak üzere, vitamin D ve VDR ile ilgili birçok güncel yayın olduğu görülmektedir. VDR yalnızca normal dokularda değil, aynı zamanda birçok insan kanser hücresinde de saptanmıştır. Vitamin D'nin hücre çoğalmasını önleyici ve ayırmaşmasını artırıcı etkilerinin görülmesiyle birlikte, insan kanserlerinde vitamin D ile tedavi gündeme gelmiştir. Bu konuyla ilgili birçok yayın, vitamin D ile kimi kanser türlerinin sağaltımında ilerleme sağlanabileceğini belirtmektedir. Vitamin D ve türevlerinin kanser tedavisinde daha yaygın olarak kullanılabilmesi için, prospektif, randomize ve geniş diziler ile yapılacak çalışmalara gereksinim vardır.

Kaynaklar

1. Haussler MR. Vitamin D receptors: Nature and function. *Ann Rev Nutr* 1986; 6: 527-562.
2. Pike JW. Intracellular receptors mediate the biologic action of 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *Nutr Rev* 1985; 43(6): 161-168.
3. Berger U, Wilson P, McClelland RA, Colston K, Haussler MR, Pike JW, and Coombes RC. Immunocytochemical detection of 1,25-dihydroxyvitamin D receptors in normal human tissues. *J Clin End and Metb* 1988; 67(3): 607-613.
4. Liu L, Ng M, Iacopino AM, Dunn ST, Hughes MR, Bourdeau JE. Vitamin D receptor gene expression in mammalian kidney. *J Am Soc Nephrol* 1994; 5(5): 1251-1258.
5. Milde P, Hauser U, Simon T, Mall G, Ernst V, Haussler MR, Frosch P, and Rauterberg EW. Expression of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptors in normal and psoriatic skin. *The J Inv Derm* 1991; 97(2): 230-239.
6. Krishnan AV, and Feldman D. Stimulation of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptor gene expression in cultured cells by serum and growth factors. *J Bone and Min Res* 1991; 6(10): 1099-1107.
7. Zineb R, Zhor B, Odile W, and Marthe RR. Distinct, tissue-specific regulation of vitamin D receptor in the intestine, kidney and skin by dietary calcium and vitamin D. *Endocrinol* 1998; 139(4): 1844-1852.
8. Reinhardt TA, and Horst R. Parathyroid hormone down-regulates 1,25-dihydroxyvitamin D receptors (VDR) and VDR messenger ribonucleic acid in vitro and blocks homologous up-regulation of VDR in vivo. *Endocrinol* 1990; 127(2): 942-948.
9. Flanders WD. Prostate cancer epidemiology. *Prostate* 1984; 5: 621-629.
10. Schwartz GG, and Hulka BS. Is vitamin D deficiency a risk factor for prostate cancer? (Hypothesis). *Anticancer Res* 1990; 10: 1307-1312.

11. Taylor JA, Hirvonen A, Watson M, Pittman G, Mohler JL, and Bell DA. Association of prostate cancer with vitamin D receptor gene polymorphism. *Cancer Res* 1996; 56: 4108-4110.
12. Blutt SE, McDonnell TJ, Polek TC, Weigel NL. Calcitriol-induced apoptosis in LNCaP cells is blocked by overexpression of Bcl-2. *Endocrinol* 2000; 141(1):10-7.
13. Blazer DG, Umbach DM, Bostick RM, Taylor JA. Vitamin D receptor polymorphisms and prostate cancer. *Mol Carcinog* 2000; 27(1): 18-23.
14. Hedlund TE, Moffatt KA, Uskokovic MR, and Miller GJ. Three synthetic vitamin D analogues induce prostate-specific acid phosphatase and prostate-specific antigen while inhibiting the growth of human prostate cancer cells in a vitamin D receptor-dependent fashion. *Clin Cancer Res* 1997; 3: 1331-1338.
15. Van Valduizen PJ, Taylor SA, Williamson S, Drees BM. Treatment of vitamin d deficiency in patients with metastatic prostate cancer may improve bone pain and muscle strength. *J Urol* 2000; 163(1): 187-190.
16. Ingles SA, Coetzee GA, Ross RK, Henderson BE, Kolonel LN, Crocitto L, Wang W, and Haile RW. Association of prostate cancer with vitamin D receptor haplotypes in African-Americans. *Cancer Res* 1998; 58: 1620-1623.
17. Ingles SA, Ross RK, Yu MC, Irvine RA, La Pera G, Haile RW, Coetzee GA. Association of prostate cancer risk with genetic polymorphisms in vitamin D receptor and androgen receptor. *J Nat Cancer Inst* 1997; 89(2): 166-170.
18. Feldman D. Androgen and vitamin D receptor gene polymorphisms: the long and short of prostate cancer risk. *J Nat Cancer Inst* 1997; 89(2): 109-111.
19. Fujioka T, Hasegawa M, Ishikura K, Matsushita Y, Sato M, and Tanji S. Inhibition of tumor growth and angiogenesis by vitamin D₃ agents in murine renal cell carcinoma. *J Urol* 1998; 160: 247-251.
20. Nagakura K, Hayakawa M, Hata M, and Nakamura H. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptors and their relationship to histological features in renal cell carcinoma. *J Urol* 1987; 137: 1300-1303.
21. Trydal T, Bake A, Aksnes L, and Aarskog D. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptor measurement in primary renal cell carcinomas and autologous normal kidney tissue. *Cancer Res* 1988; 48: 2458-2461.
22. Hermann GG and Andersen CB. Transitional cell carcinoma express vitamin D receptors. *Scand J Urol Nephrol* 1996; 31: 161-166.
23. Thomas MG, Sylvester PA, Newcomb P, Longman RJ. Vitamin D receptor expression in colorectal cancer. *J Clin Pathol* 1999; 52: 181-183.
24. Evans SRT, Nolla J, Hanfelt J, Shabahang M, Nauta RJ, and Shchepotin IB. Vitamin D receptor expression as a predictive marker of biological behavior in human colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 1998; 4: 1591-1595.
25. Dalberg J, Jacobsen O, Nielsen NH, Steig BA, Storm HH. Colorectal cancer in the Faroe Islands a setting for the study of role of diet. *J Epidemiol Biostat* 1999; 4(1): 31-36.
26. Gerland C, Barrett-Connor E, Rossof AH, Shekelle RB, Criqui MH, Paul O. Dietary vitamin D and calcium and risk of colorectal cancer: a 19-year prospective study in men. *Lancet* 1985; 9: 307-309.
27. Friedrich M, Rafi L, Tilgen W, Schmidt W, and Reichrath J. Expression of 1,25-dihydroxy vitamin D₃ receptor in breast carcinoma. *J Hist and Cytochem* 1998; 46(11): 1335-1337.
28. Berger U, McClelland RA, Wilson P, Greene GL, Haussler MR, Pike JW, Colston K, Easton D, and Coombes RC. Immunocytochemical determination of estrogen receptor, progesterone receptor, and 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptor in breast cancer and relationship to prognosis. *Cancer Res* 1991; 51: 239-244.
29. Curran JE, vaughan T, Lea RA, Weinstein SR, Morrison NA, Griffiths LR. Association of A vitamin D receptor polymorphism with sporadic breast cancer development. *Int J Cancer* 1999; 83(6): 723-726.
30. Mehta RR, Bratescu L, Graves JM, Green A, Mehta RG. Differentiation of human breast carcinoma cells by a novel vitamin D analog: 1alpha-hydroxyvitamin D₅. *Int J Oncol* 2000; 16(1): 65-73.
31. Mangelsdorf DJ, Koeffler HP, Donaldson CA, Pike JW, and Haussler R. 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: 391-398.
32. Provvedini DM, Tsoukas CD, Deftos LJ, Manolagas SC. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptors in human leukocytes. *Science* 1983; 221: 1181-1183.
33. Hickish T, Cunningham D, Colston K, Millar BC, Sandle J, Mackay AG, Soukop M, and Sloane J. The effect of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ on lymphoma cell lines and expression of vitamin D receptor in lymphoma. *Br J Cancer* 1993; 68: 668-672.
34. Evans SRT, Houghton AM, Schumaker L, Brenner RV, Buras RR, Davoodi F, Nauta RJ, and Shabahang M.

- Vitamin D receptor and growth inhibition by 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in human malignant melanoma cell lines. *J Surg Res* 1996; 61: 127-133.
35. Higashimoto Y, Ohata M, Nishio K, Iwamoto Y, Fujimoto H, Uetani K, Suruda T, Nakamura Y, Funasako M, and Saijo N. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ and all-trans-retinoic acid inhibit the growth of a lung cancer cell line. *Anticancer Res* 1996; 16: 2653-2660.
36. Ratnam AV, Bikle DD, Su MJ, and Pillai S. Squamous carcinoma cell lines fail to respond to 1,25-dihydroxyvitamin D despite normal levels of the vitamin D receptor. *J Invest Dermatol* 1996; 106: 522-525.
37. Sato T, Takusagawa K, Asoo N, and Konno K. Effect of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ on metastasis of rat ascites hepatoma K-231. *Br J Cancer* 1984; 50: 123-125.
38. Colston KW, James SY, Ofori-Kuragu EA, Binderup L and Grant AG. Vitamin D receptors and anti-proliferative effects of vitamin D derivatives in human pancreatic carcinoma cells in vivo and in vitro. *Br J Cancer* 1997; 76(8): 1017-1020.
39. Suzuki S, Takenoshita S, Furukawa H, Tsuchiya A. Antineoplastic activity of 1,25(OH)₂D₃ and its analogue 22-oxacalcitriol against human anaplastic thyroid carcinoma cell lines in vitro. *Int J Mol Med* 1999; 4(6): 611-614.
40. Miller CW, Morosetti R, Campbell MJ, Mendoza S, and Koeffler HP. Integrity of the 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptor in bone, lung, and other cancers. *Mol Carcinogenesis* 1997; 19: 254-257.
41. Dokoh S, Donaldson CA, and Haussler R. Influence of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ on cultured osteogenic sarcoma cells: Correlation with the of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptor. *Cancer Res* 1984; 44: 2103-2109.
42. Reichrath J, Rafi L, Muller SM, Mink D, Reitnauer K, Tilgen W, Schmidt W, Friedrich M. Immunohistochemical analysis of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptor in cervical carcinoma. *Histochem J* 1998; 30(8): 561-567.
43. Yabushita H, Hirata M, Noguchi M, Nakanishi M. Vitamin D receptor in endometrial carcinoma and the differentiation-inducing effect of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ on endometrial carcinoma cell lines. *J Obstet Gynaecol Res* 1996; 22(6): 529-539.
44. Lefkowitz ES, Garland CF. Sunlight, vitamin D, and ovarian cancer mortality rates in US women. *Int J Epidemiol* 1994; 23(6): 1133-1136.
45. Yudoh K, Matsui H, Tsuji H. Effects of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ on tumor cell invasion to the extracellular matrix in human fibrosarcoma HT1080 cells and its correlation with laminin. *Tumor Biol* 1997; 18: 69-79.

Yazışma Adresi:

Prof. Dr Ziya KIRKALI
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Üroloji Anabilim Dalı,
İnciraltı-İzmir
Fax : 0 232 278 74 77
e-mail: kirkali@cs.med.deu.tr.
