

## **VİTAMİN D KANSERDEN SORUMLU MU?**

## **DOES VITAMIN D CAUSE TO CANCER?**

**İlikhan SU<sup>1</sup>, Kuzu F<sup>1,2</sup>, Bilici M<sup>3</sup>, Bayraktaroğlu T<sup>1,2</sup>.**

**Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesi, 1-İç Hastalıkları AD, 2-Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Zonguldak.3-Sağlık Bakanlığı Bursa Orhangazi Devlet Hastanesi İç Hastalıkları**

### **Özet**

Vitamin D, kemik metabolizması haricinde birçok hastalık ve kansere karşı potansiyel koruyucu etkileri vardır. Hücre proliferasyonu, apoptozu, inflamasyon ve angienez üzerinden kanser insidansı, progresyonu ve bazı kanser tiplerinde mortaliteye karşı vitamin D'nin koruyucu etkilerine ait veriler giderek artmaktadır. Meme kanseri, prostat kanseri, gastrointestinal kanserler açısından epidemiyolojik veriler ve prelinik bulgular Vitamin D'nin kanser gelişimi ve progresyonundaki rollerini desteklemektedir.

Anahtar kelimeler: Vitamin D, kanser, dehidrokolekalsiferol

### **DOES VITAMIN D CAUSE TO CANCER?**

Vitamin D has a potential protective effects against cancer and some diseases except bone metabolism. Data about the protective effects of vitamin D against cancer incidence, progression and mortality of different types which are due to cell proliferatiton, apaptozis, inflammation and angiogenesis, have increased. The epidemiological data and preclinical findings support the role of vitamin D at cancer development and progression in relation to breast, prostat and colorectal cancers.

Key words: Vitamin D, cancer, dehidrocolecalsiferol

## **GİRİŞ**

Vitamin D klasik bir vitamin olmaktan çok, bir hormon olarak görev görmektedir. Çünkü D vitamini güneş ışınlarının etkisiyle ciltte üretilmektedir. Bu üretilen madde bir ön madde olup, karaciğer ve böbrekte iki defa transformasyona uğrayarak, biyolojik aktif madde şekline dönüşmektedir. Ayrıca Vitamin D'nin aktif şeklinin kimyasal yapısı steroid hormonları ile benzerdir (8,9,10).

Vitamin D'nin kemik metabolizması haricinde otoimmün hastalıklar, enfeksiyon hastalıkları, kardiyovasküler hastalıklar, metabolik sendrom, diyabet, hipertansiyon, multiple skleroz ve kansere karşı potansiyel koruyucu özelliklerine önem verilmektedir (1-4). Vitamin D ve maligniteler arasındaki ilişki ilk olarak güneş ışığına maruziyetle kolon kanseri mortalitesinde ve prostat kanser riskinde azalmasına yönelik gözlemlerle başlamıştır (4,5). Derideki vitamin D sentezi için güneş ışığına gereksinim duyulması “güneş ışığı hipotezini” ortaya çıkarmıştır. Kanser insidansı, progresyonu ve bazı kanser tiplerinde mortaliteye karşı vitamin D'nin koruyucu etkilerine ait veriler giderek artmaktadır. Epidemiyolojik veriler ve prelinik bulgular Vitamin D'nin kanser gelişimi ve progresyonundaki rollerini desteklemektedir. Bazı kanser önleyici ve tedavi stratejilerinde dikkate alınmaktadır. Ancak bu stratejileri içeren klinik araştırma verilerine göre Vitamin D ve kanser biyolojisi arasındaki gerçek rolü açıklamak zor görünmektedir (1,6).

Serum 25-hidroksivitamin D [25(OH)D] düzeyinin <20ng/dl altında bulunması “vitamin eksikliği” olarak tanımlanmaktadır. Dünyada pandemi düzeyindedir (8,9,10). Epidemiyolojik veriler yeterli 25(OH)D seviyelerinin meme, kolon ve over kanserleri gibi bazı solid tümörlerin engellenmesinde kritik rol aldığını belirtmektedirler (9,10). Vitamin D, kemopreventif özelliklerinin yanı sıra bu kanserlerin gelişmesi ve ölüm riski ile güneş ışığına maruziyetin kan vitamin düzeyleri arasında ters bir ilişki olduğu dikkati çekmektedir. Araştırmaların temeli vitamin D eklemenin ortaya çıkaracağı immunomodülatuar etkilerin bazı otoimmün hastalıklar ve kanser formlarını engelleyeceği düşüncesine dayanmaktadır (9-15).

## **VİTAMİN D VE KANSER İLİŞKİSİNİN FİZYOPATOLOJİSİ**

Vitamin D türlerinin biyolojik etkileri nükleer reseptör ailesinden vitamin D reseptörü (VDR) üzerindedir. Aktif formu [kalsitriol, 1,25-dihydroxy-vitamin D<sub>3</sub>; 1,25(OH)D<sub>3</sub>] VDR üzerinde hormon bağlayıcı bölgesine bağlanır. Reseptör protein kinaz C76 ve ‘casein’ kinaz II tarafından serin rezidülerinin fosforilasyonu VDR'nü stabilize eder. Dimerizasyon bölgeleriyle retinoik asit reseptörü (RXR) ile vitamin D bağlanır. Oluşan 1,25(OH) D<sub>3</sub>-VDR-RXR kompleksi DNA-bağlayıcı bölgeleriyle bağlantılı ‘vitamin D response elaman’ (VDRE) ile bağlanır. Hedef genler etkilenerek gen transkripsiyonu başlar. Kansere karşı potansiyel etkileri kanser gelişimi ve progresyonundan sorumlu hücre büyümesinin kontrolü, proliferasyonu, apoptozu, angiogenez ve inflamasyonu kontrol eden genlerin doğrudan veya dolaylı ekspresyonu aracılığıyla olmaktadır. Kalsitriol hücre sikluslarını engelleyerek ve G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> fazında hücreleri tutarak bazı malign hücrelerin proliferasyonunu

etkilemektedir. Prostat kanser hücrelerinde siklin bağımlı kinaz (CDK) inhibitörleri p21/Waf/Cip1 ve p27/Kip1 ekspresyonunu arttırarak p53 bağımlı hücre büyümesini kalsitriol engellemiştir. Ayrıca retinoblastom proteininin (pRb) hipofosforilasyonu ve azalmış CDK2 aktivitesine neden olmaktadır (7,16). Benzer şekilde insan meme kanseri MCF7 hücreleri üzerinde aktif vitamin D3, p21'i kodlayan CDK1A ve p27'yi kodlayan CDKN1B ekspresyonunu arttırdığı; siklin D1'i kodlayan CCND1'i, siklin D3'ü kodlayan CCND3'ü, siklin A1'i kodlayan CCNA1'i ve siklin E1'i kodlayan CCNE1'i baskıladığı gösterilmiştir. Bunların sonucu CDK aktivitesinin inhibisyonu ve pRb hipofosforilasyonu ortaya çıkmaktadır (17,18). Ayrıca kanser hücrelerinin büyümesinde anahtar rol oynayan proteinleri de kontrol ettiği gösterilmiştir. Prostat kanser hücrelerine kalsitriolün etkileri sonucu IGFBP3 (insulin-like growth factor binding protein-3) ekspresyonunu 'upregule' eder. Bu şekilde p21 ekspresyon artışını sağlayarak hücre proliferasyonunu engellemektedir (19,20).

Aktif vitamin D3, kolon, over kanseri ve lösemi hücrelerinde GADD45 aktivasyonu (DNA hasarına cevapta etkili), timidilat sentetazı kodlayan TYMS ve timidin kinazı kodlayan TK1'i (21) baskılayarak DNA replikasyonunu etkilediği gösterilmiştir. Ayrıca SKP2 (S-phase kinase-associated protein 2) proteozoma yönelik CDK inhibisyonunu hedefleyen 'ubiquitin' ligaz'ın 'down'-regulasyonuna yol açar (22). Proto-onkogen MYC 'nin baskılanması ile antiproliferatif etkisi ortaya çıkarılmıştır (18).

### **Programlı Hücre Ölümü (Apoptoz)**

Vitamin D aktif formu kalsitriol insan ve hayvan tümör modellerinde p73 ekspresyonunu uyararak veya bir p53 homologu olarak apoptoza neden olur. Skuamoz hücre karsinom modelinde p73 baskılanmasının kalsitriole bağlı apoptozu engellediği ve kalsitriolün arttırdığı gemsitabisin ve sisplatin'e ait sitotoksik yapıcı etkilerinin de azaldığı gösterilmiştir (23).

Prostat kanseri ve meme kanseri hücrelerinde mitokondrial fonksiyon, sitokrom-C yolu ve reaktif oksijen ürünleri (ROS) üzerinden intrinsek apoptoz yolunu aktifleştirdiği bildirilmiştir (24,25). Bu etkilerin antiapoptotik Bcl-2 gibi genlerin ekspresyonunu baskılayıcı özelliği sonucu ortaya çıktığı ifade edilmektedir (24).

Aktif vitamin D3, epitelyal over kanseri hücrelerinde telomeraz reverse transkriptaz (TERT) mRNA 'yi bozarak telomerin kısalması ve telomeraz aktivitesinin 'down regulasyonu' sonucu apoptozu uyardığı gözlemlenmiştir (26). Ayrıca vitamin D, farklılaşma ve yaşamsal olarak hücrel homeostazda kendi kendine lizozomal sindirim sürecinin temelini oluşturan otofajiyi aktifleştirir. Bu fizyolojik sürecin reaktivasyonu vitamin D'nin kansere karşı önemli bir parçasını oluşturduğu ileri sürülmektedir (27). Vitamin D ilginç bir şekilde histon-deasetilaz inhibitörleri (trikostatin-A, sodyum butirat) ve demilasyon ajanları (5-aza-2'-deoksisistidin gibi) ile malign hücreler üzerindeki pro-apoptotik etkilerine sinerjizm göstermiştir (28).

### **Angiogenez**

Vitamin D kanserle ilişkili angiogenезin güçlü bir inhibitörüdür. Deneysel ortamda ksenografıt meme kanser hücreleri VEGF fazla eksprese ederler. Kalsitriol invivo ve invitro endotel hücre tüp formasyonunu ve tümör vaskülarizasyonunu engellediği gösterilmiştir (29).

Kalsitriol ve analogları endotel hücrelerinin proliferasyonunu direkt engeller (30,31). Prostat kanser hücrelerinde en potent angiogenез uyarıcısı VEGF ekspresyonunu baskılamıştır (30). Ayrıca kalsitriol proanjiojenetik NFkB-bağımlı faktörleri ve IL-8'i baskılar (32). Deneysel ortamda VDR bulunmayan tümör hücrelerinden HIF-1, VEGF, angiopoietin 1 ve PDFG (platelet-derived growth factor) gibi pro-angiogenik faktörlerin ekspresyonunu arttırmıştır (31).

Prostaglandin sentezinde anahtar rol oynayan COX-2 ekspresyonu kalsitriol tarafından baskılanmaktadır. Dolaylı olarak COX-2'nin tümör progresyonu ve angiogenез uyarısı engellenmektedir (33,34).

Kalsitriol, tümör endotel hücrelerinde (TDEC) apoptozu ve hücre siklus arrestine neden olmaktadır. Malign hücreler CYP24 (24-hidroksilaz) aşırı eksprese ederlerse kalsitriol parçalanması gerçekleşir. Bu putativ onkogenin aşırı salgılanması kalsitriol etkisinde dirence neden olabilir (31,35-37). Kalsitriol kanser progresyonunda önemli rolü olan plazminojen aktivatör sistemi ve matriks metallo-proteinaz moleküllerinin ekspresyonunu kontrol eder (38). Angiogenезe, tümör büyümesi ve invazyonuna neden olan ve bir ekstrasellüler matriks proteini olan tenascin-C ekspresyonunu azaltır (39). Hücre adhezyonunda görevli alfa-6 ve beta-4 integrinlerin ekspresyonunu 'downregule' eder (40). Ekspresyonu metastatik potansiyelle ters ilişkili bir tümör süpresör gen olan E-cadherin ekspresyonunu artırır (7).

### **İnflamasyon**

Kanser gelişiminde kronik inflamasyonla ilişkili sitokinler, kemokinler, prostaglandinler, reaktif oksijen ve nitrojen ürünlerini içeren mikroçevre önemsenmektedir. Genotoksik DNA hasarı, hücre büyümesi ve yaşamı ile angiogenез gibi değişik yollardan karsinogenез sürecine katkıda bulunmaktadır (41). Prostat kanser hücrelerinde prostaglandin sentezi inhibisyonu ve proinflamatuvar sitokinlerin (IL-1, IL-8 gibi) artışı sağlayan genlerin ekspresyonuna neden olduğu gösterilmiştir (42). İnflamasyon ve karsinogenезi yönlendiren bir ubiquitoz transkripsiyon faktörü olan NFkB sinyal ve aktivasyonunu sağlayan gen ekspresyonları kalsitriol tarafından engellenmektedir (43-45).

## **VİTAMİN D VE KANSER - KLİNİK KANITLAR**

### **Epidemiyolojik Çalışmalar**

Araştırmalarda hipotezler vitamin D nin biyolojik aktivitesinin konsantrasyonlarından bağımsız olacak şekilde VDR polimorfizmi üzerinden kurulmaktadır (46). Vitamin D reseptör geni 12q13-14 kromozom üzerinde yerleşmiştir. Gen 5 promotor bölgesi, 8 protein kodlayan ekson, ve 6 çevrilmemiş ekzon içerir. En az 196 çeşit VDR'ne ait tek nukleotid polimorfizmi (SNP) tanımlanmıştır. Bunların

64 tanesi promotor bölgesinde, 32 adedi 3' ve 5' çevrilemeyen bölgede, iki eş ve iki eş olmayan SNP olarak bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda VDR varyantları ile ilişkili deri melanomu gibi kanser tiplerinin geliştiği bildirilmiştir. Kanser riski ile ilgili SNP'ler genin 3'-sonlanma bölgesi (BsmI:intron 8; TaqI:9.ekson sessiz bölge) ve 5'sonlanma bölgesi (FokI:2.ekson; EcoRV ve Cdx2: promotor bölge) şeklinde gruplandırılmaktadır (Tablo 1). Polimorfizmler, fonksiyonel VDR aktivitesini azaltarak mRNA stabilitesi ve VDR gen transkripsiyonu değişime uğrar. Hücrel aktivitede azalma oluşur. Epidemiyolojik ve deneysel bulgular içerisinde BsmI B aleli ile kanser riskinde azalma ilişkisi tanımlanmıştır. Diğer yandan vitamin D sistem aktivitesindeki bozuklukların kanser riskinde artışa neden olduğu belirtilmektedir (Tablo 1).

**Tablo 1:** Vitamin D gen polimorfizmleri ve kanser riski

Kanser	Bulgular	Yıl	Kaynak
Cilt melanomu	BsmI BB+Bb'ye karşı bb genotipi: artmış risk (OR=0.77, 95% CI: 0.65–0.9)	2008	(47)
Cilt melanomu	FokI f alleli: artmış risk (OR=1.19, 95% CI: 1.05–1.35); BsmI B alleli: azalmış risk (OR=0.81, 95% CI: 0.72–0.92)	2009	(48)
Prostat, meme, cilt (melanom, karsinom), over, Non-Hodgkin lenfoma, kolorektal	Herhangi bir kanser; BsmI , Bb ve BB ile bb genotip karşılaştırılması: azalmış risk (OR=0.86, 95% CI: 0.74–1) Prostat: BsmI Bb - bb genotip: azalmış risk (OR=0.83, 95% CI: 0.69–0.99) Cilt: FokI ff - FF genotip: artmış risk (OR=1.3, 95% CI: 1.04–1.61) Meme: FokI ff - FF genotip: artmış risk (OR=1.14, 95% CI: 1.03–1.27) over, Non-Hodgkin lenfoma, kolorektal: Anlamlı bulgu yok;	2009	(49)
Meme	FokI ff - FF genotip: artmış risk (OR =1.15, 95% CI: 1.03–1.28)	2009	(50)
Cilt (melanom ve karsinom)	FokI ff - FF genotip: artmış risk (OR=1.30, 95% CI: 1.03–1.63)	2009	(51)

Epidemiyolojik çalışmalar, dolaşımda vitamin D düzeylerindeki düşüklüğün tümör oluşumunu engelleyen sistemlerde bozulmaya neden olduğunu savunmaktadır. Bazı yayınlar ve meta analizlerde çelişkili sonuçlar da mevcuttur (Tablo 2).

**Tablo 2:** Serum 25OHD seviyeleri ve kanser ilişkisi

Kanser	Bulgular	Yıl	Kaynak
Kolorektal	25OHD seviyeleri ile kanser riski arasında ters ilişki (en yüksek 1/5 ve en düşük 1/5): (OR=0.49, CI: 0.35–0.68)	2007	(52)

Cilt melanomu	Vaka-kontrol serisinde serum 25OHD seviyesiyle ilişki yok	2009	(50)
Prostat	10 ng/ml 25OHD artışıyla ilişki yok (OR=1.03, CI: 0.96–1.11)	2009	(53)
Kolorektal	Kolorektal kanserle ters ilişki var (20ng/ml 25OHD artışıyla OR=0.57 (CI: 0.43–0.76) Kolon kanseri (OR=0.78, CI: 0.54–1.13) ve rektal kanser ile (OR=0.41, CI: 0.11–1.49) ilişki yok.	2009	(54)
Kolorektal, meme, prostat	Kolorektal ile ters ilişki (RR=0.85, CI: 0.79–0.91), meme kanseriyle ilişki çelişik (RR=0.83, CI: 0.79–0.87 , RR=0.97, CI: 0.92–1.03), prostat kanseriyle ilişki yok.	2010	(55)
Meme	Ters ilişki var; 20 ng/ml artış vaka-kontrol çalışmalarında RR=0.59 (CI: 0.48–0.73) ve tüm çalışmalarda 0.73 (CI: 0.60–0.88). Bazı vaka-kontrol serilerinde ilişki yok (RR=0.92, CI: 0.82–1.04)	2010	(56)
Meme	1.25OHD3 ile ilişki yok (OR=0.99, CI=0.68–1.44)	2010	(57)

Total vitamin D düzeyini endojen üretim ve diyetle alınanlar belirlemektedir. Bu nedenle 25(OH)D düzeyleri bir biyolojik gösterge olarak kullanılmaktadır (58). Ancak 25(OH)D aktif form olan 1,25(OH)D'nin ara metabolitidir . Yarılanma ömrü daha uzundur (15 gün ve 15 saat). Anlık ölçümü olduğundan uzun dönemi ifade etmede yetersizdir. Bu nedenle bazı araştırmacılar dolaşımdaki vitamin D düzeyleri ile meme kanseri riski arasında bir ilişki olmadığını ama tümör tiplerinin sıklıklarıyla paralellik gösterdiğini iddia etmektedir (57). Vitamin D ile kanser ilişkisine dair çelişen verilere ait meta analiz Tablo 2'de verilmiştir. Retrospektif vaka-kontrol çalışmalarına ait sonuçlar prospektif kohort çalışmalarından farklı olmaktadır (55). Yine de vitamin D ve kanser ilişkisi için çok iyi düzenlenmiş metodolojiye sahip araştırmalara ihtiyaç vardır (59). Bütün araştırmalara bakıldığında çoğu dolaşımdaki vitamin D seviyeleri ile kanser progresyonu arasında bir ilişki olduğu ifade edilmektedir (61,62).

### Klinik Veriler

Preklinik kanıtlar yüksek doz vitamin D'nin antikanser etkisi olduğu hipotezini kabul etmektedir (63,64). Kalsitriolden farklı olarak seocalcitol, inecalcitol ve paricalcitol gibi vitamin D türevleri tolere edilebilecek yüksek dozda denenmişlerdir ve ileri evre solid kanserli hastaların alındığı faz 1 ve faz 2 araştırmalarda tek ajanla objektif bir ilişki saptanmamıştır. Kemoterapilere vitamin D eklendiğinde antikanser etkinlikte sinerjizmi gözlemleyen çalışmalar vardır. Ancak kullanılan kalsitriolün serum düzeylerinde proporsiyonel artış yapmamaktadır (65). Doz ve süre ile ilişkili DN-101 gibi yeni formüller geliştirilmiştir (66) İleri evre prostat kanserli hastaların (n=250) alındığı çift-kör randomize kontrollü çalışmada docataxel'e DN-101 eklendiğinde belirgin bir sürvi ile ilişkili sonuçlar bildirilmiştir (67). Bu çalışma örnekleme büyütülerek (n=900) yaşam süresine etkisi teyit edilmiştir. Ancak metastatik prostat kanserli hastalarda farklı türevlerle (doxercalciferol) 'docetaxel' kombine edildiğinde klinik yarar saptanmamıştır (68). Haftalık intravenöz 74 meg kalsitriol ile ileri

evre prostat kanserlilerde PSA cevabına yönelik yapılan faz 2 araştırmada klinik ve PSA cevabı yetersiz saptanmıştır (69).

Preklinik olumlu kanıtların varlığı vitamin D'nin kanseri engellediğine dair çalışmaların yapılmasına sebep olmuştur(4). Postmenapozal kadınlarda yüksek doz vitamin D'ye (1100 IU/gün) kalsiyum eklendiğinde fraktüre etkisi haricinde bütün invaziv kanser insidansında % 60 azalma (relatif risk=0.40, 95% CI: 0.20–0.82) tespit edilmiştir. Benzer trendin tek başına diğer tümör tiplerinde (meme, kolon, akciğer, hematopoietik) olduğu bildirilmiştir (70).

Kadın Sağlığı Girişimi (Women's Health Initiative [WHI]) çalışmasında ise düşük doz vitamin D'nin (400IU) meme kanser insidansını etkilemediği belirtilmiştir (71). Kolorektal kanser insidansını postmenapozal kadınlarda etkilemediği gözlenmiştir (72). Ancak östrojen tedavisinin vitamin D/kalsiyum'a ait yararlı etkileri erteceği düşünülmektedir (73). Fraktür üzerine etkilerinin araştırıldığı geniş katılımlı randomize kontrollü bir çalışmada aylık oral yüksek doz kolekalsiferol (1640 IU/gün) verilmesinin kanser sıklığını arttırmadığı ifade edilmiştir (74).

Vitamin D'nin karsinogenez üzerine etkileri değişik dokularda ve tümör tiplerinde araştırılmıştır. Doz, zamanlama, süre, dokunun özellikleri, yaşam tarzı ve genetik etkileşme ile bütün faktörler kanser biyolojisinde dikkate alınmaktadır. Sonuçta preklinik modellerde moleküler düzeyde antikanser etkinliği tanımlanmıştır. Bu mikrobeynin terapötik potansiyeli dikkati çekmektedir ve uygun planlanmış klinik çalışmalara ait bilgiler giderek artmaktadır (1,75).

### **CİLT KANSERİ VE VİTAMİN D**

Cilt kanseri insidansı açık tenlilerde artmaktadır. Güneş ışığı, solar ve ultraviyole radyasyonu melanoma, bazal hücreli kanser ve skuamoz hücreli kansere neden olduğuna dair veriler bildirilmiştir. Güneş ışığı doz-cevap ilişkisiyle melanom riskini arttırmaktadır. Yaşamın değişik zamanlarında maruz kalma özelliği melanom ve bazal hücreli kanser için önemli olduğu ifade edilmektedir. Özellikle melanom, bazal hücreli kanser ve skuamoz hücreli kanser için yaşamın erken dönemlerinde maruz kalma önemsenmektedir. Skuamoz hücreli kanseri kapsayan vaka-kontrol çalışmaları ile güneş koruyucu kullanımının randomize kontrollü çalışmalarında güneş ışığının geç etkileri ile bağlantı kurulmaktadır. Artifiyel UV ışığı ile karşılaşma 35 yaşından önce olmuşsa melanom ve skuamoz hücreli kanser riskini arttırmaktadır (1,75).

Ultraviyole B ışınları vitamin D sentezindeki etkisinin yanı sıra özellikle skuamoz hücreli kanseri indüklemesinden sorumlu tutulmaktadır. Bununla beraber ultraviyole B ışınlarının melanom ve bazal hücreli kanser gelişimi için zayıf da olsa rolünün olduğu belirtilmektedir. Ultraviyole B ışınları endojen vitamin D sentezini ve cilt kanseri riskini artırır. Ancak vitamin D'nin ciltteki sentezi beyaz tenlilerde 5-10 dakikayı geçince kendini sınırlamaktadır. Uzun süreli güneş ışığı vitamin D sentezini arttırmaz, ancak cilt kanseri riskini arttırmaktadır (75).

Sonuç olarak; kanser insidansı, progresyonu ve bazı kanser tiplerinde mortaliteye karşı vitamin D'nin koruyucu etkilerine ait veriler giderek artmaktadır. Epidemiyolojik veriler ve prelinik bulgular Vitamin D'nin kanser gelişimi ve progresyonundaki rollerini desteklemektedir. Yapılan çalışmalar bize D vitamininin sağlıklı kemik gelişimi yanı sıra daha birçok fonksiyonu olduğunu göstermiştir. Bugün, otoimmün hastalıklar, inflamatuvar barsak hastalığı, romatoid artrit, multipl skleroz,diyabet, birçok kanser çeşidi ve kalp hastalıklarının oluşmasında D vitamini eksikliğinin rolü olduğu bilinmektedir (9-15). Epidemiyolojik veriler yeterli 25(OH)D seviyelerinin meme, kolon ve over kanserleri gibi bazı solid tümörlerin engellenmesinde kritik rol aldığını belirtmektedir (9,10). Vitamin D, kemopreventif özelliklerinin yanı sıra bu kanserlerin gelişmesi ve ölüm riski ile güneş ışığına maruziyetin kan vitamin düzeyleri arasında ters bir ilişki olduğu dikkat çekmektedir. Araştırmaların temeli vitamin D eklemenin ortaya çıkaracağı immunomodülatuvar etkilerin bazı otoimmün hastalıklar ve kanser formlarını engelleyeceği düşüncesine dayanmaktadır (9-15). Yine de vitamin D ve kanser ilişkisi için çok iyi düzenlenmiş metodolojiye sahip araştırmalara ihtiyaç vardır (59). Bütün araştırmalara bakıldığında çoğu dolaşımdaki vitamin D seviyeleri ile kanser progresyonu arasında bir ilişki olduğu ifade edilmektedir (61,62).

## **KAYNAKLAR**

1. Mocellin S. Vitamin D and cancer: Deciphering the truth. *Biochimica et Biophysica Acta* 1816 (2011) 172–178
2. Krishnan AV, Feldman D, Mechanisms of the anti-cancer and anti-inflammatory actions of vitamin D. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2011;51:311-36.
3. Peterlik M, Cross HS, Vitamin D and calcium insufficiency-related chronic diseases: molecular and cellular pathophysiology. *Eur. J. Clin. Nutr.* 63 (2009) 1377–1386.
4. Garland F, Gorham ED, Mohr SB, Garland FC, Vitamin D for cancer prevention: global perspective. *Ann. Epidemiol.* 19 (2009) 468–483
5. Krishnan AV, Trump DL, Johnson CS, Feldman D, The role of vitamin D in cancer prevention and treatment. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 39 (2010) 401–418.
6. Deeb KK, Trump DL, Johnson CS, Vitamin D signalling pathways in cancer: potential for anticancer therapeutics. *Nat. Rev. Cancer* 7 (2007) 684–700.



7. Campbell MJ, Elstner E, Holden S, Uskokovic M, Koeffler HP, Inhibition of proliferation of prostate cancer cells by a 19-nor-hexafluoride vitamin D<sub>3</sub> analogue involves the induction of p21waf1, p27kip1 and E-cadherin. *J. Mol. Endocrinol.*19 (1997) 15–27.
8. Holick MF, The vitamin D deficiency pandemic and consequences for nonskeletal health: mechanisms of action. *Mol Aspects Med* 29(6) (2008): 361–8.
9. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* (2011) ;96(7):1911–30.
10. Adams JS and Hewison M, Update in Vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* (2010);95(2): 471–478.
11. Holick MF, Vitamin D Deficiency. *N Engl J Med* 357: 266–281. *Metab* (2007);95(2): 471–478.
12. Rosen CJ, Adams JS, Bikle DD, Black DM, Demay MB, et al. The nonskeletal effects of vitamin D: an Endocrine Society Scientific statement. *Endocr Rev* (2012);33(3): 456–92.
13. Giovannucci E, Expanding roles of vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94: 418–420.
14. Garland CF, Gorham ED, Mohr SB, Garland FC, Vitamin D for cancer prevention: global perspective. *Ann Epidemiol* (2009);19: 468–483.
15. Hossein-Nezhad A, Spira A, Holick MF. Influence of vitamin d status and vitamin D<sub>3</sub> supplementation on genome wide expression of white blood cells: a randomized double-blind clinical trial. *PLoS One*. 2013;8(3):e58725. doi:10.1371/journal.pone.0058725
16. Yang ES, Burnstein KL, Vitamin D inhibits G1 to S progression in LNCaP prostate cancer cells through p27Kip1 stabilization and Cdk2 mislocalization to the cytoplasm. *J. Biol. Chem.* 278 (2003) 46862–46868.
17. Verlinden L, Verstuyf A, Convents R, Marcelis S, Van Camp M, Bouillon R, Action of 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> on the cell cycle genes, cyclin D1, p21 and p27 in MCF-7 cells. *Mol. Cell. Endocrinol.* 142 (1998) 57–65.
18. Jensen SS, Madsen MW, Lukas J, Binderup L, Bartek J, Inhibitory effects of 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D(3) on the G(1)-S phase-controlling machinery. *Mol. Endocrinol.* 15 (2001) 1370–1380.
19. Boyle BJ, Zhao XY, Cohen P, Feldman D, Insulin-like growth factor binding protein-3 mediates 1  $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin d(3) growth inhibition in the LNCaP prostate cancer cell line through p21/WAF1. *J. Urol.* 165 (2001) 1319–1324.
20. Peng L, Malloy PJ, Feldman D, Identification of a functional vitamin D response element in the human insulin-like growth factor binding protein-3 promoter. *Mol. Endocrinol.* 18 (2004) 1109–1119.

21. Palmer HG, Sanchez-Carbayo M, Ordonez-Moran P, Larriba MJ, Cordon-Cardo C, Munoz A, Genetic signatures of differentiation induced by 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in human colon cancer cells. *Cancer Res.* 63 (2003) 7799–7806.
22. Li P, Li C, Zhao X, Zhang X, Nicosia SV, Bai W, p27(Kip1) stabilization and G(1) arrest by 1,25-dihydroxyvitamin D(3) in ovarian cancer cells mediated through down-regulation of cyclin E/cyclin-dependent kinase 2 and Skp1-Cullin-F-box protein/Skp2 ubiquitin ligase. *J. Biol. Chem.* 279 (2004)25260–25267
23. Ma Y, Yu WD, Hershberger PA, Flynn G, Kong RX, Trump DL, Johnson CS, 1 $\alpha$ ,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> potentiates cisplatin antitumor activity by p73 induction in a squamous cell carcinoma model. *Mol. Cancer Ther.* 7 (2008) 3047–3055.
24. Blutt SE, McDonnell TJ, Polek TC, Weigel NL, *Endocrinology* 141 (2000) 10–17.
25. Narvaez CJ, Welsh J, Role of mitochondria and caspases in vitamin D-mediated apoptosis of MCF-7 breast cancer cells. *J. Biol. Chem.* 276 (2001) 9101–9107
26. Jiang F, Bao J, Li P, Nicosia SV, Bai W, Induction of ovarian cancer cell apoptosis by 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> through the down-regulation of telomerase. *J. Biol. Chem.* 279 (2004) 53213–53221.
27. Hoyer-Hansen M, Nordbrandt SP, Jaattela M, Autophagy as a basis for the health-promoting effects of vitamin D. *Trends Mol. Med.* 16 (2010) 295–302.
28. Pan L, Matloob AF, Du J, Pan H, Dong Z, Zhao J, Feng Y, Zhong Y, Huang B, Lu J, Vitamin D stimulates apoptosis in gastric cancer cells in synergy with trichostatin A /sodium butyrate-induced and 5-aza-2'-deoxycytidine-induced PTEN upregulation. *FEBS J.* 277 (2010) 989–999.
29. Mantell DJ, Owens PE, Bundred NJ, Mawer EB, Canfield AE, *Circ. Res.* 87(2000) 214–220.
30. Ben-Shoshan M, Amir S, Dang DT, Dang LH, Weisman Y, Mabeesh NJ, Mol. 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> (Calcitriol) inhibits hypoxia-inducible factor-1/vascular endothelial growth factor pathway in human cancer cells. *Cancer Ther.* 6 (2007) 1433–1439.
31. Chung I, Han G, Seshadri M, Gillard BM, Yu WD, Foster BA, Trump DL, Johnson CS, Role of vitamin D receptor in the antiproliferative effects of calcitriol in tumor-derived endothelial cells and tumor angiogenesis in vivo. *Cancer Res.* 69 (2009) 967–975.
32. Bao BY, Yao J, Lee YF, 1 $\alpha$ , 25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> suppresses interleukin-8-mediated prostate cancer cell angiogenesis. *Carcinogenesis* 27 (2006) 1883–1893.
33. Aparna R, Subhashini J, Roy KR, Reddy GS, Robinson M, Uskokovic MR, Venkateswara Reddy G, Reddanna P, Selective inhibition of cyclooxygenase-2 (COX-2) by 1 $\alpha$ ,25-dihydroxy-16-ene-23-yne-vitamin D<sub>3</sub>, a less calcemic vitamin D analog. *J. Cell. Biochem.* 104 (2008) 1832–1842.

34. Agarwal S, Reddy GV, Reddanna P, Eicosanoids in inflammation and cancer: the role of COX-2. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 5 (2009)145–165.
35. Chung I, Wong MK, Flynn G, Yu WD, Johnson CS, Trump DL, Differential antiproliferative effects of calcitriol on tumor-derived and matrigel-derived endothelial cells.*Cancer Res.* 66 (2006) 8565–8573.
36. Albertson DG, Ylstra B, Segraves R, Collins C, Dairkee SH, Kowbel D, Kuo WL, Gray JW, Pinkel D, Quantitative mapping of amplicon structure by array CGH identifies CYP24 as a candidate oncogene.*Nat. Genet.* 25 (2000) 144–146.
37. King AN, Beer DG, Christensen PJ, Simpson RU, Ramnath N, The vitamin D/CYP24A1 story in cancer.*Anticancer Agents Med Chem.* 10 (2010) 213–224.
38. Koli K, Keski-Oja J, 1alpha,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> and its analogues down-regulate cell invasion-associated proteases in cultured malignant cells.*Cell Growth Differ.* 11 (2000) 221–229.
39. Gonzalez-Sancho JM, Alvarez-Dolado M, Munoz A, 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> inhibits tenascin-C expression in mammary epithelial cells. *FEBS Lett.* 426 (1998) 225–228.
40. Sung V, Feldman D, 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> decreases human prostate cancer cell adhesion and migration. *Mol. Cell. Endocrinol.* 164 (2000) 133–143
41. Mantovani A, . Molecular pathways linking inflammation and cancer.*Curr. Mol. Med.* 10 (2010) 369–373
42. Krishnan AV, Shinghal R, Raghavachari N, Brooks JD, Peehl DM, Feldman D, Analysis of vitamin D-regulated gene expression in LNCaP human prostate cancer cells using cDNA microarrays.*Prostate* 59 (2004) 243–251.
43. Van Waes C, Nuclear factor-kappaB in development, prevention, and therapy of cancer.*Clin. Cancer Res.* 13 (2007) 1076–1082.,
44. Sun J, Kong J, Duan Y, Szeto FL, Liao A, Madara JL, Li YC, . Increased NF-kappaB activity in fibroblasts lacking the vitamin D receptor.*Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 291 (2006) E315–E322
45. Schwab M, Reynders V, Loitsch S, Steinhilber D, Stein J, Schroder O, Involvement of different nuclear hormone receptors in butyrate-mediated inhibition of inducible NF kappa B signalling *Mol.Immunol.* 44 (2007) 3625–3632.
46. Uitterlinden AG, Fang Y, van Meurs JB, van Leeuwen H, Pols HA, Vitamin D receptor gene polymorphisms in relation to Vitamin D related disease states.*J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 89–90 (2004) 187–193.
47. Mocellin S, Nitti D, Vitamin D receptor polymorphisms and the risk of cutaneous melanoma: a systematic review and meta-analysis.*Cancer* 113 (2008) 2398–2407.

48. Randerson-Moor JA, Taylor JC, Elliott F, Chang YM, Beswick S, Kukalich K, Affleck P, Leake S, Haynes S, Karpavicius B, Marsden J, Gerry E, Bale L, Bertram C, Field H, Barth JH, Silva Idos S, Swerdlow A, Kanetsky PA, Barrett JH, Bishop DT, Bishop JA, Vitamin D receptor gene polymorphisms, serum 25-hydroxyvitamin D levels, and melanoma: UK case-control comparisons and a meta-analysis of published VDR data. *Eur. J. Cancer* 45 (2009) 3271–3281.
49. Raimondi S, Johansson H, Maisonneuve P, Gandini S, Review and meta-analysis on vitamin D receptor polymorphisms and cancer risk. *Carcinogenesis* 30 (2009) 1170–1180.
50. Tang C, Chen N, Wu M, Yuan H, Du Y, Fok1 polymorphism of vitamin D receptor gene contributes to breast cancer susceptibility: a meta-analysis. *Breast Cancer Res. Treat.* 117 (2009) 391–399.
51. Gandini S, Raimondi S, Gnagnarella P, Dore JF, Maisonneuve P, Testori A, Vitamin D and skin cancer: a meta-analysis. *Eur. J. Cancer* 45 (2009) 634–641
52. Gorham ED, Garland CF, Garland FC, Grant WB, Mohr SB, Lipkin M, Newmark HL, Giovannucci E, Wei M, Holick MF, Optimal vitamin D status for colorectal cancer prevention: a quantitative meta analysis. *Am. J. Prev. Med.* 32 (2007) 210–216
53. Yin L, Raum E, Haug U, Arndt V, Brenner H, Meta-analysis of longitudinal studies: Serum vitamin D and prostate cancer risk. *Cancer Epidemiol.* 33 (2009) 435–445.
54. Yin L, Grandi N, Raum E, Haug U, Arndt V, Brenner H, . Meta-analysis: longitudinal studies of serum vitamin D and colorectal cancer risk. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 30 (2009) 113–125
55. Gandini S, Boniol M, Haukka J, Byrnes G, Cox B, Sneyd MJ, Mullie P, Autier P, Meta-analysis of observational studies of serum 25-hydroxyvitamin D levels and colorectal, breast and prostate cancer and colorectal adenoma. *Int. J. Cancer* 2011;128(6):1414-24.
56. Yin L, Grandi N, Raum E, Haug U, Arndt V, Brenner H, Meta-analysis: serum vitamin D and breast cancer risk. *Eur. J. Cancer* 46 (2010) 2196–2205.
57. Chen P, Hu P, Xie D, Qin Y, Wang F, Wang H, Meta-analysis of vitamin D, calcium and the prevention of breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 121 (2010) 469–477.
58. Toner CD, Davis CD, Milner JA, The vitamin D and cancer conundrum: aiming at a moving target. *J. Am. Diet. Assoc.* 110 (2010) 1492–1500.
59. Jacobs ET, Martinez ME, Jurutka PW, *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 20(2011) 585–590.
60. Chen L, Davey Smith G, Evans DM, Cox A, Lawlor DA, Donovan J, Yuan W, Day IN, Martin RM, Lane A, Rodriguez S, Davis M, Zuccolo L, Collin SM, Hamdy F, Neal D, Lewis SJ, Genetic variants in the vitamin d receptor are associated with advanced prostate cancer at diagnosis: findings from the prostate testing for cancer and treatment study and a systematic review. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 18 (2009) 2874–2881..

61. Newton-Bishop JA, Beswick S, Randerson-Moor J, Chang YM, Affleck P, Elliott F, Chan M, Leake S, Karpavicius B, Haynes S, Kukalich K, Whitaker L, Jackson S, Gerry E, Nolan C, Bertram C, Marsden J, Elder DE, Barrett JH, Bishop DT, Serum 25-hydroxyvitamin D3 levels are associated with breslow thickness at presentation and survival from melanoma. *J. Clin. Oncol.* 27 (2009) 5439–5444.
62. Ng K, Meyerhardt JA, Wu K, Feskanich D, Hollis BW, Giovannucci EL, Fuchs CS, Circulating 25-hydroxyvitamin d levels and survival in patients with colorectal cancer.*J. Clin. Oncol.* 26 (2008) 2984–2991.
63. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, Durazo-Arvizu RA, Gallagher JC, Gallo L, Jones G, Kovacs CS, Mayne ST, Rosen CJ, Shapses SA, The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know.*J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011; 96(1): 53–58.
64. Chung M, Balk EM, Brendel M, Ip S, Lau J, Lee J, Lichtenstein A, Patel K, Raman G, Tatsioni A, Terasawa T, Trikalinos, Vitamin D and calcium: a systematic review of health outcomes. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)*(2009) 1–420.
65. Muindi JR, Potter DM, Peng Y, Johnson CS, Trump DL, Pharmacokinetics of liquid calcitriol formulation in advanced solid tumor patients: comparison with caplet formulation.*Cancer Chemother. Pharmacol.* 56 (2005) 492–496.
66. Beer TM, Javle MM, Ryan CW, Garzotto M, Lam GN, Wong A, Henner WD, Johnson CS, Trump DL, Phase I study of weekly DN-101, a new formulation of calcitriol, in patients with cancer.*Cancer Chemother. Pharmacol.* 59 (2007) 581–587.
67. Beer TM, Ryan CW, Venner PM, Petrylak DP, Chatta GS, Ruether JD, Redfern CH, Fehrenbacher L, Saleh MN, Waterhouse DM, Carducci MA, Vicario D, Dreicer R, Higano CS, Ahmann FR, Chi KN, Henner WD, Arroyo A, Clow FW, *J. Clin. Oncol.* 25 (2007) 669–674.
68. Attia S, Eickhoff J, Wilding G, McNeel D, Blank J, Ahuja H, Jumonville A, Eastman M, Shevrin D, Glode M, Alberti D, Staab MJ, Horvath D, Straus J, Marnocha R, Liu G, *Clin. Randomized, double-blinded phase II evaluation of docetaxel with or without doxercalciferol in patients with metastatic, androgen-independent prostate cancer. Cancer Res.* 14 (2008) 2437–2443.
69. Chadha MK, Tian L, Mashtare T, Payne V, Silliman C, Levine E, Wong M, Johnson C, Trump DL, Phase 2 trial of weekly intravenous 1,25 dihydroxy cholecalciferol (calcitriol) in combination with dexamethasone for castration-resistant prostate cancer.*Cancer* 116 (2010) 2132–2139.
70. Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, Recker RR, Heaney RP, Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial.*Am. J. Clin. Nutr.* 85 (2007) 1586–1591.
71. Chlebowski RT, Johnson KC, Kooperberg C, Pettinger M, Wactawski-Wende J, Rohan T, Rossouw J, Lane D, O'Sullivan MJ, Yasmeeen S, Hiatt RA, Shikany JM, Vitolins M, Khandekar J,

Hubbell FA, Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 100 (2008) 1581–1591.

72. Wactawski-Wende J, Kotchen JM, Anderson GL, Assaf AR, Sharma S, Stefanick ML, Van Horn L, Wallace RB, Whitlock E, Bassford T, Beresford SA, Black HR, Bonds DE, Brzyski RG, Caan B, Chlebowski RT, Cochrane B, Garland C, Gass M, Hays J, Heiss G, Hendrix SL, Howard BV, Hsia, Hubbell FA, Jackson RD, Johnson KC, Judd H, Kooperberg CL, Kuller LH, LaCroix AZ, Lane DS, Langer RD, Lasser NL, Lewis CE, Limacher MC, Manson JE, Engl N. *J. Med.* 354 (2006) 684–696.

73. Ding EL, Mehta S, Fawzi WW, Giovannucci EL, Interaction of estrogen therapy with calcium and vitamin D supplementation on colorectal cancer risk: reanalysis of Women's Health Initiative randomized trial. *Int. J. Cancer* 122 (2008) 1690–1694.

74. Trivedi DP, Doll R, Khaw KT, Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. *BMJ* 326 (2003) 469.

75. IARC. Vitamin D and Cancer. IARC Working Group Reports Vol.5, International Agency for research on Cancer, Lyon, 25 November 2008.