

Uloga vitamina D i receptora vitamina D u tumorigenezi

Bašić, Eva

Undergraduate thesis / Završni rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Food Technology and Biotechnology / Sveučilište u Zagrebu, Prehrambeno-biotehnološki fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:159:587404>

Rights / Prava: [Attribution-NoDerivatives 4.0 International/Imenovanje-Bez prerada 4.0 međunarodna](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-14**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Food Technology and Biotechnology](#)



**Sveučilište u Zagrebu
Prehrambeno-biotehnološki fakultet
Sveučilišni prijediplomski studij Nutricionizam**

Eva Bašić
0058217318

**ULOGA VITAMINA D I RECEPTORA VITAMINA D U
TUMORIGENEZI**

ZAVRŠNI RAD

Predmet: Imunologija za nutricioniste

Mentor: prof. dr. sc. Lidija Šver

Zagreb, 2023.

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

Završni rad

Sveučilište u Zagrebu
Prehrambeno-biotehnološki fakultet
Sveučilišni prijediplomski studij Nutricionizam

Zavod za biokemijsko inženjerstvo
Laboratorij za biologiju i genetiku mikroorganizama

Znanstveno područje: Biotehničke znanosti
Znanstveno polje: Nutricionizam

Uloga vitamina D i receptora vitamina D u tumorigenezi

Eva Bašić, 0058217318

Sažetak: Vitamin D je spoj čije se djelovanje na karcinom sve više istražuje. Vitamin D ima sposobnost regulacije ekspresije gena putem svog receptora VDR. Ovaj receptor može vezati biološki aktivni oblik vitamina D, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Kada se nalazi u ovom obliku, vitamin D koji se vezao na svoj receptor omogućuje vezanje receptora na DNA molekulu koja se udružuje s transkripcijskim faktorima kako bi se promijenila ekspresija gena koji kodiraju za dijelove mnogih signalnih puteva važnih u procesu tumorigeneze. Zbog toga je cilj ovog rada istražiti i sažeto prikazati koji su to mehanizmi kojima i na koje signalne puteve unutar stanica vitamin D djeluje. Vitamin D djeluje na više signalnih puteva i ostvaruje više učinaka na proces tumorigeneze: antiproliferacijski učinak, stimulira diferencijaciju stanica, inhibira invaziju i metastaziranje stanica karcinoma i inducira apoptozu.

Ključne riječi: vitamin D, receptor vitamina D, tumorigeneza, karcinom, stanica

Rad sadrži: 24 stranice, 4 slike, 68 literaturnih navoda

Jezik izvornika: hrvatski

Rad je u tiskanom i elektroničkom obliku pohranjen u knjižnici Prehrambeno-biotehnološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Kačićeva 23, 10 000 Zagreb

Mentor: prof. dr. sc. Lidija Šver

Datum obrane: 14. srpnja 2023.

BASIC DOCUMENTATION CARD

Undergraduate thesis

University of Zagreb
Faculty of Food Technology and Biotechnology
University undergraduate study Nutrition

Department of Biochemical Engineering
Laboratory for Biology and Microbial Genetics

Scientific area: Biotechnical Sciences
Scientific field: Nutrition

Role of vitamin D and vitamin D receptor in tumorigenesis

Eva Bašić, 0058217318

Abstract: Vitamin D is a compound whose effects on cancer are increasingly being studied. Vitamin D regulates gene expression via its receptor VDR. This receptor is only able to bind the biologically active form of vitamin D, 1,25(OH)₂D₃. In this form, vitamin D bound to the receptor allows the receptor to bind to a DNA molecule and associate with transcription factors to alter the expression of genes that encode parts of many signalling pathways important in tumourigenesis. Therefore, the aim of this work is to investigate and summarise the mechanisms by which vitamin D acts and the signalling pathways in cells that it affects. Vitamin D influences a variety of signalling pathways and has numerous effects on tumourigenesis: antiproliferative effect, inhibition of invasion and metastasis of cancer cells and induction of apoptosis.

Keywords: vitamin D, vitamin D receptor, tumorigenesis, cancer, cell

Thesis contains: 24 pages, 4 figures, 68 references

Original in: Croatian

Thesis is deposited in printed and electronic form in the Library of the Faculty of Food Technology and Biotechnology, University of Zagreb, Kačićeva 23, 10 000 Zagreb

Mentor: Lidija Šver, PhD, Full Professor

Thesis defended: July 14, 2023

Sadržaj

1.UVOD	1
2.TEORIJSKI DIO.....	2
2.1. SINTEZA VITAMINA D U TIJELU	2
2.2. DOBIVANJE VITAMINA D IZ HRANE I DODATAKA PREHRANI.....	3
2.3. RECEPTOR VITAMINA D	4
2.4. TUMORIGENEZA I PODJELA TUMORA.....	4
2.5. DJELOVANJE VITAMINA D NA EPIGENETSKOJ RAZINI.....	6
2.6. VITAMIN D I KARCINOM	7
2.6.1. UTJECAJ VITAMINA D NA KOLOREKTALNI KARCINOM.....	8
2.6.2. UTJECAJ VITAMINA D NA KARCINOM DOJKE	11
2.6.3. UTJECAJ VITAMINA D NA KARCINOM PROSTATE.....	13
2.6.4. UTJECAJ VITAMINA D NA ORALNI KARCINOM	14
2.6.5. UTJECAJ VITAMINA D NA HEMATOLOŠKE MALIGNITETE.....	15
3.ZAKLJUČCI.....	17
4.POPIS LITERATURE	18

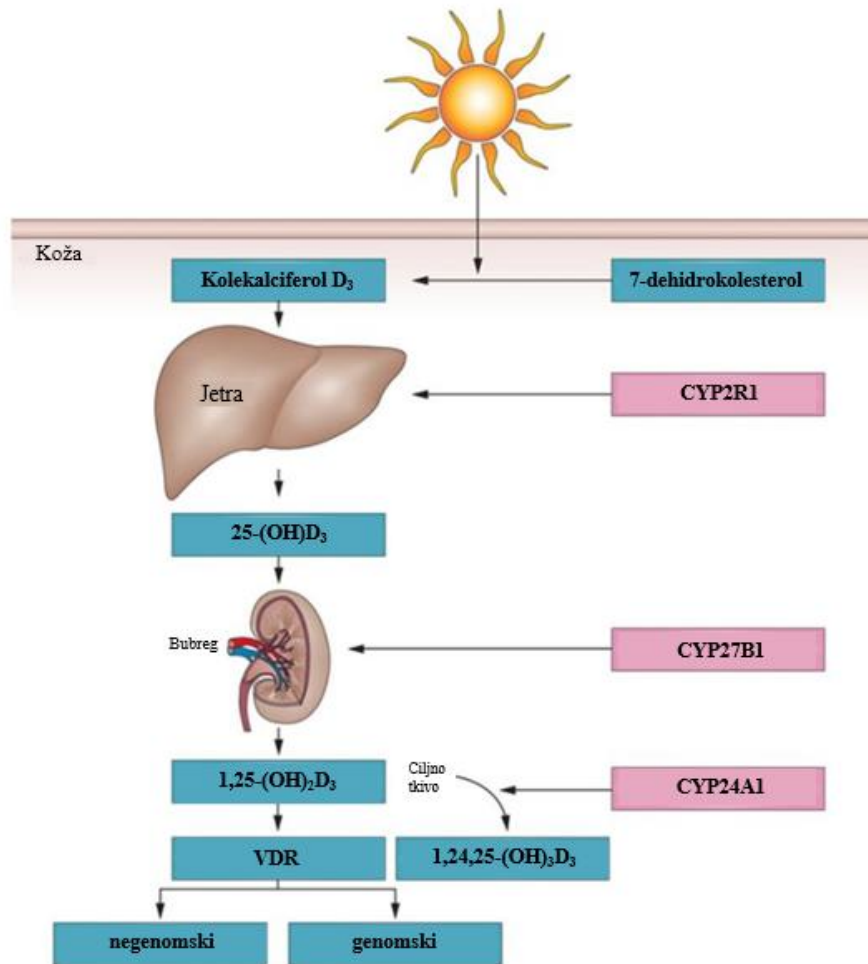
1. UVOD

Ovaj završni rad bavi se ulogom vitamina D i receptora vitamina D u tumorigenezi. Dobro je poznato kako je vitamin D važan za izgradnju kostiju, ali mnoga istraživanja pokazuju njegovu ulogu i na području prevencije mnogih bolesti. Danas postoji mnogo istraživanja koja su provedena s ciljem utvrđivanja uloge vitamina D u nastanku tumora (tumorigenezi). Zloćudni tumori, najčešće karcinomi, predstavljaju velik problem na globalnoj razini jer mnogo ljudi obolijeva od istih. Liječenje osoba oboljelih od karcinoma predstavlja veliko opterećenje za zdravstveni sustav i iziskuje velike financijske troškove. Još važnije, karcinomi uzrokuju veliki broj smrtnih slučajeva. Zbog toga se nastanak karcinoma nastoji prevenirati, a ako je već došlo do njihova nastanka, nastoji se zaustaviti njihova invazija i metastaziranje te skratiti period liječenja. Zbog navedenog, sve se više nastoji istražiti utjecaj vitamina D na stanice različitih vrsta karcinoma i nastoje se objasniti mehanizmi njegova djelovanja unutar stanica. Cilj ovog rada je objasniti određene mehanizme djelovanja vitamina D na primjerima kolorektalnog karcinoma, karcinoma dojke, karcinoma prostate, oralnog karcinoma i hematoloških maligniteta. Cilj je pretragom znanstvene literature opisati neke od dosadašnjih saznanja o djelovanju vitamina D putem njegova receptora kod navedenih malignih bolesti.

2. TEORIJSKI DIO

2.1. SINTEZA VITAMINA D U TIJELU

Vitamin D je vitamin iz skupine sekosteroida koji se neenzimski sintetizira u ljudskoj koži izloženoj UVB sunčevu zračenju iz molekule 7-dehidroksikolesterola (Holick i sur., 1977). Oblik vitamina D koji se dobiva u koži je vitamin D₃ koji se još naziva i kolekalciferol. Za sintezu biološki aktivnog vitamina D potrebna su tri procesa (slika 1). Prvi je već spomenuta sinteza u koži gdje nastaje previtamin D₃ (ergokalciferol ili vitamin D₂) koji izomerizira u vitamin D₃. Intenzitet UVB zračenja i pigmentacija kože utječu na brzinu sinteze vitamina D₃ (Holick i sur., 1980). Melanin, kožni pigment, sprječava dostupnost UVB zračenja 7-dehidroksikolesterolu i na taj način onemogućava prvi proces u sintezi vitamina D. Osobe koje imaju više melanina u koži, manje sintetiziraju vitamin D₃ prilikom izloženosti UVB zračenju za razliku od ljudi koji imaju manje ovog pigmenta u koži. Drugi proces u sintezi biološki aktivnog vitamina D je pretvorba vitamina D₃ u 25-hidroksikolekalciferol (25(OH)D₃) i ta se pretvorba odvija prvenstveno u jetri pomoću više enzimskih sustava. Najvažniji enzimski sustav za pretvorbu kolekalciferola u 25-hidroksikolekalciferol je CYP2R1. Treći proces podrazumijeva metabolizam 25-hidroksikolekalciferola u bubrezima gdje njegovim metabolizmom nastaje biološki aktivni oblik vitamina D, a to je 1,25-dihidroksikolekalciferol (1,25(OH)₂D₃). Enzimski sustavi koji kontroliraju ovu pretvorbu u bubrezima su CYP27B1 i CYP24A1. Oba enzimska sustava su izrazito kontrolirana (Bikle, 2014).



Slika 1. Sistemski metabolizam vitamina D (prema Fathi i sur., 2019)
VDR-receptor vitamina D

2.2. DOBIVANJE VITAMINA D IZ HRANE I DODATAKA PREHRANI

Osim što se vitamin D prirodno sintetizira u tijelu, u organizam se unosi i putem hrane i dodataka prehrani. U hrani i dodacima prehrani može biti prisutan u dva osnovna oblika: kao ergokalciferol i kolekalciferol. Oba oblika vitamina D se dobro apsorbiraju u tankome crijevu, a apsorpciju poboljšava prisutnost masti iz hrane jer su ovi vitameri topivi u mastima (NIH-ODS, 2022). Apsorpcija vitamina D se odvija procesom pasivne difuzije i preko membranskih transportnih proteina (Silva i Furlanetto, 2018). Ergokalciferol se sintetizira u biljkama i gljivama, a kolekalciferol u životinjama. Hrana koja je dobar izvor vitamina D je masna riba (npr. srdele i losos), crveno meso, goveđa jetra, žumanjci jaja, hrana obogaćena vitaminom D i dr. Gljive također mogu biti dobar izvor ergokalciferola. Preporučeni dnevni unos (engl. *recommended dietary allowance*, RDA) za odrasle osobe starosti od 19 na više godina iznosi 600 IU (15 µg), jednako za žene i muškarce, a za osobe starije od 70 godina iznosi 800 IU (20 µg). Podnošljiva gornja razina unosa (engl. *tolerable upper intake level*, UL) koja predstavlja

najveću konzumiranu dnevnu količinu nutrijenta koja neće imati negativne učinke na zdravlje, za odrasle i djecu koja su starija od 9 godina iznosi 4000 IU (100 µg) (Harvard T.H. Chan School of Public Health, 2023).

2.3. RECEPTOR VITAMINA D

Receptor vitamina D (engl. *vitamin D receptor*, VDR) omogućava sva genomski djelovanja biološki aktivnog $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. VDR je transkripcijski faktor i pripada skupini nuklearnih receptora steroidnih hormona. Prisutan je u više od 30 vrsta stanica (Ordóñez-Morán i sur., 2008). Receptor je građen od tri domene: N-terminalne DNA-vezujuće domene s dva prstena koja sadrže cink i koji se vežu za utore DNA molekula tj. za elemente odgovora na vitamin D (engl. *vitamin D response element*, VDRE); C-terminalne ligand-vezujuće domene i regije zgloba koja povezuje N-terminalnu i C-terminalnu domenu. C-terminalna ligand-vezujuća domena se sastoji od 12 zavojnica. Terminalna zavojnica služi zatvaranju vezanog liganda i stvaranju sučelja za koaktivatorske molekule, a također olakšava interakciju VDR s njegovim heterodimerskim partnerom, a to je uglavnom retinoidni X receptor (RXR) koji je također nuklearni receptor (Bikle, 2014). VDR je jedini protein koji veže koncentracije manje od 1 nmol biološki aktivnog $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (Haussler i sur., 1997) i bez njega vitamin D ne može ostvariti svoje učinke u organizmu.

2.4. TUMORIGENEZA I PODJELA TUMORA

Tumori nastaju od stanica koje su izgubile sposobnost sastavljanja tkiva normalne građe i funkcije stvarajući tako tvorbe za koje se koristi i naziv neoplazma. Oni nastaju od stanica tkiva koje nepravilno funkcioniraju. Prema tome, sve tumorske stanice imaju svoje izvore u normalnim netumorskim stanicama tkiva (Weinberg, 2013).

Prema agresivnosti, tumore se može podijeliti u dvije vrste: benigni i maligni. Benigni tumori su oni koji su nastali u određenom tkivu i ne prelaze na susjedna tj. okolna tkiva. Maligni tumori su oni koji zahvaćaju okolna tkiva i metastaziraju.. Za najčešće maligne tumore epidermalnog podrijetla se koristi i naziv karcinom. Metastaze su nove kolonije kanceroznih stanica na nekim drugim mjestima u tijelu od izvornog mjesta nastanka tumora. Većina tumora kod čovjeka su benigni i nisu opasni (Weinberg, 2013).

Većina humanih tumora nastaje iz epitelnih tkiva. Epitelna tkiva građena su od slojeva epitelnih stanica i oblažu razne šupljine unutar različitih organa, a kožni epitel je smješten na vanjskoj strani kože i štiti ju od vanjskih utjecaja. Ispod slojeva epitelnih stanica se nalaze bazalne membrane (bazalne lamine) koje odvajaju epitelno tkivo od vezivnog tkiva (stroma).

Karcinomi koji nastaju iz epitelnih tkiva su brojni, a neki koji spadaju u ovu kategoriju su karcinomi: usta, jednjaka, želuca, crijeva, mliječnih žlijezda, prostate, jajnika, kože i dr. Dvije velike skupine karcinoma nastalih iz epitelnih tkiva su: karcinomi pločastih stanica (planocelularni, skvamozni karcinom) i adenokarcinomi. Prema MSD priručniku dijagnostike i terapije, karcinomi pločastih stanica nastaju iz epitelnih tkiva koja imaju zaštitnu ulogu kao što su npr. keratinociti koji se nalaze u kožnom epitelu. Većina oralnih karcinoma su također skvamozni. Adenokarcinomi nastaju iz epitelnih tkiva koja luče određeni sekret čija je funkcija očuvanje samog epitela od sadržaja šupljina organa kojima to epitelno tkivo pripada. Primjeri adenokarcinoma su karcinomi želuca, pluća i maternice. Postoje i neoplazije koje ne nastaju iz epitelnih tkiva. Tu spadaju sarkomi koji nastaju iz više vrsta stanica embrionalnog vezivnog tkiva (mezenhima). Tako sarkomi mogu nastati iz fibroblasta, adipocita, osteoblasta, miocita i dr. Karcinomi nastaju i iz stanica hematopoetskog tkiva, a uključuju i stanice koje nastaju iz mezoderma embrija: stanice preteče eritrocita, T i B limfocita. Limfomi su neoplazije koji nastaju iz T i B limfocita i koji su uglavnom smješteni u limfnim čvorovima. Neuroektodermalni karcinomi nastaju iz stanica koje izgrađuju središnji i periferni živčani sustav, a to su gliomi, glioblastomi, neuroblastomi, schwannomi, meduloblastomi i dr. Postoje i druge vrste karcinoma koje nastaju iz stanica koje ne tvore specifično tkivo (npr. melanomi ili teratomi) (Weinberg, 2013).

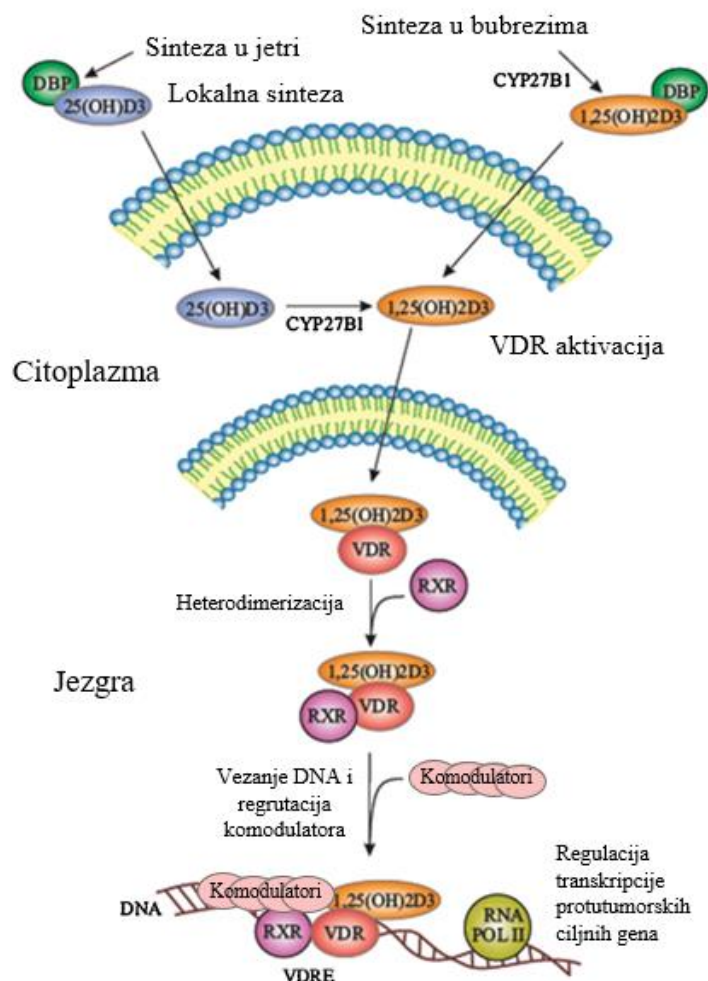
Tumorigeneza se sastoji od nekoliko stadija promjena stanica i odvija se postupno. Prvi stadij je hiperplazija tj. povećan broj stanica koje su, iako ih ima previše, dio normalnog tkiva i normalnog izgleda. Slična je i metaplazija kod koje je jedna vrsta sloja stanica zamijenjena drugom vrstom, ali su te nove stanice koje su smještene na pogrešnom mjestu normalnog izgleda. Metaplazija se normalno pojavljuje na mjestima prelaska jedne vrste epitelnog tkiva u drugu vrstu kao što je npr. na prelasku iz jednjaka u želudac. Sljedeći stadij je displazija kod koje stanice više nisu normalnog izgleda. One nisu uobičajene veličine i uobičajenog oblika, veličine jezgri su promijenjene i omjer prostora kojeg unutar stanica zauzimaju jezgre i citoplazma je promijenjen. Stanice se također previše dijele. Displazije se pojavljuju i unutar izraslina poput polipa ili papiloma koji su makroskopske veličine. Zadnji stadij je onaj u kojem stanice postaju maligne i gdje ulaze u okolna tkiva, stromu, tako što prolaze kroz bazalnu membranu (Weinberg, 2013). Proces tumorigeneze može se podijeliti u 4 koraka: inicijaciju, promociju, nastanak malignih promjena i progresiju. Inicijaciju mogu potaknuti mutacije gena ili epigenetske promjene. Promocija tumora podrazumijeva dijeljenje stanica koje su prošle inicijaciju i koje mogu doživjeti daljnje genske promjene. Nastanak malignih promjena

podrazumijeva promjene koje će uzrokovati nastanak malignog fenotipa, a progresija podrazumijeva poprimanje još agresivnijih karakteristika i metastaziranje u druge dijelove tijela (Weston i Harris, 2003).

2.5. DJELOVANJE VITAMINA D NA EPIGENSKOJ RAZINI

Epigenetika je „grana genetike koja objašnjava mehanizme što vode promjeni ekspresije gena, a koji se nasljeđuju, reverzibilni su i nisu rezultat promjene DNA-sekvencije“ (Pavlica, 2022). Izraz epigenom se koristi za „opisivanje procesa neovisnih o DNA-sekvenciji koji mogu preinačiti ekspresiju gena u stanicama i odnose se na metilaciju DNA molekula i kovalentne modifikacije histona duž ljudskog genoma“ (Bernstein i sur., 2007). Histoni su podložni više od 100 različitih post-translacijskih modifikacijama, a uključuju acetiliranje, metilaciju, fosforilaciju i ubikvitinaciju. Metilacija citozina u DNA molekulama, za razliku od modifikacija histona, jedina je poznata kovalentna modifikacija DNA u sisavaca (Bernstein i sur., 2007). Epigenom se razlikuje kod različitih vrsta stanica i u svakoj stanici regulira ekspresiju gena na nekoliko načina. Ti načini su: organiziranje građe kromosoma unutar jezgre, ograničavanje ili olakšavanje pristupa transkripcijskim faktorima DNA molekulama i pamćenje post-transkripcijskih aktivnosti (Rivera i Ren, 2013). Da bi se promijenila ekspresija gena, najvažnije je da određeni dijelovi genoma budu pristupačni za vezanje određenih molekula. Tako pojačivačke regije DNA molekula tj. pojačivačke sekvencije moraju biti dostupne vezanju aktivatora, transkripcijskih faktora, a moraju biti pristupačne i promotorske regije na koju će se moći vezati transkripcijski faktori i RNA-polimeraza koja će započeti transkripciju gena. Signali koji dolaze izvan stanica ili unutar stanica uzrokuju promjene epigenoma, a vijek tih promjena ovisi o prirodi signala. Kratkotrajni signali uzrokuju prolazne promjene epigenoma, a dugotrajni signali uzrokuju dugotrajne promjene koje mogu trajati više dana, mjeseci ili godina. Takve signalizacijske puteve mogu potaknuti molekule i nutrijenti iz hrane ili dodataka prehrani. Vitamin D, točnije biološki aktivan oblik $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, se veže na svoj receptor (VDR) i VDR se tada veže na DNA molekule unutar jezgre stanice (slika 2). Receptori vitamina D na koje su se vezale molekule $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ na ligand-vezujuće domene, vežu se na 2,5 puta više veznih mjesta na DNA nego prije stimulacije $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Prije stimulacije ligandima, receptori vitamina D su bili vezani na 200-2000 veznih mjesta (Tuoresmäki i sur., 2014). VDR na koje su se vezale molekule $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ utječu na vezanje transkripcijskih faktora i na modifikacije histona koje će aktivirati mjesta početka transkripcije gena tj. na pristupačnost kromatinu i trodimenzionalnu organizaciju kromatina (Carlberg i sur., 2023). Vitamin D ima primarne i sekundarne ciljne gene. Primarni ciljni geni su oni na koje

direktno djeluje putem VDR, a sekundarni su oni na koje djeluju molekule koje su kodirane od strane primarnih ciljnih gena vitamina D.



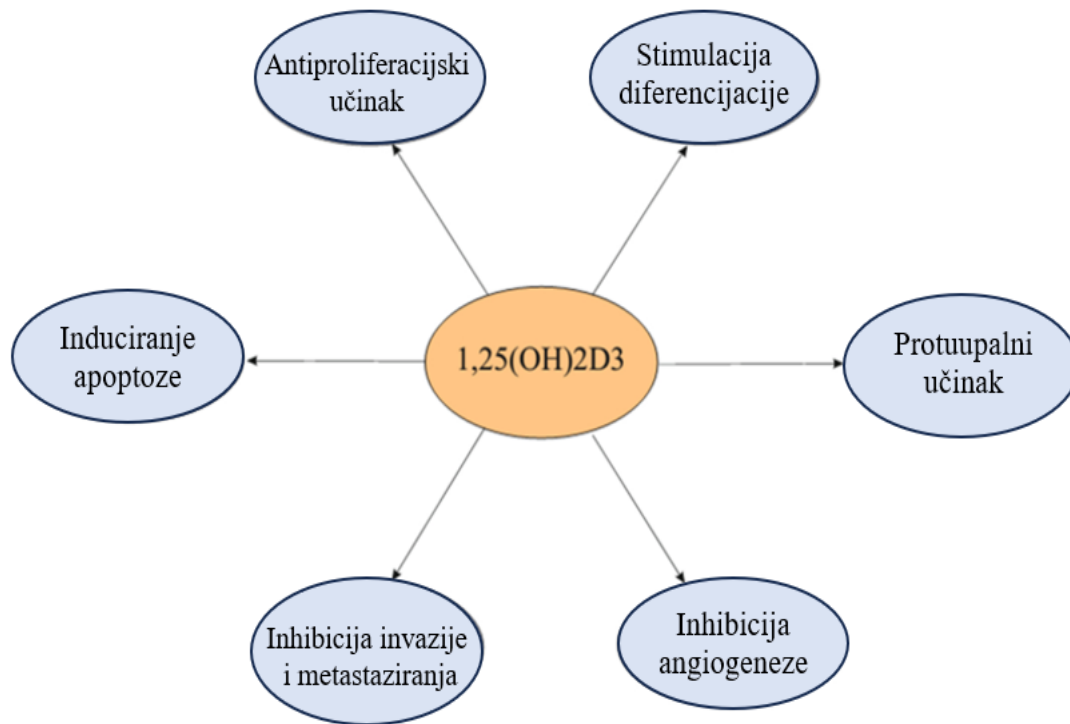
Slika 2. Genomski mehanizam djelovanja kalcitriola putem VDR (prema Fathi i sur., 2019)

DBP - vitamin D vezujući protein, RNA POL II - RNA polimeraza II, RXR - retinoidni X receptor, VDRE - elementi odgovora na vitamin D, VDR - receptor vitamina D

2.6. VITAMIN D I KARCINOM

Vitamin D je još u 20. st. povezivan s prevencijom karcinoma debelog crijeva i rektuma jer je incidencija ovih karcinoma bila niža kod ljudi koji su se više izlagali sunčevom zračenju i onih koji su živjeli pri nižim zemljopisnim širinama (Garland i Garland, 1980). Niska razina vitamina D u krvnom serumu je, čini se, povezana s višom incidencijom karcinoma (Garland i sur., 2006). Postoji mnogo *in vitro* istraživanja i nekoliko *in vivo* istraživanja koja upućuju na to da bi vitamin D mogao biti učinkovit protiv karcinoma dojke, prostate, protiv leukemije i limfoma (Carlberg i Muñoz, 2022). Veliko nasumično i kontrolirano istraživanje „VITAL“,

koje je uključilo 25 871 ispitanika bez povijesti obolijevanja od karcinoma i koji su uzimali 2000 IU (50 µg) vitamina D₃ na dan u periodu od 5 godina, pokazalo je koristi uzimanja vitamina D₃ u vidu smanjenja rizika smrtnosti od karcinoma (Morgan i Tan, 2019; Manson i sur., 2019). Jedna meta-analiza (Keum i Giovannucci, 2014) pokazala je kako suplementacija vitaminom D₃ dovodi do značajno manje smrtnosti od karcinoma. Mehanizmi kojima vitamin D djeluje protiv karcinoma prikazani su na slici 3.



Slika 3. Uobičajeni mehanizmi djelovanja kalcitriola protiv karcinoma (prema Fathi i sur., 2019)

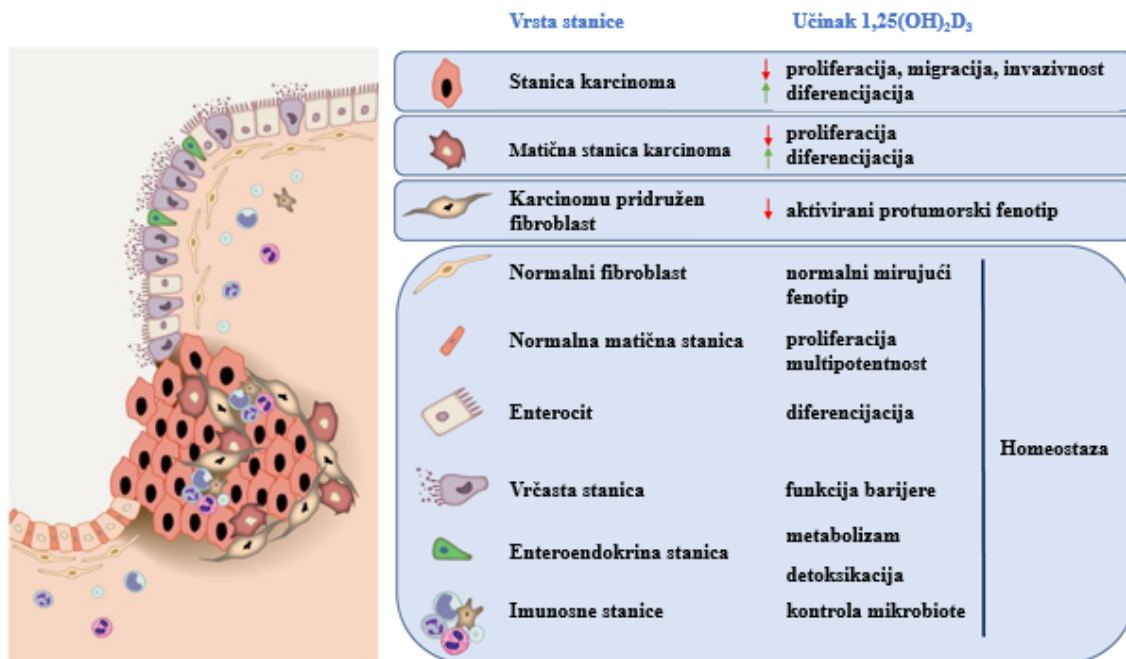
2.6.1. Utjecaj vitamina D na kolorektalni karcinom

Kolorektalni karcinom je vrsta karcinoma kod kojeg su u najvećem broju slučajeva prisutne mutacije gena koje aktiviraju WNT/β-katenin signalni put. Radi se o mutacijama epitelnih stanica debelog crijeva koje se smatraju inicijacijom tumorigeneze. WNT je grupa od 19 proteina koji su važni za kontrolu proliferacije, migracije, diferencijacije i dr. procesa stanica. WNT/β-katenin signalni put je važan za kontrolu koncentracije β-katenina unutar stanice. β-katenini su proteini koji se vežu za dijelove E-kadherina koji se nalaze u području međustaničnih spojeva. Funkcija β-katenina je regulacija ekspresije gena. Koncentracija ovih proteina unutar stanice je strogo kontrolirana njihovom fosforilacijom od strane jednog kompleksa proteina koje čine kazein kinaza 1 (engl. *casein kinase*, CK1), supresori kompleksa

koji potiče anafazu (engl. *anaphase-promoting complex*, APC) te protein AXIN i kinaza glikogen sintaze 3 β (GSK-3 β). To uzrokuje fosforilaciju i ubikvitinaciju β -katenina što posljedično uzrokuje degradaciju ovih proteina u proteasomu. Kada je prisutan jedan od WNT proteina, veže se na neki od receptora FZD i koreceptor LRP5, LRP6 na ciljnoj stanici. DVL zatim inhibiraju fosforilaciju β -katenina čime se omogućuje vezanje β -katenina na TCF/LEF transkripcijske faktore i pokretanje transkripcije ciljnih gena. Gotovo svi karcinomi debelog crijeva imaju neregulirani β -katenin signalni put zbog mutacija β -katenina ili APC proteina koji je supresor nastanka tumora. Kada dođe do nakupljanja β -katenina unutar jezgri stanica, oni potiču aktivaciju gena za proliferaciju stanica. U oko 10 % slučajeva karcinoma debelog crijeva, stanice imaju divlji tip APC alela ili je promotorsko mjesto APC gena previše metilirano zbog čega ostaje neaktivno. Moguće je i da β -katenin ima točkaste mutacije zbog čega ne može biti fosforiliran od strane kinaze glikogen sintaze 3 β jer nema odgovarajuće aminokiselinske ostatke u svojoj strukturi i posljedično neće biti degradiran u proteasomu (Weinberg, 2013). 1,25(OH) $_2$ D $_3$ inhibira proliferaciju i potiče diferencijaciju stanica karcinoma putem vezanja VDR na β -katenin u jezgri što sprječava nastanak transkripcijskog kompleksa TCF7L2/ β -katenin, a isto tako potiče ekspresiju kadherina 1 tj. E-kadherina na staničnoj membrani koji privlači β -katenin. 1,25(OH) $_2$ D $_3$ potiče i indukciju gena koji kodira za Dickkopf inhibitor WNT signalnog puta 1 (engl. *Dickkopf WNT signaling pathway inhibitor 1*, DKK-1) (Larriba i sur., 2013; Aguilera i sur., 2007; Pálmer i sur., 2001). *DKK-1* geni kodiraju za inhibitore nastanka signalnih kompleksa na staničnoj membrani. 1,25(OH) $_2$ D $_3$ je povećao razinu RNA molekula s uputom za DKK-1 i samih DKK-1 proteina u humanim SW480-ADH stanicama karcinoma debelog crijeva, a učinak je ovisan o dozi, spor i ovisi o prisutnosti receptora vitamina D (Aguilera i sur., 2007). 1,25(OH) $_2$ D $_3$ inhibira i *MYC* gen koji je važan za regulaciju staničnog ciklusa i koji je previše eksprimiran u stanicama kolorektalnog karcinoma, ali i drugim vrstama karcinoma (Carlberg i Muñoz, 2022). *MYC* je protoonkogen što znači da je „gen koji kontrolira stanični rast i diferencijaciju“ (Pavlica, 2022). Taj gen je promijenjen u stanicama karcinoma, bilo da je pojačan ili preuređen kao posljedica translokacije kromosoma. *MYC* gen kodira za *MYC* proteine kojih se sintetizira previše u slučaju spomenutih promjena na *MYC* genu. *MYC* proteini imaju funkciju transkripcijskih faktora i u tumorskim stanicama su previše aktivni. Vitamin D regulira aktivnost mikro-RNA (miRNA) molekula. miRNA su kratke dvolančane molekule RNA koje su građene od 20-25 nukleotida. Imaju važnu funkciju u regulaciji transkripcije gena. Naime, cijepanjem dvolančane miRNA nastaje jednolančana miRNA koja se udružuje s kompleksom proteina za RNA-inducirano utišavanje transkripcije

(engl. *RNA-induced transcriptional silencing*, RITS) čije je funkcija zaustavljanje transkripcije gena. miRNA služi vođenju RITS kompleksa do gena koji se prepisuje i tamo se komplementarno povezuje s dijelom mRNA, a RITS kompleks tada vrši metilaciju histona H3 na lizinu-9 čime uzrokuje jače namatanje DNA molekule oko histona. Tim namatanjem DNA molekule oko histona nastaje struktura heterokromatina koja je zatvorena te su geni u takvoj strukturi nepristupačni za transkripciju. Osim toga, miRNA molekule su važne i za zaustavljanje translacije. miRNA se mogu udružiti s RNA-induciranim kompleksom utišavanja (engl. *RNA-induced silencing complex*, RISC) koji može pocijepati mRNA molekule ili može zaustaviti translaciju bez cijepanja mRNA. Otkriveno je kako 1,25(OH)₂D₃ utječe na miRNA-22 i još nekoliko vrsta miRNA (Alvarez-Díaz i sur., 2012). Korištene su SW480-ADH stanice raka debelog crijeva iz kojih su ekstrahirane miRNA. Proučavao se utjecaj 1,25(OH)₂D₃ na miRNA u koncentraciji od 10⁻⁷ mol/L u vremenskim razmacima. Utvrđeno je kako je nekoliko vrsta miRNA bilo uvijek inducirano nakon tretmana s 1,25(OH)₂D₃. Analizirana je miRNA-22 i utvrđeno je kako je do njezine indukcije došlo i kod drugih staničnih linija stanica karcinoma debelog crijeva. Zapravo, do indukcije je došlo kod svih onih staničnih linija koje su imale ekspimirane receptore vitamina D. Otkriveno je kako miRNA-22 posreduje u supresiji nekoliko gena od strane 1,25(OH)₂D₃ u stanicama raka debelog crijeva čime se ostvaruje protutumorsko djelovanje, odnosno inhibicija proliferacije i širenja tumorskih stanica. 1,25(OH)₂D₃ potiče diferencijaciju stanica karcinoma debelog crijeva što se postiže povećanjem ekspresije *CDH1* gena koji kodira za E-kadherin. 1,25(OH)₂D₃ uzrokuje povećanje koncentracije Ca²⁺ u citoplazmi stanica tako što potiče ulazak ovih iona unutar stanica čime se pokreće kaskada reakcija koje aktiviraju nekoliko proteina kinaza. Ovi događaji unutar stanica važni su za regulaciju ekspresije gena, antagonistički djeluju na WNT/β-katenin signalni put i potiču diferencijaciju epitelnih stanica raka debelog crijeva u normalni, adhezivni fenotip (Ordóñez-Morán i sur., 2008). Velik dio uznapredovalih kolorektalnih karcinoma nema ekspimirane gene za VDR zbog transkripcijskih faktora SNAI1 i SNAI2 koji svojim vezanjem na promotorska mjesta ovih gena onemogućavaju vezanje VDR (Larriba i sur., 2009; Pálmer i sur., 2004). Međutim, fibroblasti koji su pridruženi stanicama karcinoma (engl. *cancer-associated fibroblasts*, CAF) imaju ekspimirane receptore vitamina D što se povezuje s boljim ishodom bolesti (Ferrer-Mayorga i sur., 2017). 1,25(OH)₂D₃ oslabljuje pro-tumorske učinke CAF, odnosno njihovu sposobnost da kontrahiraju i mijenjaju kolagenski sloj te da potiču migraciju stanica karcinoma. Na taj način, vitamin D utječe na mikrookoliš stanica karcinoma debelog crijeva pa bi pacijenti s kolorektalnim karcinomom mogli imati koristi od uzimanja

vitamina D. Važno je reći kako $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ doprinosi očuvanju nediferenciranog fenotipa odraslih matičnih stanica na dnu kripti debelog crijeva (slika 4) i oslabljuje njihovu transformaciju u kancerozne matične stanice (Carlberg i Muñoz, 2022).



Slika 4. Učinci vitamina D kod kolorektalnog karcinoma. Slika prikazuje topografsku distribuciju različitih vrsta stanica u kriptama debelog crijeva. Učinci $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ na različite vrste stanica (tumorske i stromalne) u neoplaziji debelog crijeva i pridruženom normalnom tkivu. Naznačeni su homeostatski učinci na normalne stanice i protektivni učinci na tumorske stanice (prema Carlberg i Muñoz, 2022)

2.6.2. Utjecaj vitamina D na karcinom dojke

Dvije provedene meta-analize upućuju na moguću povezanost cirkulirajućeg oblika vitamina D, tj. $25(\text{OH})\text{D}_3$ i rizika od nastanka karcinoma dojke gdje vitamin D ima zaštitnu ulogu (Lope i sur., 2018; Estébanez i sur., 2018). Jedna meta-analiza upućuje na veću zaštitnu ulogu kod trostruko negativnih karcinoma dojke (Lope i sur., 2018). Trostruko negativni tip karcinoma dojke karakterizira odsustvo tri vrste receptora: receptora za estrogene (ER), receptora za progesteron (PR) i receptora za humani epidermalni faktor rasta 2 (HER2). Ovaj tip karcinoma dojke ima najteže ishode bolesti zbog odsustva receptora za navedene hormone, agresivnosti samog tipa i čestih recidiva. Tretiranje staničnih linija karcinoma dojke s $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ pokazalo je kako vitamin D ima negativan učinak na proliferaciju stanica (Simboli-Campbell i sur., 1997) i potiče njihovu apoptozu (James i sur., 1996; Welsh, 1994). $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ suprimira

stimulacijske signale za rast stanica, *MYC* gene i gene koji kodiraju za cikline i o-ciklinima-ovisne kinaze (engl. *cyclin-dependent kinase*, CDK). Ciklini su podjedinice faktora koji potiče sazrijevanje (engl. *maturation-promoting factor*, MPF), a koji je nužan za inicijaciju mitotske faze staničnog ciklusa koja uključuje mitozu i citokinezu čime od jedne stanice majke nastaju dvije stanice kćeri. Kada nema dovoljno sintetiziranih ciklina, MPF nema potrebne podjedinice i ostaje neaktivan. CDK su ovisne o udruživanju s ciklinima kako bi mogli pravilno funkcionirati. Kada se ciklini udruže zajedno s CDK, aktiviraju CDK. CDK su važne jer upravljaju događajima tijekom staničnog ciklusa tako što fosforiliraju različite proteine. Ciklini udruženi s CDK usmjeravaju nastali kompleks prema ciljanim proteinima koje je potrebno fosforilirati. Specifično, udruženi CDK1 i B-tip ciklina uzrokuju događaje unutar podfaza mitotske faze: profaze, metafaze, anafaze i telofaze. U jednom istraživanju na humanim stanicama karcinoma dojke otkriveno je kako 1,25(OH)₂D₃ i EB1089, analog vitamina D, imaju utjecaj na ekspresiju dva onkoproteina koji bi mogli regulirati apoptozu, a to su BCL2 i p53 (James i sur., 1996). Apoptoza je programirana stanična smrt u kojoj dolazi do fragmentacije DNA kromosoma zbog cijepanja u području između nukleosoma. Tada dolazi do kondenzacije kromatina i jezgra se raspada na male dijelove (Cooper i Hausman, 2007). 1,25(OH)₂D₃ inducira gene poput *CDH1*, a represira gene *CDH2* i *CDH3* koji kodiraju za N- i P-kadherine (Lopes i sur., 2012; Pendás-Franco i sur., 2007; González-Sancho i sur., 1998). *CDH1* geni kodiraju za E-kadherine, a čiji je nedostatak uslijed manjka ekspresije gena koji ih kodiraju prisutan u više vrsta karcinoma kao što su karcinom dojke, debelog crijeva, prostate, želuca i dr. (Weinberg, 2013). N-kadherini i P-kadherini posreduju selektivnu adheziju stanica. N-kadherini su uobičajeno prisutni u mezenhimskim stanicama, točnije u fibroblastima. Stanice karcinoma koje imaju eksprimirane N-kadherine imaju veći afinitet za fibroblaste u stromi koja okružuje stanice karcinoma čime je olakšano njihovo ubacivanje među fibroblaste u stromi. *MYC* i *CDH1* su ključni ciljni geni 1,25(OH)₂D₃ u stanicama karcinoma dojke (Carlberg i Muñoz, 2022). Još jedan mehanizam djelovanja vitamina D je djelovanje 1,25(OH)₂D₃ na supresiju sinteze estrogena i signalizacije estrogenima kontrolom sinteze i degradacije prostaglandina E₂ te na inhibiciju receptora za estrogene (ER), receptora 2 za prostaglandin E (engl. *prostaglandin E₂ receptor 2*, PTGER2) i CYP19A1 (Aggarwal i sur., 2018; Krishnan i sur., 2010a). Estrogeni pokreću proliferaciju epitelnih stanica dojke i promoviraju nastanak ER+ karcinoma dojke, a to je tip karcinoma dojke koji ima eksprimirane receptore za estrogene. ER je nuklearni receptor koji, kada veže svoje ligande tj. estrogene, veže se na promotorska mjesta svojih ciljnih gena te se tamo veže s koregulacijskim proteinima i nakon toga započinje

transkripcija gena. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ima represivne učinke na ekspresiju gena koji kodira za CYP19A1 koji je enzimski sustav koji katalizira sintezu estrogena. Također, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ koči ekspresiju estrogenskih receptora α i time sprječava signalizaciju estrogenima čime se onemogućuje proliferacija stanica karcinoma dojke (Krishnan i sur., 2010a). Prostaglandin E_2 je stimulator transkripcije CYP19A1, a $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ djeluje na smanjenje biološki aktivnih prostaglandina supresijom ekspresije enzima koji katalizira sintezu prostaglandina i poticanjem ekspresije enzima koji kataliziraju degradaciju prostaglandina (Krishnan i sur., 2010b). $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ inhibira i nastanak mamosfera u staničnim kulturama stanica karcinoma smanjenjem ekspresije staničnih biljega i nekoliko gena koji kodiraju za dijelove NOTCH signalnog puta (Shan i sur., 2017). Mamosfere se sastoje od kanceroznih matičnih stanica koje su otpornije na apoptozu, imaju pojačane mehanizme popravaka DNA molekula i otpornije su na zračenja i kemoterapiju. NOTCH su transmembranski signalni proteini koji imaju jednu transmembransku domenu, receptorsku domenu za signalne transmembranske proteine okolnih stanica koje su u neposrednoj blizini i unutarstaničnu signalnu domenu. Vezanje liganda na receptore NOTCH proteina uzrokuje nastanak signala za transkripciju unutar jezgre. Tome služi domena koja se nalazi u citoplazmi stanica i koja prelazi iz citoplazme u jezgru gdje stupa u interakciju s transkripcijskim faktorima. Ciljni geni NOTCH proteina kodiraju za proteine koji reguliraju transkripciju (Cooper i Hausman, 2007). Domena NOTCH proteina koja se nalazi u citoplazmi je snažni onkogen te se povezuje s patogeneozom humanih tumora (Weinberg, 2013).

2.6.3. Utjecaj vitamina D na karcinom prostate

$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ kod karcinoma prostate djeluje na gene koji kodiraju za prostaglandin-endoperoxid sintazu 2 (engl. *prostaglandin-endoperoxide synthase 2*, PTGS2) koja sintetizira prostaglandin E_2 i na druge gene za druge članove signalnog puta prostaglandina, a također djeluje i na citokin interleukin-6, IL-6, kojeg su izlučili makrofagi (Wang i sur., 2014). Makrofagi su stanice imunskog sustava koje su važan dio urođene imunosti. Njihova uloga je obrana stanica domaćina od antigena, a to čine tako što proizvode proupalne citokine koji potiču i reguliraju upalne procese, fagocitiraju i uništavaju mikrobe, čiste mrtve stanice tkiva te iniciraju popravak tkiva. Vitamin D je smanjio ekspresiju IL-6 kod makrofaga što ukazuje na njegovo protoupalno djelovanje. Istraživanje na humanim netumorskim epitelnim stanicama prostate RWPE1 pokazalo je da $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ regulira velik broj gena koji kodiraju za članove signalnih puteva povezanih s nastankom karcinoma i upale (WNT, NOTCH, NF- κ B, IGF-1, IL-1, IL-6, IL-17) te da potiče zaštitu od oksidativnog stresa (Kovalenko i sur., 2010). NF- κ B

je transkripcijski faktor koji u jezgri stanice aktivira gene koji onemogućuju apoptozu stanica i gene koji promoviraju rast. Kada dospije u jezgru stanice, potiče ekspresiju gena koji kodiraju za sintezu proteina koji su antiapoptotični. Također, potiče ekspresiju *MYC* gena i gena koji kodiraju za cikline. NF- κ B igra ključnu ulogu u razvoju različitih vrsta karcinoma i njihovom opstanku (Weinberg, 2013). Inzulinu sličan faktor rasta 1 (engl. *insulin-like growth factor 1*, IGF-1) djeluje kao promotor tumora tako što štiti premaligne stanice od apoptoze i potiče njihovu proliferaciju, a i već formirani tumori trebaju IGF-1, ali pitanje je u kojoj mjeri (Weinberg, 2013). 1,25(OH) $_2$ D $_3$ suprimira IGF-1 signalizaciju u netumorskim epitelnim stanicama prostate. Citokini interleukin-1 (IL-1), IL-6 i interleukin-17 (IL-17) koji su proupalni, također su bili suprimirani. Postoje još neka istraživanja na mišjim modelima koja su pokazala slične učinke 1,25(OH) $_2$ D $_3$ na različite gene koji kodiraju za članove mnogih signalnih puteva koji su uključeni u proliferaciju stanica karcinoma, apoptozu, imunosni odgovor te transkripciju i ekspresiju gena.

2.6.4. Utjecaj vitamina D na oralni karcinom

Najučestalija vrsta oralnog karcinoma je planocelularni karcinom usne šupljine koji čini 90 % svih oralnih karcinoma (Gandini i sur., 2014; Chen i sur., 1999). Najviše oboljelih (90 %) su pušači, a alkohol je također čimbenik rizika. U istraživanju u kojem je korišten 1,25(OH) $_2$ D $_3$ na humanim stanicama planocelularnih karcinoma glave i vrata, pokazalo se kako je tretman s 10 $^{-7}$ mol/L 1,25(OH) $_2$ D $_3$ blokirao tranziciju stanica iz faze G $_1$ u S fazu i stanice su se akumulirale unutar G $_0$ i G $_1$ faze (Kornfehl i sur., 1996). G $_1$ faza je faza između mitoze stanice i inicijacije replikacije DNA. S faza nastupa nakon G $_1$ faze i to je faza u kojoj dolazi do replikacije DNA molekule. G $_0$ je stadij mirovanja nakon G $_1$ faze i prije S faze u kojem je stanica metabolički aktivna, ali ne dolazi do proliferacije. 1,25(OH) $_2$ D $_3$ i njegovi analozi potiču ekspresiju gena za proteine p21 i p27 koji su inhibitori proliferacije stanica jer inhibiraju CDK (Hager i sur., 2004). U jednom istraživanju u kojem je korišten analog vitamina D, EB1089, na humanim stanicama planocelularnog karcinoma grkljana, došlo je do inhibicije proliferacije ovih stanica tako što je navedeni analog vitamina D potaknuo ekspresiju proteina p57 koji inhibira proliferaciju stanica (Lu i sur., 2008). p57 je također inhibitor CDK. Putem VDR inhibira se i epitelno-mezenhimalna tranzicija (engl. *epithelial-mesenchymal transition*, EMT) stanica humanog planocelularnog karcinoma grkljana kod kojih je smanjena ekspresija *SNAI* gena (Zhao i sur., 2017). Epitelno-mezenhimalna tranzicija je naziv za transdiferencijaciju stanica, bilo normalnih, bilo tumorskih. Kod karcinoma epitelnih stanica dolazi do promjene gdje ove stanice poprimaju osobine stromalnih stanica u blizini. EMT može uzrokovati invaziju

stanica karcinoma u okolna normalna tkiva (Weinberg, 2013). *SNAI* geni su previše eksprimirani kod humanog planocelularnog karcinoma grkljana i smanjenjem njihove ekspresije dolazi do inhibicije adhezije, migracije, invazije i EMT, a to je postignuto regulacijom VDR signalnog puta. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ smanjuje ekspresiju *BCL-2* gena (engl. *B-cell lymphoma 2*), povećava ekspresiju *BAX* gena (engl. *Bcl-2-associated X protein*) i povećava aktivnost kaspaze-2 i kaspaze-8 (Osafi i sur., 2014). *BCL-2* je gen koji kodira za protein koji inhibira apoptozu te se smatra kako on postaje onkogen kada je previše eksprimiran. *BAX* gen kodira za *BAX* proteine, a transkripcija *BAX* gena moguća je zahvaljujući p53. *BAX* proteini su proapoptotski proteini koji omogućuju apoptozu otvaranjem kanala na membrani mitohondrija čime iz mitohondrija može izaći citokrom *c* i drugi proteini koji aktiviraju kaspaze. Kaspaze su grupa proteina koji uzrokuju promjene koje se događaju tijekom apoptoze. To čine tako što cijepaju određene proteine: određene protein kinaze, lamine, proteine citoskeleta i DNaze aktivirane kaspazama (Karp i sur., 2016). Kaspaza-2 i kaspaza-8 su inicijatorske kaspaze koje aktiviraju kaskadu reakcija i egzekutorske kaspaze koje uništavaju stanice (Weinberg, 2013). Vitamin D kod humanih stanica planocelularnog karcinoma jednjaka inhibira ekspresiju NF- κ B i indirektno glutation peroksidazu 1 (engl. *glutathione peroxidase 1*, GPX1) (Gan i sur., 2014). GPX1 je antioksidativni enzim koji čuva stanice od oksidativnog stresa. Ako je previše eksprimiran, GPX1 potiče migraciju i invaziju stanica karcinoma. Dakle, iako je važan za zaštitu normalnih stanica od oksidativnog stresa, ako je previše eksprimiran, kod stanica karcinoma ostvaruje neželjene učinke. U jednom pilot istraživanju, u kojem se suplementiralo vitaminom D u dozi od 1000 IU kroz 3 mjeseca, kod osoba s uznapredovanim oralnim karcinomima došlo je do smanjenja oralnog mukozitisa uzrokovanog zračenjem, olakšano je gutanje i poboljšana je ukupna kvaliteta života za razliku od kontrolne grupe koja nije primala suplementaciju (Anand i sur., 2017). $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ kod stanica oralnih keratinocita ima antiproliferacijski učinak i potiče diferencijaciju, a na mišjem modelu, dijeta siromašna vitaminom D izaziva povećanu proliferaciju oralnih keratinocita, ali sam nedostatak vitamina D ne izaziva nastanak oralnog karcinoma (Yuan i sur., 2014).

2.6.5. Utjecaj vitamina D na hematološke malignitete

Niska razina vitamina D u krvnom serumu povezana je s lošom prognozom bolesti ljudi oboljelih od hematoloških maligniteta poput limfoma i leukemije (Wang i sur., 2015). $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ smanjuje aktivnost Janus kinaza (JAK) i signalnih transduktora i aktivatora transkripcije (engl. *signal transducer and activator of transcription*, STAT) koji su preaktivni kod leukemije i limfoma zbog prevelike proizvodnje citokina (Olson i sur., 2018). Janus kinaze

su tirozin kinaze smještene unutar citoplazme i aktiviraju se kada se citokini vežu na receptore na površini stanica. STAT su transkripcijski faktori koji se aktiviraju kada je jedan tirozinski ostatak od ukupno dva u njihovoj strukturi fosforiliran od strane Janus kinaze. Kada se aktiviraju, STAT prelaze iz citoplazme u jezgru gdje se vežu za DNA sekvencije koje kodiraju za citokine. Dakle, ako $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ smanjuje aktivnost Janus kinaza i STAT, posljedično mora smanjiti proizvodnju citokina: interferona- γ (IFN- γ), faktora nekroze tumora (engl. *tumor necrosis factor*, TNF) i nekoliko interleukina. Istraživanje provedeno na normalnim humanim matičnim stanicama i leukemijskim mijeloidnim humanim matičnim stanicama koje uzrokuju akutnu mijeloidnu leukemiju i koje su bile tretirane s $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ i još dva analoga vitamina D, pokazalo je kako su $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ i dva njegova analoga uzrokovali diferencijaciju ovih stanica u monocite i makrofage što ukazuje na važnost $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ u hematopoezi (Koeffler i sur., 1984). Diferencijacija sprječava nekontrolirano stvaranje stanica mijeloidne loze i nagli porast nezrelih stanica u koštanoj srži koje bi spriječile stvaranje drugih vrsta stanica (Duraković, 2009). $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ kod staničnih linija akutne mijeloidne leukemije smanjuje proliferaciju i potiče diferencijaciju putem povećanja aktivnosti C/EBP transkripcijskih faktora, ali to ovisi o razini ekspresije VDR (Marchwicka i Marcinkowska, 2018). C/EBP su skupina od šest transkripcijskih faktora i važni su u procesu hematopoeze. Geni *CEBPA* kodiraju za C/EBP α transkripcijske faktore koji se pojavljuju kod progenitorskih stanica koje će postati stanice limfoidne i mijeloidne loze te kod stanica koje će diferencirati u granulocite (Friedman, 2007). Progenitorske stanice su stanice koje su nastale iz matičnih stanica i koje su nediferencirane stanice iz koje nastaju različite vrste stanica, ali imaju ograničenu sposobnost proliferacije. Geni *CEBPB* kodiraju za C/EBP β transkripcijske faktore koji su važni za diferencijaciju stanica u monocite i makrofage (Pham i sur., 2007). Geni *CEBPE* kodiraju za C/EBP ϵ transkripcijske faktore koji su važni za diferencijaciju stanica u neutrofile (Lekstrom-Himes, 2001). C/EBP α bi mogli biti najvažniji transkripcijski faktori za normalnu hematopoezu jer mutacije *CEBPA* gena dovode do pojave akutne mijeloidne leukemije, a $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ je povećao aktivnost ovih gena, kao i *CEBPB* gene, kod stanica koje su imale eksprimirane receptore vitamina D (Marchwicka i Marcinkowska, 2018).

3. ZAKLJUČCI

1. Vitamin D se sintetizira u ljudskom tijelu izlaganjem kože UVB zračenju, a dobiva se i putem hrane te dodataka prehrani. U koži nastaje kolekalciferol koji se u jetri pretvara u 25OHD_3 koji je cirkulirajući oblik vitamina D. 25OHD_3 se u bubrezima pretvara u biološki aktivan oblik $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ koji se veže na receptor vitamina D.
2. Vitamin D svoje učinke kod različitih vrsta karcinoma ostvaruje preko svog receptora, VDR, koji potiče ili suprimira ekspresiju određenih gena koji kodiraju za važne dijelove mnogih signalnih puteva koji su dio tumorigeneze.
3. Vitamin D ima nekoliko glavnih učinaka na tumorigenezu: antiproliferacijski učinak, protuupalni učinak, inhibira invaziju i metastaziranje stanica karcinoma, inducira apoptozu i stimulira diferencijaciju stanica.
4. Postoje mnoga provedena istraživanja djelovanja vitamina D kod različitih vrsta malignih bolesti kao što su kolorektalni karcinom, karcinom dojke, karcinom prostate, oralni karcinom, hematološki maligniteti i dr.
5. Za sada se još ne može tvrditi da bi vitamin D tj. njegov adekvatan status sigurno prevenirao nastanak malignih bolesti, ne može se govoriti o liječenju tih bolesti vitaminom D i potrebno je detaljnije istražiti njegov utjecaj u prevenciji i terapiji navedenih bolesti.

4. POPIS LITERATURE

- Aggarwal A, Feldman D, Feldman BJ (2018) Identification of tumor-autonomous and indirect effects of vitamin D action that inhibit breast cancer growth and tumor progression. *J Steroid Biochem Mol Biol* **177**, 155–158. <https://doi.org/10.1016/J.JSBMB.2017.07.003>
- Aguilera O, Peña C, García JM, Larriba MJ, Ordóñez-morán P, Navarro D, i sur. (2007) The Wnt antagonist *DICKKOPF-1* gene is induced by $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D 3 associated to the differentiation of human colon cancer cells. *Carcinogenesis* **28**, 1877–1884. <https://doi.org/10.1093/CARCIN/BGM094>
- Alvarez-Díaz S, Valle N, Ferrer-Mayorga G, Lombardía L, Herrera M, Domínguez O, i sur. (2012) MicroRNA-22 is induced by vitamin D and contributes to its antiproliferative, antimigratory and gene regulatory effects in colon cancer cells. *Hum Mol Genet* **21**, 2157–2165. <https://doi.org/10.1093/HMG/DDS031>
- Anand A, Singh S, Sonkar AA, Husain N, Singh KR, Singh S, i sur. (2017) Expression of vitamin D receptor and vitamin D status in patients with oral neoplasms and effect of vitamin D supplementation on quality of life in advanced cancer treatment. *Contemporary Oncology/Współczesna Onkologia* **21**, 145–151. <https://doi.org/10.5114/WO.2017.68623>
- Bernstein BE, Meissner A, Lander ES (2007) The Mammalian Epigenome. *Cell* **128**, 669–681. <https://doi.org/10.1016/J.CELL.2007.01.033>
- Bikle DD (2014) Vitamin D Metabolism, Mechanism of Action, and Clinical Applications. *Chem Biol* **21**, 319–329. <https://doi.org/10.1016/J.CHEMBIOL.2013.12.016>
- Carlberg C, Muñoz A (2022) An update on vitamin D signaling and cancer. *Semin Cancer Biol* **79**, 217–230. <https://doi.org/10.1016/J.SEMCANCER.2020.05.018>
- Carlberg C, Raczky M, Zawrotna N (2023) Vitamin D: A master example of nutrigenomics. *Redox Biol* **62**, 102695. <https://doi.org/10.1016/J.REDOX.2023.102695>
- Chen YK, Huang HC, Lin LM, Lin CC (1999) Primary oral squamous cell carcinoma: an analysis of 703 cases in southern Taiwan. *Oral Oncol* **35**, 173–179. [https://doi.org/10.1016/S1368-8375\(98\)00101-8](https://doi.org/10.1016/S1368-8375(98)00101-8)
- Cooper G, Hausman ER (2007) *The cell: a molecular approach*, 4. izd., Sinauer Associates, Sunderland.
- Duraković N (2009) Akutna mijeloična leukemija - PLIVAzdravlje. <https://www.plivazdravlje.hr/aktualno/clanak/16294/Akutna-mijeloična-leukemija.html>. Pristupljeno 25. lipnja 2023.

- Estébanez N, Gómez-Acebo I, Palazuelos C, Llorca J, Dierssen-Sotos T (2018) Vitamin D exposure and Risk of Breast Cancer: a meta-analysis. *Sci Rep* **8**, 1–13. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-27297-1>
- Fathi N, Ahmadian E, Shahi S, Roshangar L, Khan H, Kouhsoltani M, i sur. (2019) Role of vitamin D and vitamin D receptor (VDR) in oral cancer. *Biomed Pharmacother* **109**, 391–401. <https://doi.org/10.1016/J.BIOPHA.2018.10.102>
- Ferrer-Mayorga G, Gómez-López G, Barbáchano A, Fernández-Barral A, Peña C, Pisano DG, i sur. (2017) Vitamin D receptor expression and associated gene signature in tumour stromal fibroblasts predict clinical outcome in colorectal cancer. *Gut* **66**, 1449–1462. <https://doi.org/10.1136/GUTJNL-2015-310977>
- Friedman AD (2007) Transcriptional control of granulocyte and monocyte development. *Oncogene* **26**, 6816–6828. <https://doi.org/10.1038/SJ.ONC.1210764>
- Gan X, Chen B, Shen Z, Liu Y, Li H, Xie X, i sur. (2014) High GPX1 expression promotes esophageal squamous cell carcinoma invasion, migration, proliferation and cisplatin-resistance but can be reduced by vitamin D. *Int J Clin Exp Med* **7**, 2530
- Gandini S, Gnagnarella P, Serrano D, Pasquali E, Raimondi S (2014) Vitamin D receptor polymorphisms and cancer. *Adv Exp Med Biol* **810**, 69–105. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-0437-2_5/COVER
- Garland CF, Garland FC (1980) Do Sunlight and Vitamin D Reduce the Likelihood of Colon Cancer? *Int J Epidemiol* **9**, 227–231. <https://doi.org/10.1093/IJE/9.3.227>
- Garland CF, Garland FC, Gorham ED, Lipkin M, Newmark H, Mohr SB, i sur. (2006) The role of vitamin D in cancer prevention. *Am J Public Health* **96**, 252–261. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2004.045260>
- González-Sancho JM, Alvarez-Dolado M, Muñoz A (1998) 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ inhibits tenascin-C expression in mammary epithelial cells. *FEBS Lett* **426**, 225–228. [https://doi.org/10.1016/S0014-5793\(98\)00348-2](https://doi.org/10.1016/S0014-5793(98)00348-2)
- Hager G, Kornfehl J, Knerer B, Weigel G, Formanek M (2004) Molecular analysis of p21 promoter activity isolated from squamous carcinoma cell lines of the head and neck under the influence of 1,25(OH)₂ vitamin D₃ and its analogs. *Acta Otolaryngol* **124**, 90–96. <https://doi.org/10.1080/00016480310015353>
- Haussler MR, Haussler CA, Jurutka PW, Thompson PD, Hsieh JC, Remus LS, i sur. (1997) The vitamin D hormone and its nuclear receptor: Molecular actions and disease states. *J Endocrinol* **154** Suppl:S57-73.

- Harvard T.H. Chan School of Public Health (2023) Vitamin D | The Nutrition Source | Harvard T.H. Chan School of Public Health. <https://www.hsph.harvard.edu/nutritionsource/vitamin-d/>. Pristupljeno 22. lipnja 2023.
- Holick MF, Frommer JE, McNeill SC, Richtand NM, Henley JW, Potts JT (1977) Photometabolism of 7-dehydrocholesterol to previtamin D3 in skin. *Biochem Biophys Res Commun* **76**, 107–114. [https://doi.org/10.1016/0006-291X\(77\)91674-6](https://doi.org/10.1016/0006-291X(77)91674-6)
- Holick MF, Maclaughlin JA, Clark MB, Holick SA, Potts JT, Anderson RR, i sur. (1980) Photosynthesis of Previtamin D3 in Human Skin and the Physiologic Consequences. *Science (1979)* **210**, 203–205. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.6251551>
- James SY, Mackay AG, Colston KW (1996) Effects of 1,25 dihydroxyvitamin D3 and its analogues on induction of apoptosis in breast cancer cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* **58**, 395–401. [https://doi.org/10.1016/0960-0760\(96\)00048-9](https://doi.org/10.1016/0960-0760(96)00048-9)
- Karp G, Iwasa J, Marshall W (2016) Karp's Cell and Molecular Biology: Concepts and Experiments, 8. izd., John Wiley & Sons, Hoboken.
- Keum N, Giovannucci E (2014) Vitamin D supplements and cancer incidence and mortality: a meta-analysis. *BJC* **111**, 976–980. <https://doi.org/10.1038/bjc.2014.294>
- Koeffler HP, Amatruda T, Ikekawa N, Kobayashi Y, DeLuca HF (1984) Induction of Macrophage Differentiation of Human Normal and Leukemic Myeloid Stem Cells by 1,25-Dihydroxyvitamin D3 and Its Fluorinated Analogues. *Cancer Res* **44**, 5624–5628
- Kornfehl J, Formanek M, Temmel A, Knerer B, Willheim M (1996) Antiproliferative effects of the biologically active metabolite of vitamin D3 (1,25 [OH]2 D3) on head and neck squamous cell carcinoma cell lines. *Eur Arch Otorhinolaryngol* **253**, 341–344. <https://doi.org/10.1007/BF00178289>
- Kovalenko PL, Zhang Z, Cui M, Clinton SK, Fleet JC (2010) 1,25 dihydroxyvitamin D-mediated orchestration of anticancer, transcript-level effects in the immortalized, non-transformed prostate epithelial cell line, RWPE1. *BMC Genomics* **11**. <https://doi.org/10.1186/1471-2164-11-26>
- Krishnan A V., Swami S, Feldman D (2010a) Vitamin D and breast cancer: Inhibition of estrogen synthesis and signaling. *J Steroid Biochem Mol Biol* **121**, 343–348. <https://doi.org/10.1016/J.JSBMB.2010.02.009>
- Krishnan A V., Swami S, Peng L, Wang J, Moreno J, Feldman D (2010b) Tissue-selective regulation of aromatase expression by calcitriol: implications for breast cancer therapy. *Endocrinology* **151**, 32–42. <https://doi.org/10.1210/EN.2009-0855>

- Larriba MJ, González-Sancho JM, Barbáchano A, Niell N, Ferrer-Mayorga G, Muñoz A (2013) Vitamin D Is a Multilevel Repressor of Wnt/b-Catenin Signaling in Cancer Cells. *Cancers* **5**, 1242–1260. <https://doi.org/10.3390/CANCERS5041242>
- Larriba MJ, Martín-Villar E, García JM, Pereira F, Peña C, García de Herreros A, i sur. (2009) Snail2 cooperates with Snail1 in the repression of vitamin D receptor in colon cancer. *Carcinogenesis* **30**, 1459–1468. <https://doi.org/10.1093/CARCIN/BGP140>
- Lekstrom-Himes JA (2001) The Role of C/EBP ϵ in the Terminal Stages of Granulocyte Differentiation. *Stem Cells* **19**, 125–133. <https://doi.org/10.1634/STEMCELLS.19-2-125>
- Lope V, Castelló A, Mena-Bravo A, Amiano P, Aragonés N, Fernández-Villa T, i sur. (2018) Serum 25-hydroxyvitamin D and breast cancer risk by pathological subtype (MCC-Spain). *J Steroid Biochem Mol Biol* **182**, 4–13. <https://doi.org/10.1016/J.JSBMB.2018.04.005>
- Lopes N, Paredes J, Costa JL, Ylstra B, Schmitt F (2012) Vitamin D and the mammary gland: a review on its role in normal development and breast cancer. *Breast Cancer Res* **14**. <https://doi.org/10.1186/BCR3178>
- Lu L, Qiu J, Liu S, Luo W (2008) Vitamin D3 analogue EB1089 inhibits the proliferation of human laryngeal squamous carcinoma cells via p57. *Mol Cancer Ther* **7**, 1268–1274. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-07-2222>
- Manson JE, Cook NR, Lee I-M, Christen W, Bassuk SS, Mora S, i sur. (2019) Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease. *NEJM* **380**, 33–44. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1809944>
- Marchwicka A, Marcinkowska E (2018) Regulation of Expression of *CEBP* Genes by Variably Expressed Vitamin D Receptor and Retinoic Acid Receptor α in Human Acute Myeloid Leukemia Cell Lines. *Int J of Mol Sci* **19**, 1918. <https://doi.org/10.3390/IJMS19071918>
- Morgan C, Tan M (2019) Why Secondary Analyses in Vitamin D Clinical Trials Are Important and How to Improve Vitamin D Clinical Trial Outcome Analyses—A Comment on “Extra-Skeletal Effects of Vitamin D, *Nutrients* 2019, 11, 1460.” *Nutrients* **11**, 2182. <https://doi.org/10.3390/NU11092182>
- MSD priručnik dijagnostike i terapije: Planocelularni karcinom usne šupljine. <https://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/bolesti-uha-grla-nosa-i-zubi/tumori-glave-i-vrata/planocelularni-karcinom-usne-supljine>. Pristupljeno 26. lipnja 2023.

- NIH – ODS (2022) National Institutes of Health (NIH) Office of Dietary Supplements (ODS) Vitamin D - Health Professional Fact Sheet. <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-HealthProfessional/>. Pristupljeno 22. lipnja 2023.
- Olson KC, Kulling Larkin PM, Signorelli R, Hamele CE, Olson TL, Conaway MR, i sur. (2018) Vitamin D pathway activation selectively deactivates signal transducer and activator of transcription (STAT) proteins and inflammatory cytokine production in natural killer leukemic large granular lymphocytes. *Cytokine* **111**, 551–562. <https://doi.org/10.1016/J.CYTO.2018.09.016>
- Ordóñez-Morán P, Larriba MJ, Pálmer HG, Valero RA, Barbáchano A, Duñach M, i sur. (2008) RhoA–ROCK and p38MAPK-MSK1 mediate vitamin D effects on gene expression, phenotype, and Wnt pathway in colon cancer cells. *J Cell Biol* **183**, 697–710. <https://doi.org/10.1083/JCB.200803020>
- Osafi J, Hejazi A, Stutz DD, Keiserman MA, Bergman CJ, Kingsley K (2014) Differential Effects of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ on Oral Squamous Cell Carcinomas In Vitro. *J Diet Suppl* **11**, 145–154. <https://doi.org/10.3109/19390211.2013.859209>
- Pálmer HG, González-Sancho JM, Espada J, Berciano MT, Puig I, Baulida J, i sur. (2001) Vitamin D₃ promotes the differentiation of colon carcinoma cells by the induction of E-cadherin and the inhibition of β -catenin signaling. *J Cell Biol* **154**, 369–388. <https://doi.org/10.1083/JCB.200102028>
- Pálmer HG, Larriba MJ, García JM, Ordóñez-Morán P, Peña C, Peiró S, i sur. (2004) The transcription factor SNAIL represses vitamin D receptor expression and responsiveness in human colon cancer. *Nat Med* **10**, 917–919. <https://doi.org/10.1038/nm1095>
- Pavlica M (2022) Rječnik - Mrežni udžbenik iz genetike. <https://www.genetika.biol.pmf.hr/rjecnik/>. Pristupljeno 18. lipnja 2023.
- Pendás-Franco N, González-Sancho JM, Suárez Y, Aguilera O, Steinmeyer A, Gamallo C, i sur. (2007) Vitamin D regulates the phenotype of human breast cancer cells. *Differentiation* **75**, 193–207. <https://doi.org/10.1111/J.1432-0436.2006.00131.X>
- Pham TH, Langmann S, Schwarzfischer L, El Chartouni C, Lichtinger M, Klug M, i sur. (2007) CCAAT enhancer-binding protein β regulates constitutive gene expression during late stages of monocyte to macrophage differentiation. *J Biol Chem* **282**, 21924–21933. <https://doi.org/10.1074/jbc.M611618200>

- Rivera CM, Ren B (2013) Mapping Human Epigenomes. *Cell* **155**, 39–55. <https://doi.org/10.1016/J.CELL.2013.09.011>
- Shan NL, Wahler J, Lee HJ, Bak MJ, Gupta S Das, Maehr H, i sur. (2017) Vitamin D compounds inhibit cancer stem-like cells and induce differentiation in triple negative breast cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* **173**, 122–129. <https://doi.org/10.1016/J.JSBMB.2016.12.001>
- Silva MC, Furlanetto TW (2018) Intestinal absorption of vitamin D: a systematic review. *Nutr Rev* **76**, 60–76. <https://doi.org/10.1093/NUTRIT/NUX034>
- Simboli-Campbell M, Narvaez CJ, VanWeelden K, Tenniswood M, Welsh JE (1997) Comparative effects of 1,25(OH)₂D₃ and EB1089 on cell cycle kinetics and apoptosis in MCF-7 breast cancer cells. *Breast Cancer Res Treat* **42**, 31–41. <https://doi.org/10.1023/A:1005772432465/METRICS>
- Tuoresmäki P, Väisänen S, Neme A, Heikkinen S, Carlberg C (2014) Patterns of Genome-Wide VDR Locations. *PLoS One* **9**, e96105. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0096105>
- Wang Q, He Y, Shen Y, Zhang Q, Chen D, Zuo C, i sur. (2014) Vitamin D Inhibits COX-2 Expression and Inflammatory Response by Targeting Thioesterase Superfamily Member 4. *J Biol Chem* **289**, 11681–11694. <https://doi.org/10.1074/JBC.M113.517581>
- Wang W, Li G, He X, Gao J, Wang R, Wang Y, i sur. (2015) Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels and Prognosis in Hematological Malignancies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cell Physiol Biochem* **35**, 1999–2005. <https://doi.org/10.1159/000374007>
- Weinberg RA (2013) *The Biology of Cancer*, 2. izd., Garland Science, New York.
- Welsh J (1994) Induction of apoptosis in breast cancer cells in response to vitamin D and antiestrogens. *Biochem Cell Biol* **72**, 537–545. <https://doi.org/10.1139/O94-072>
- Weston A, Harris CC (2003) *Multistage Carcinogenesis - Holland-Frei Cancer Medicine - NCBI Bookshelf*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK13982/>. Pristupljeno 26. lipnja 2023.
- Yuan FNF, Valiyaparambil J, Woods MC, Tran H, Pant R, Adams JS, i sur. (2014) Vitamin D signaling regulates oral keratinocyte proliferation in vitro and in vivo. *Int J Oncol* **44**, 1625–1633. <https://doi.org/10.3892/IJO.2014.2338/HTML>
- Zhao X, Yu D, Yang J, Xue K, Liu Y, Jin C (2017) Knockdown of Snail inhibits epithelial–mesenchymal transition of human laryngeal squamous cell carcinoma Hep-2 cells

through the vitamin D receptor signaling pathway. *Biochem Cell Biol* **95**, 672–678.
<https://doi.org/10.1139/BCB-2017-0039>

Izjava o izvornosti

Ja Eva Bošić izjavljujem da je ovaj završni rad izvorni rezultat mojeg rada te da se u njegovoj izradi nisam koristio/la drugim izvorima, osim onih koji su u njemu navedeni.

Eva Bošić

Vlastoručni potpis