D vitamininin immün sistem, deri ve kanser ile ilişkisi

Mehtap Kıdır

Isparta Devlet Hastanesi Dermatoloji Bölümü, Isparta

Özet

İnsanlarda D vitamini ihtiyacının yaklaşık % 95'i güneş ışınlarının etkisiyle deride sentezlenmektedir. Böbrek dışı dokularda da 1-alfa hidroksilaz enzimi aracılığıyla aktif vitamin D sentezi gerçekleşmektedir. D vitamininin reseptör düzeyindeki etkisi aktif vitamin D sayesinde olur. Otuzdan fazla dokuda vitamin D reseptörleri gösterilmiştir. Vitamin D'nin iskelet sistemi dışındaki etkileri 3 ana başlık altında toplanmaktadır: Hormon sekresyonunun düzenlenmesi, immün fonksiyonların düzenlenmesi, hücre proliferasyon ve farklılaşmasının düzenlenmesi. İmmün sistem, cilt hastalıkları ve kanser vitamin D ile ilişkisi en çok araştırılan konular arasındadır.

Anahtar Kelimeler: D vitamini, immün sistem, deri, kanser

Abstract

The relation of vitamin D with immune system, skin and cancer.

In humans, approximately 95% of the total requirement for vitamin D is synthesized in the skin by the effects of sunlight. The active vitamin D synthesis from 25 (OH) D takes place via the 1-alpha hydroxylase enzyme both in renal and non-renal tissues. The effect of vitamin D on the receptor level is through active vitamin D. Vitamin D receptors are shown in more than 30 tissues. Non-classical effects of vitamin D are grouped under three main headings: Regulation of hormone secretion, regulation of immune function, regulation of cell proliferation and differentiation. The relationship immune system, skin diseases cancer and vitamin D is the most widely researched topics.

Key words: Vitamin D, immune system, skin, cancer

Vitamin D ve immün sistem

Vitamin D ve onun aktif metabolitlerinin immün fonksiyonların düzenlenmesi üzerine olan etkileri ilk olarak 25 yıl kadar önce yapılan invitro çalışmalarda 3 önemli keşifle değerlendirilmiştir. Bunlar: 1) İnsanlarda aktif inflamatuar hücrelerde vitamin D reseptörü (VDR)'nin varlığı, 2) Aktif D vitamininin T hücre proliferasyonunu inhibe etme özelliği, 3) Sarkoidoz ve tüberküloz gibi akciğerde granulom oluşumuyla karakterize hastalıklarda aktive olan makrofajların 1-α hidroksilaz ekspresyonu ile aktif D vitamini üretme kabiliyeti (1).

İnvivo çalışmalarda da bu bulgulara paralel sonuçlar elde edilmiştir. Bunlar: 1- Aktif vitamin D ve analoglarının psöriazis gibi hiperproliferatif hastalıkların kontrolünde tedavide kullanımı, 2- Granülom oluşturan hastalıklarda aktif D vitamini üreten makrofajların genel dolaşıma geçişi ile birlikte aşikar hiperkalsemi veya hiperkalsiüri görülmesi, 3- Deri ve akciğer tüberkülozu tedavisinde yüksek rakımlarda güneşe direkt maruziyetin faydalı olduğu ile ilgili 1800'lü yılların sonlarında 1900'lü yılların başlarında yapılan gözlemler, 4- İnsanlarda aktif granülom oluşturan hastalıklarda inflamasyon bölgesinde aktif D vitamini üretildiğinin gösterilmesi (2).

Vitamin D hem doğal hem de kazanılmış immünitede önemli rol oynar. Aktif D vitamini, epiteloid ve myeloid hücrelerde antimikrobiyal peptidlerin üretimini uyarır (1). Tüberküloz gibi bazı enfeksiyonlara vitamin D eksikliği eşlik etmektedir. Aktif D vitamini monositlerin mikobakterileri öldürme etkisini güçlendirmektedir. Antimikrobial peptid katelisidin üretiminin aktif D vitamini tarafından artırıldığı gösterilmiştir (1, 3).

Yapılan çalışmalarda D vitamininin T helper (T_h) 2 hücrelerini uyararak antiinflamatuvar sitokinleri (IL-

Yazışma Adresi: Uz. Dr. Mehtap Kıdır
Isparta Devlet Hastanesi Dermatoloji Bölümü, Isparta
E-mail: mehtapkidir@yahoo.com.tr

Müracaat tarihi: 01.04.2013
Kabul tarihi: 09.07.2013

4, IL-5, IL-10, TGF-beta) artırdığı, Th 1 ve Th 17 hücrelerini inhibe ederek proinflamatuvar sitokinlerin (IL-2, IL-3, IFN-gama, TNF-alfa) üretimini azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca aktif D vitamini B hücre prekürsörlerinin plazma hücrelerine farklılaşmasını önler, dendritik hücrelerin olgunlaşmasını inhibe eder (4). CD4 T hücreleri Th 1 ve Th 2 hücrelerinin yanı sıra regülatuvar (Treg) ve süpresör T hücrelerine dönüşebilir. Treg hücreleri self toleransın idamesini sağlar. Aktif D vitamini CD4 T hücrelerinin Treg hücrelerine dönüşümünü artırır. D vitamini eksikliği durumunda Treg sayı ve aktivitesi azalır ve otoimmün hastalıkların gelişimi artar (5). İnflamatuvar artrit, otoimmün diyabet, inflamatuvar barsak hastalıkları ve deneysel alerjik ensefalit (multipl skleroz için bir model)'i içeren birçok deneysel modelde aktif D vitamini uygulaması bu hastalıkların önlenmesi ve/veya tedavisini sağlamıştır (6, 7). Vitamin D eksikliği olan ve/veya güneş ışığının az olduğu yerlerde yaşayanlarda tip 1 diyabet, multipl skleroz ve crohn hastalığını içeren bir kısım otoimmün hastalıkla ilişki gözlenmiştir (8). Başka bir çalışmada yaşamın ilk yılı 2000 IU/gün vitamin D alan infantlarda tip 1 diyabetes mellitus insidansının % 80 azaldığı bildirilmiştir (9).

Vitamin D ve deri

Deri, D vitamininin hem sentezlendiği, hem de D vitamininin otokrin ve parakrin olarak etkili olduğu tek organdır. Deride aynı zamanda 1,25(OH)2D üretimi de olmaktadır. Deride bulunan 24-hidroksilaz enzimi deride yapılan D vitamini ve metabolitlerini inaktif hale getirmektedir. VDR, en fazla deride eksprese olmaktadır (2). Kültüre keratinositlerde yapılan çalışmalarda aktif D vitamininin keratinosit proliferasyonunu inhibe ve diferansiyasyonu ise stimüle ettiği gösterilmiştir (10). Bu etkiler kornifiye şeklin oluşumuna ve bariyer etkisi olan lipidlerin üretimine katkıda bulunur. VDR'ler keratinositler dışında saç foliküllerinde ve sebase glandlarda bulunmaktadır. Saç folikülünün siklik rejenerasyonunda VDR'nin etkisi aktif D vitamininden bağımsızdır (11). VDR'den yoksun farelerde bozulmuş kalsiyum emilimi ve hipokalsemi ile paralel olarak keratinosit diferansiyasyonunun bozulduğu gösterilmiştir (12). Bu diferansiyasyon bozukluğu kalsiyum düzeyi normal olan VDR'den yoksun farelerde gözlenmemiştir (10). VDR mutasyonu olan insanlarda epidermal keratinositlerde önemli bir diferansiyasyon bozukluğu olmazken, VDR'den yoksun farelerin çoğunda alopesi gelişir (3). VDR'den yoksun olan fareler ve VDR normal olan farelerde D vitamini ve metabolitleri saptanmayacak düzeylere getirildiğinde VDR'den yoksun farelerde alopesi gelişirken VDR normal farelerde alopesi görülmemiştir. Bu durum VDR'nin olmaması ile VDR ligandının olmamasının saç folikülü üzerine farklı etki yaptığını göstermektedir (1, 13). Psöriazis, epidermisteki keratinositlerde diferansiyasyonda azalma ve proliferasyonunda artma ile karakterize kronik bir hastalıktır. Psöriazisli hastaların tedavisinde aktif D vitamini analogları kullanılmaktadır. Aktif D vitamini psöriazisli hastalarda lezyonları geriletmektedir. Bu hastalarda aktif D vitamininin antiinflamatuvar, antiproliferatif ve prodiferansiyatif etkisinden faydalanılmaktadır (14).

Ultraviyole ışığı (UVR) bir yandan vitamin D sentezini artırırken, diğer yandan deri kanseri riskini artırır. Hayvan çalışmaları VDR'nin kütanöz maligniteleri azalttığını göstermiştir. VDR'den yoksun fareler, UVR ve kimyasal karsinojenlerin yol açtığı deri kanserlerine daha duyarlıdırlar. İlginç olarak; 1-alfa hidroksilaz'dan yoksun fareler, UVR'nin veya kimyasalların neden olduğu tümörlere daha duyarlı değildir. Bu deneysel modelde deri kanserini önlemede VDR'nin bu etkisi için aktif D vitamini gerekmemektedir (15-17).

Vitamin D ve kanser

Aktif D vitamininin muhtemel antikanser etkisi yaklaşık 30 yıldır hayvan ve hücre çalışmalarında değerlendirilmiştir. VDR eksprese eden malign hücrelerin listesi oldukça geniştir. İnvitro hücre kültürü, invivo hayvan çalışmalarında aktif D vitamininin hücre diferansiyasyonunu artırdığı, kanser hücre proliferasyonunu inhibe ettiği, antiinflamatuvar, proapopitotik ve antianjiogenik özellikler sergilediği gösterilmiştir. Laboratuvar çalışmalarında aktif D vitamininin VDR'ye bağlanarak hücre proliferasyonundan sorumlu çeşitli genleri regüle ederek kanser hücrelerinin büyümesini inhibe ettiği gösterilmiştir (18-20).

Aktif D vitamini; hücre döngüsü inhibitörleri p21, p27 ekspresyonunu ve hücre adezyon molekülü e-kaderin ekspresyonunu uyarır, â-katenin'in transkripsiyonel aktivitesini inhibe eder. Keratinositlerde aktif D vitamininin UVR'nin yol açtığı DNA hasarının tamirini artırdığı, apopitozu azalttığı, p53'ü artırdığı gösterilmiştir (1). Epidemiyolojik çalışmalar kanserlerin önlenmesinde yeterli D vitamini alımının önemini ortaya

koymaktadır. Ancak randomize kontrollü çalışma (RKÇ)'larda, D vitamini ve analoglarının kanser insidansı ve mortalite üzerine etkisi gösterilememiştir (1). Düşük 25(OH)D serum düzeyleri ile kanser insidansı ve mortalite arasında ilişki gösteren gözlemsel çalışmalara rağmen yakın zamanda yapılan geniş kapsamlı randomize kontrollü çalışmalarda D vitamini ile kanser insidansı ve mortalite arasında ilişki bulunamamıştır (18, 21). Aktif D vitamini ve analoglarının kanser tedavisinde kullanımı hayal kırıklığı yaratmıştır. Örneğin; yaşları 65-85 arasında olan 2686 erkek ve kadından oluşan İngiltere'de yapılan randomize, plasebo kontrollü çalışmada 4 ayda bir 100.000 IU dozunda vitamin D3 replasmanı yapılmış, 5 yıllık takipte kanser insidansı açısından plasebo ile karşılaştırıldığında anlamlı fark görülmemiştir (22). Randomize, çift kör, plasebo kontrollü başka bir çalışmada, postmenapozal kadınlara 4 yıl boyunca 1100 IU vitamin D3 ve 1400-1500 mg kalsiyum verilmiş. Birinci yılın sonunda kanser insidansı vitamin D3 ve kalsiyum alan grupta plasebo grubuna göre anlamlı olarak azalmasına rağmen sadece kalsiyum alan grupla arada anlamlı fark görülmemiştir (23).

Prostat kanserli yedi bireyden oluşan küçük bir çalışmada günlük 2,5 μg'ın üzerinde dozda 6-15 ay aktif D vitamini kullanımı ile yedi hastanın 6'sında tümör progresyonunu gösteren prostat spesifik antijen (PSA) düzeyinde azalma görülmüştür (24). Meme kanseri ile D vitamini arasındaki ilişkiyi ortaya koyan gözlemsel çalışmalarda yüksek 25(OH)D düzeyleri ile meme kanseri riskinin anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir (2). Başka bir çalışmada diyetle vitamin D alımı ve meme kanseri riski arasında ters ilişki gözlenmiştir (25). Randomize kontrollü bir çalışmada hastalara günlük 1000 mg Ca ve 400 IU vitamin D3 verilmiş. Bu çalışmada 7 yıl üzerindeki takipte meme kanseri insidansı ve meme kanseri mortalitesi açısından plasebo ile kıyaslandığında anlamlı fark görülmemiştir (26). Sonuç olarak meme kanseri ve D vitamini ilişkisi ile ilgili gözlemsel çalışmalar tutarsız sonuçlar ortaya çıkarmış, randomize, kontrollü çalışmalarda ise ilişki gösterilememiştir.

VDR ve 1-α hidroksilaz enzim ekspresyonu kolorektal dokuda gösterilmiştir. Aktif D vitamini ve analoglarının insan kolon kanseri hücresinde proliferasyon ve diferansiyasyonu düzenlediği gösterilmiştir (2). Yapılan bir çalışmada D vitamini yeterli olan farelerle D vitamini eksikliği olan farelere kolon kanseri hücreleri enjekte edilmiş ve D vitamini eksikliği olan farelerde tümör büyümesinin anlamlı olarak daha fazla olduğu gözlenmiştir (27). Aktif D vitamini intrasellüler kalsiyum akışını artırarak, kalsiyum dengesini doğrudan etkileyerek kolon kanseri progresyon ve gelişimini etkileyebilir. Gözlemsel çalışmalarda 25(OH)D düzeyi ile kolorektal kanser insidansı arasında ters ilişki gösterilmiştir (2). Aksine Japonya'da yapılan bir çalışmada bu ilişki gösterilemedi (28). Başka bir çalışmada 25(OH)D düzeyinde her 10 nmol/L artışın kororektal kanseri riskini % 6 azalttığı ileri sürülmüştür (29). RKÇ'lerde ise aktif D vitamininin kororektal kanser insidansını azalttığı gösterilememiştir (2).

Prostat hücrelerinde VDR ekspresyonu gösterilmiştir (2). İnvitro çalışmalarda hücre kültürlerinde aktif D vitamininin antiproliferatif, prodiferansiyatif etkileri ve prostat kanserini inhibe ettiği ileri sürülmüştür (30). Gözlemsel çalışmalarda tutarsız sonuçlar elde edilmiştir. RKÇ ise henüz yoktur (2).

Büyük ölçekli bir kohort çalışmasında nadir görülen kanserler (endometrium, özefagus, mide, böbrek, pankreas, over ve non-hodgkin lenfoma) ile 25(OH)D düzeyi arasında ilişki saptanmamıştır. Bu kanserler dünya çapında görülen tüm kanserlerin yarısını temsil etmektedir. Bu raporda 25(OH)D düzeyi ?40 ng/mL olanlarda pankreas kanseri riskinin arttığı ileri sürülmüştür (31).

Sonuç olarak; invitro çalışmalarda kanser ile aktif D vitamini ilişkisi gösterilmesine rağmen invivo çalışmalarda bu ilişki ya zayıf ya da yoktur. Gözlemsel çalışmalarda kolorektal kanserler dışındaki kanserlerde D vitamini düzeyi ile güçlü bir ilişki gösterilememiştir. RKÇ'ler ise az sayıdadır ve bunlarda ilişki gösterilememiştir. Gelecekte D vitamini ve kanser ilişkisini gösterecek RKÇ'lere ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Bikle D. Nonclassic Actions of Vitamin D. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94(1): 26–34
2. Rosen CJ, Adams JS, Bikle DD, Black DM, Demay MB, Manson JE, et al. The Nonskeletal Effects of Vitamin D: An Endocrine Society Scientific Statement. Endocrine Reviews 2012; 33(3): 456–492
3. Özkan B, Döneray H. D vitamininin iskelet sistemi dışı etkileri. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2011; 54: 99-119
4. Chen S, Sims GP, Chen XX, Gu YY, Chen S, Lipsky PE. Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on human B cell differentiation. J Immunol 2007; 179: 1634–1647
5. Penna G, Adorini L. 1α,25-Dihydroxyvitamin D3

inhibits differentiation, maturation, activation, and survival of dendritic cells leading to impaired alloreactive T cell activation. J Immunol 2000; 164: 2405–2411
6. Adorini L. Intervention in autoimmunity: the potential of vitamin D receptor agonists. Cell Immunol 2005; 233: 115–124
7. Deluca HF, Cantorna MT. Vitamin D: its role and uses in immunology. FASEB J 2001; 15: 2579–2585
8. Ponsonby AL, McMichael A, van der Mei I. Ultraviolet radiation and autoimmune disease: insights from epidemiological research. Toxicology 2002; 181–182: 71–78
9. Hypponen E, Laara E, Reunanen A, Jarvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. Lancet 2001; 358: 1500–1503
10. Bikle DD, Oda Y, Xie Z. Calcium and 1,25(OH)2D: interacting drivers of epidermal differentiation. J Steroid Biochem Mol Biol 2004; 89–90: 355–360
11. Skorija K, Cox M, Sisk JM, Dowd DR, MacDonald PN, Thompson CC, et al. Ligand-independent actions of the vitamin D receptor maintain hair follicle homeostasis. Mol Endocrinol 2005; 19: 855–862
12. Xie Z, Komuves L, Yu QC, Elalieh H, Ng DC, Leary C, et al. Lack of the vitamin D receptor is associated with reduced epidermal differentiation and hair follicle growth. J Invest Dermatol 2002; 118: 11–16
13. Ozkan B. Nutritional rickets. J Clin Res Pediatr Endocrinol 2010; 4: 137-143.
14. Holick MF. Vitamin D: extraskeletal health. Endocrinol Metab Clin North Am 2010; 39: 381-400.
15. Teichert AE, Elalieh H, Elias PM, Welsh J, Bikle DD. Overexpression of hedgehog signaling is associated with epidermal tumor formation in vitamin D receptor null mice. J Invest Dermatol 2011; 131: 2289–2297
16. Ellison TI, Smith MK, Gilliam AC, MacDonald PN. Inactivation of the vitamin D receptor enhances susceptibility of murine skin to UV-induced tumorigenesis. J Invest Dermatol 2008; 128: 2508–2517
17. Zinser GM, Sundberg JP, Welsh J. Vitamin D(3) receptor ablation sensitizes skin to chemically induced tumorigenesis. Carcinogenesis 2002; 23: 2103–2109
18. Manson JE, Mayne ST, Clinton SK. Vitamin D and prevention of cancer—ready for prime time? (perspective). N Engl J Med 2011; 364: 1385–1387
19. Krishnan AV, Feldman D. Mechanisms of the anticancer and anti-inflammatory actions of vitamin D. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2011; 51: 311–336
20. Deeb KK, Trump DL, Johnson CS. Vitamin D signaling pathways in cancer: potential for anticancer therapeutics. Nat Rev Cancer 2007; 7: 684–700
21. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. 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: 53–58
22. 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 2003; 326: 469
23. 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 2007; 85: 1586–1591
24. Gross C, Stamey T, Hancock S, Feldman D. Treatment of early recurrent prostate cancer with 1,25-dihydroxyvitamin D3 (calcitriol). J Urol 1998; 159: 2035–2039; discussion 2039–2040
25. Rossi M, McLaughlin JK, Lagiou P, Bosetti C, Talamini R, Lipworth L, et al. Vitamin D intake and breast cancer risk: a case-control study in Italy. Ann Oncol 2009; 20: 374–378
26. Anderson LN, Cotterchio M, Vieth R, Knight JA. Vitamin D and calcium intakes and breast cancer risk in pre- and postmenopausal women. Am J Clin Nutr 2010; 91: 1699–1707
27. Tangpricha V, Spina C, Yao M, Chen TC, Wolfe MM, Holick MF. Vitamin D deficiency enhances the growth of MC-26 colon cancer xenografts in Balb/c mice. J Nutr 2005; 135: 2350–2354
28. Otani T, Iwasaki M, Sasazuki S, Inoue M, Tsugane S. Plasma vitamin D and risk of colorectal cancer: the Japan Public Health Center-Based Prospective Study. Br J Cancer 2007; 97: 446-451
29. Chung M, Lee J, Terasawa T, Lau J, Trikalinos TA. Vitamin D with or without calcium supplementation for prevention of cancer and fractures: an updated meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2011; 155: 827–838
30. Washington MN, Weigel NL. 1α,25-Dihydroxyvitamin D3 inhibits growth of VCaP prostate cancer cells despite inducing the growth-promoting TMPRSS2:ERG gene fusion. Endocrinology 2010; 151: 1409–1417
31. Helzlsouer KJ, VDPP Steering Committee. Overview of the Cohort Consortium Vitamin D Pooling Project of Rarer Cancers. Am J Epidemiol 2010; 172: 4–9