

ASPECTOS MOLECULARES DE LA ACCION ANTINEOPLASICA DE LA VITAMINA D

MOLECULAR ASPECTS OF ANTINEOPLASIC ACTION OF VITAMIN D

Luciana Paola Bohl, Ana Cecilia Liaudat, Gabriela Picotto, Nori Graciela Tolosa de Talamoni*

Resumen

Los factores ambientales, en particular los dietarios, pueden influir en el desarrollo y la prevención del cáncer. La vitamina D (colecalfiferol) ha sido por años asociada a la regulación de la homeostasis de calcio pero existen numerosos estudios epidemiológicos, bioquímicos y genéticos sobre otros efectos no clásicos de la vitamina D, como el desarrollo y la progresión de diferentes cánceres. El objetivo del presente artículo es brindar una revisión sobre los mecanismos moleculares de la acción antineoplásica de la vitamina D. Estos efectos no están completamente establecidos pero se sabe que la vitamina D induce el arresto del ciclo celular, desencadena vías apoptóticas, inhibe la angiogénesis y altera la adhesión celular. Mantener niveles adecuados de vitamina D son necesarios para una gran cantidad de procesos fisiológicos y no solamente para el mantenimiento de la homeostasis del hueso. Los estudios clínicos podrían determinar niveles de vitamina D que puedan proteger también contra el desarrollo del cáncer.

Palabras clave: cáncer, calcitriol, mecanismos moleculares, efectos antineoplásicos

Abstract

The effects of the environment, particularly dietary factors, may influence in the development and prevention of cancer. Vitamin D (colecalfiferol) has been associated for years with calcium homeostasis regulation, but many epidemiological, biochemical and genetic studies reveal non classic effects of vitamin D, such as vitamin D involvement in the progression of different types of cancer. The aim of the present article was to give a review about the molecular mechanisms of the antineoplastic action of vitamin D. These effects are still not completely established, but it is well known that vitamin D induces cellular arrest, triggers apoptotic pathways, inhibits angiogenesis and alters cellular adhesion. To maintain suitable vitamin D levels seems to be necessary for many physiological processes, and not only for bone homeostasis. Clinical studies might determine vitamin D levels that can also protect against the cancer development .

Key words: cancer, calcitriol, molecular mechanisms, antineoplastic effects

Laboratorio de Metabolismo Fosfocálcico "Dr. F. Cañas", Cátedra de Bioquímica y Biología Molecular, Ciencias Médicas, UNC.
2º Piso, Pabellón Argentina, Ciudad Universitaria.
(5000) Córdoba, Argentina. ntolosa@biomed.uncor.edu

Fecha de envío: 12-06-2008
Fecha de aceptación: 31-07-2008

INTRODUCCION

Los factores genéticos contribuyen sólo en forma minoritaria al desarrollo del cáncer, lo que sugiere que algunos podrían prevenirse por factores ambientales, principalmente los dietarios (1). Durante mucho tiempo se asoció a la vitamina D o colecalciferol únicamente con su capacidad de regular la homeostasis de calcio. Su metabolito activo, el 1,25(OH)₂D₃ o calcitriol, actúa como hormona reguladora de la homeostasis del catión. Sin embargo, desde hace muchos años, existen evidencias de efectos de la vitamina D en tejidos no clásicos, como la prevalencia de ciertos tipos de cáncer o de enfermedades autoinmunes en pacientes con deficiencias dietarias de colecalciferol (2,3). Muchas evidencias epidemiológicas y clínicas sugieren que la vitamina D tiene una acción clave en la regulación de varios mecanismos celulares involucrados en la transformación tumoral de las células. El objetivo de este artículo es brindar una revisión sobre los aspectos moleculares de la acción de la vitamina D sobre el desarrollo del cáncer.

Indicadores epidemiológicos de los efectos de la vitamina D sobre el cáncer

La vitamina D se obtiene a partir de la dieta, de los alimentos fortificados y/o suplementados, o puede ser producida en la piel a partir del 7-deshidrocolesterol por exposición a la luz solar (4). El calcitriol se sintetiza principalmente en el riñón. Se ha demostrado que existe correlación entre la prevalencia de ciertos tipos de cánceres y la exposición a la luz solar, lo que concuerda con acciones protectoras del calcitriol contra el cáncer de mama, ovario, próstata y colon (5,6). En estudios recientes, se halló que el riesgo de cáncer de mama estaba disminuido en pacientes con niveles

séricos adecuados de 25(OH)-vitamina D₃ (7,8). En otro estudio se analizaron durante un año los datos de jóvenes entre 15 y 19 años procedentes de 172 países, y hallaron que la incidencia del cáncer de ovario, ajustada para la edad, era mayor en aquellos países con menor la radiación solar (9). Sin embargo, la causalidad de la vitamina D en estas relaciones no está aún bien establecida (10). Entre las dificultades se pueden mencionar que las estimaciones de la ingesta de vitamina D son cuestionables y que el contenido real de vitamina D proveniente de los alimentos es variable.

Aspectos moleculares de los efectos de la vitamina D sobre las células tumorales

Las acciones biológicas del calcitriol están mediadas por su interacción con el receptor nuclear de vitamina D (VDR: del inglés vitamin D receptor) que actúa como factor de transcripción. El VDR tiene también la capacidad de formar un heterodímero con otro factor de transcripción, el receptor de ácido retinoico (2). Cuando el calcitriol llega al citoplasma celular, se une al VDR y recluta moléculas coactivadoras que facilitan la unión del receptor a elementos de respuesta de vitamina D (VDREs), que se encuentran en los promotores de los genes que responden al calcitriol o cerca de ellos (11). De acuerdo con el tipo de complejo formado con el promotor, el calcitriol inhibe o induce la expresión de genes (12).

La transformación de células normales a células tumorales proviene de una acumulación progresiva de alteraciones genéticas y epigenéticas de genes que controlan la división, la adhesión celular y la apoptosis. Se pueden producir varios tipos de alteraciones: cambios en la actividad de

oncogenes, pérdida de productos de genes antitumorales o fallas en los mecanismos de reparación (13). Varias evidencias experimentales sugieren que el calcitriol reduciría el riesgo de cáncer promoviendo la diferenciación e inhibiendo la angiogénesis (5). Por otro lado, el estado nutricional de vitamina D y el genotipo de VDR también serían factores importantes en la posibilidad de desarrollo tumoral (14). El complejo calcitriol-VDR regula la actividad de más de 60 genes involucrados en la estimulación de la diferenciación celular, afectándose así el ciclo celular. El calcitriol modula las vías dependientes de ciclinas mediante regulación de la expresión de ciertas proteínas (p21, p27, p53) que, a su vez, inhiben a las quinasas dependientes de ciclinas. De esta manera, el calcitriol tiene efectos protectores celulares porque bloquea la proliferación celular estimulando la diferenciación (15).

La apoptosis es una etapa normal de diferenciación final de las células, está estrictamente regulada y se produce por activación secuencial de caspasas. Estas enzimas regulan a proteínas que participan en la reparación del ADN, a componentes nucleares, a enzimas involucradas en la traducción de genes o en el ciclo celular. En el desarrollo del cáncer es frecuente la alteración de los mecanismos normales de apoptosis. En más del 50% de los tumores es posible encontrar mutaciones de p53, lo que altera la activación de caspasas, y el calcitriol afecta directamente la actividad de control de p53 (16).

La generación de especies reactivas del oxígeno (ROS) es otro de los mecanismos que mediarían los efectos antitumorales del calcitriol. En células tumorales de mama, el calcitriol induce arresto celular, diferenciación y activación de la apoptosis por modulación de la concentración intracelular del calcio o por ruptura de la

función mitocondrial (17). El calcitriol produce la liberación de citocromo c y la generación de ROS a dosis fisiológicas. En nuestro laboratorio, hemos demostrado que el calcitriol inhibe el crecimiento de las células MCF-7 en parte por depleción del glutatión intracelular, desencadenando estrés oxidativo y aumentando las actividades de las enzimas del sistema antioxidante, quizás como probable mecanismo compensatorio (18).

La pérdida del gen de la E-cadherina (Cdh1), una molécula de adhesión transmembrana que normalmente mantiene a la célula en una forma polarizada, es frecuente en las células transformadas (19). La adhesión celular normal inhibe la división celular por lo que la pérdida de la inhibición por contacto es fundamental para el desarrollo del cáncer. El calcitriol modula la expresión de Cdh1 mejorando la adhesión de las células cancerosas (13).

La familia de genes BRCA, supresores de tumores involucrados en la reparación del ADN, regula la transcripción en el núcleo y, por lo tanto, sus mutaciones pueden producir errores en la replicación del material genético. El tratamiento de células tumorales con calcitriol aumenta la expresión de estos genes, lo que se correlaciona en forma directa con la expresión de VDR (20). Además, las funciones del VDR no se limitan a la regulación de la expresión génica mediante su unión a VDREs en el ADN. El VDR es capaz de unirse a la proteína β -catenina, factor transcripcional clave en la vía de señalización intracelular Wnt. Esta vía está implicada en varias patologías, dado que cuando se altera su regulación, se produce hiperproliferación celular (21). El calcitriol incrementa la capacidad de unión del VDR al material genético, bloqueando la actividad transcripcional de β -catenina. Esto explicaría propiedades antiproliferativas

del calcitriol en varios tejidos, incluyendo el de cáncer de colon (11). Existen otros factores de transcripción regulados por el calcitriol como por ejemplo la familia C/EBPs de proteínas ligadoras "enhancers" (22).

Las metástasis son procesos que involucran la diseminación celular del tumor local y el crecimiento en órganos distantes (23). Para su desarrollo, las células tumorales utilizan las moléculas de adhesión y las integrinas para atravesar la membrana basal y llegar a la matriz extracelular, que al ser degradada, les brinda la posibilidad de llegar a otros tejidos. Las metástasis no son al azar sino que dependen de la capacidad de las células tumorales para crecer en otros órganos selectivos. Por ejemplo, el cáncer de mama desarrolla con alta frecuencia metástasis en hueso y se ha sugerido que ésta invasión involucraría la activación de los osteoclastos (24). La proteína relacionada con la hormona paratiroidea (PTHrP), algunas interleuquinas (6, 8 y 11) y RANKL (factor diferenciador de osteoclastos) son algunos de los factores producidos por los tumores que estimularían la osteólisis. En cuanto al cáncer de próstata, se ha observado que aproximadamente el 90% de los hombres que lo padecen, sufren metástasis óseas. La inducción de la actividad osteolítica estaría determinada por varios factores como el RANKL o la expresión de PTH y su receptor (25). En consecuencia, niveles adecuados de vitamina D podrían ser útiles para la protección del hueso siendo la capacidad del calcitriol para inducir la formación ósea no solo limitada a la provisión de calcio y fósforo. Además, se ha sugerido que algunos genotipos de VDR podrían utilizarse como marcadores de la posibilidad de desarrollar metástasis óseas. Se encontró correlación significativa entre

los genotipos AA (ausencia del sitio de restricción *Apa I* en ambos alelos) y TT (ausencia del sitio de restricción *Taq I* en ambos alelos) y el desarrollo de metástasis en hueso (26).

Discusión y conclusiones

Los efectos antiproliferativos de la vitamina D se han demostrado, aunque los mecanismos moleculares que subyacen a tales efectos no están totalmente esclarecidos. El calcitriol induce el arresto en el ciclo celular, desencadena vías apoptóticas, inhibe la angiogénesis y altera los procesos de adhesión celular. Se sugiere que niveles bajos de calcitriol podrían estar ligados a un aumento del riesgo de cáncer. Para verificarlo sería necesaria la planificación de nuevos estudios clínicos randomizados. Algunos estudios estiman que la ingestión de 2000 UI de vitamina D y la exposición al sol durante 15 min podrían reducir la incidencia de algunos tipos de cáncer (27). También es posible el uso de 25(OH)D₃ como agente quimio protector, debido a la existencia de la enzima 1 α -hidroxilasa en determinados tejidos epiteliales que tienen la capacidad de convertirlo *in situ* a calcitriol (28).

En conclusión, dado que el cáncer es una de las mayores causas de muerte, es necesario que la población mantenga un adecuado nivel nutricional de vitamina D no sólo para el mantenimiento de la homeostasis del hueso, sino también para la prevención de desarrollo del cáncer.

Referencias

1. Lichtenstein, P, Holm, N, Verkasalo, P, Iliadou A, Kaprio J, Koskenvuo, M, Pukkala E, Skytthe A, and Hemminki, K: Environmental and heritable factors in the causation of cancer – analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark and Finland. N England J Med; 2000, 343: 78-85.

2. Lin, R, White, JH: The pleiotropic actions of vitamin D. *Bio Essays*; 2003, 26: 21-28.
3. Bickle, D: Nonclassic actions of vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab*; 2009, 94: 26-34.
4. De Luca, HF: Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr*; 2004, 74: 494-500.
5. Ali, MM, Vaidya, V: Vitamin D and cancer. *J Cancer Res Ther*; 2007, 3: 225-230.
6. Feskanich, D, Ma, J, Fuchs, CS, Kirkner, GJ, Hankinson, SE, Hollis, BW, Giovannucci, EL: Plasma vitamin D metabolites and risk of colorectal cancer in women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*; 2004, 13: 1502-1508.
7. Abbas, S, Chang-Claude, J, Linseisen, J: Plasma 25-hydroxyvitamin D and premenopausal breast cancer risk in a German case-control study. *Int J Cancer*; 2009, 124: 250-255.
8. Blackmore, KM, Lesosky, M, Barnett, H, Raboud, JM, Vieth, R, Knight, JA: Vitamin D from dietary intake and sunlight exposure and the risk of hormone-receptor-defined breast cancer. *Am J Epidemiol*; 2008, 168: 915-924.
9. Garland, CF, Mohr, SB, Gorham, ED, Grant, WB, Garland, FC: Role of ultraviolet B irradiance and vitamin D in prevention of ovarian cancer. *Am J Prev Med*; 2006, 31: 512-514.
10. Bouillon, R, Eelen, G, Verlinden, L, Mathieu, C, Carmeliet, G, Verstuyf, A: Vitamin D and cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol*; 2006, 102: 156-162.
11. Bikle, D: What is new in vitamin D: 2006-2007. *Curr Opin Rheumatol*; 2007, 19: 383-388.
12. Demay, MB: Mechanisms of vitamin D receptor action. *Ann NY Acad Sci*; 2006, 1068: 204-213.
13. Ingraham, BA, Bragdon, B, Nohe, A: Molecular basis of the potential of vitamin D to prevent cancer. *Curr Med Res Opin*; 2008, 24: 139-149.
14. Welsh, J: Targets of vitamin D receptor signaling in the mammary gland. *J Bone Min Res*; 2007, 22: 86-89.
15. Johnson, CS, Muindi, JR, Hershberger, PA, Trump, DL: The antitumor efficacy of calcitriol: preclinical studies. *Anticancer Res*; 2006, 26: 2543-2549.
16. Maruyama, R, Aoki, F, Toyota, M, Sasaki, Y, Akashi, H, Mita, H, Suzuki, H, Akino, K, Ohe-Toyota, M, Maruyama, Y, Tatsumi, H, Imai, K, Shinomura, Y, Tokino T: Comparative genome analysis identifies the vitamin D receptor gene as a direct target of p53-mediated transcriptional activation. *Cancer Res*; 2006, 66: 4574-4583.
17. Welsh, J: Vitamin D and breast cancer: insights from animal models. *American Journal of Clinical Nutrition*; 2004, 80: 1721S-1724S.
18. Marchionatti, AM, Picotto, G, Narváez, CJ, Welsh, J, Tolosa de Talamoni, N: Antiproliferative action of menadione and 1,25(OH)₂D₃ on breast cancer cells. *J Steroid Mol Biol*; 2009, 113: 227-232.
19. Palmer, HG, Gonzalez-Sancho, JM, Espada, J, Berciano, MT, Puig, I, Baulida, J, Quintanilla, M, Cano, A, de Herreros, AG, Lafarga, M, Muñoz, A.: Vitamin D(3) promotes the differentiation of colon carcinoma cells by the induction of E-cadherin and the inhibition of beta-catenin signaling. *J Cell Biol*; 2001, 154: 369-387.
20. Campbell, MJ, Gombart, AF, Kwok, SH, Park, S, Koeffler, HP: The antiproliferative effects of 1,α-25(OH)₂D₃ on breast and cancer cells are associated with induction of BCRA1 gene expression. *Oncogene*; 2000, 19: 5091-5097.
21. Shah, S, Islam, MN, Dakshanumurthy, S, Rizvi, I, Rao, M, Herrell, R, Zinser, G, Valrance, M, Aranda, A, Moras, D, Norman, A, Welsh, J, Byers, S,W: The molecular basis of vitamin D receptor and beta-catenin cross regulation. *Mol Cell*; 2006, 281: 39114-39120.

22. Dhawan, P, Wieder, R, Christakos, S: CCAAT enhancer-binding protein alpha is a molecular target for 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in MCF-7 breast cancer cells. *J Biol Chem*; 2009, 284: 3086-3095.
23. Yin, J, Pollock, C, Tracy, K, Chock, M, Martin, P, Oberst, M, Kelly, K: Activation of the RalGEF/Rak pathway promotes prostate cancer metastasis to bone. *Mol Cell Biol*; 2007, 27: 7538-7550.
24. Freake, HC, Abeyasekera, G, Iwasaki, J, Marcocci, C, MacIntyre, I, McClelland, RA, Skilton, RA, Easton, DF, Coombes, RC. Measurement of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptors in breast cancer and their relationship to biochemical and clinical indices. *Cancer Res*; 1984, 44: 1677-1681.
25. Schwartz, G: Prostate cancer, serum parathyroid hormone, and the progression of skeletal metastases. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*; 2008, 17: 478-483.
26. Schöndorf, T, Eisberg, C, Wassmer, G, Warm, M, Becker, M, Rein, DT, Göhring, UJ: Association of the vitamin D receptor genotype with bone metastases in breast cancer patients. *Oncology*; 2003, 64: 154-159.
27. Garland, CF, Gorham, ED, Mohr, SB, Grant, WB, Giovannucci, EL, Lipkin, M, Newmark, H, Holick, MF, Garland, FC.: Vitamin D and prevention of breast cancer: pooled analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol*; 2007, 103: 708-711.
28. Murillo, G, Matusiak, D, Benya, RV, Mehta, RG: Chemopreventive efficacy of 25-hydroxyvitamin D₃ in colon cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol*;