

Tytuł: Aktywne metabolity i analogi witamin D – aktualne wskazania i potencjalne terapie. /
Active metabolites and analogs of vitamin D – current indications and future therapies

Słowa kluczowe: aktywność przeciwnowotworowa łuszczyca tacalcitol paricalcitol metabolity i analogi witaminy D3 krzywica cholecalciferol calcitriol calcipotriol calcifediol alfacalcidol witamina D3

Keywords: vitamin D3 n cholecalciferol n calcifediol n alfacalcidol n calcitriol n tacalcitol n calcipotriol n

Autorzy:

Andrzej Kutner - Instytut Farmaceutyczny, Warszawa

Teresa Paszkowska-Reymer - Instytut Farmaceutyczny, Warszawa

Joanna Wietrzyk - Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej Polskiej Akademii Nauk, Wrocław

Streszczenie:

Witamina D3 oraz jej aktywne metabolity i syntetyczne analogi są tradycyjnie stosowane u dzieci i u dorosłych w postaci preparatów doustnych w celu regulowania homeostazy wapniowo-fosforanowej w organizmie. Witamina D3, wytwarzana w skórze z prekursora steroidowego, jest typowym prohormonem nieaktywnym biologicznie. W organizmie ulega dwustopniowej enzymatycznej hydroksylacji w wątrobie i w nerkach do utworzenia głównej aktywnej formy hormonalnej. Procesy aktywacji witaminy D3 ulegają często zakłóceniu w stanach uszkodzenia lub niedoczynności tych organów i przy długotrwałych dializach i stąd konieczna jest suplementacja odpowiednim preparatem witaminy D3 lub jej formy aktywnej. Witamina D3 jako hormon seko-steroidowy wykazuje również działanie hamujące nadmierną proliferację wielu typów komórek nowotworowych oraz epidermalnych keratynocytów, stymuluje różnicowanie komórek nowotworowych, wykazuje działanie proapoptotyczne i antyangiogenne. Niektóre dihydroksylowane pochodne witaminy D3 są stosowane w leczeniu szeregu schorzeń dermatologicznych. Badania epidemiologiczne wykonane na dużych populacjach wskazują na ścisłą korelację pomiędzy długotrwałym niedoborem witaminy D3 i zaburzeniami metabolicznymi, ale również korelację z podwyższoną zachorowalnością na choroby nowotworowe. Hormon witaminy D3 oraz jego niektóre syntetyczne analogi wzmagają skuteczność przeciwnowotworową cytostatyków w modelach nowotworów piersi, prostaty, jelita grubego in vivo oraz w badaniach klinicznych i mogą znaleźć zastosowanie w chemioterapii i chemoprewencji nowotworów.

Abstract:

Vitamin D3 and its metabolites as well as synthetic analog have been used for a long time in pediatric and adult patients for regulation of calcium and phosphate homeostasis. Vitamin D3,

photosynthesized in the skin from steroid precursor, is a typical pro-hormone which is biologically inactive. The pro-hormone is hydroxylated in a two-step enzymatic procedure, in the liver and in the kidney, to form the most active hormonal form of vitamin D₃. These physiological processes might be disrupted in a number of pathological states and during extensive dialyses thus creating a need for the supplementation with vitamin D₃ or its metabolite. Vitamin D₃ as a secosteroid nuclear hormone also inhibits the excessive proliferation of a number of cancer cells and proliferation of epidermal keratinocytes, stimulates the differentiation of cancer cells and shows pro-apoptotic and anti-angiogenic function. Some dihydroxylated derivatives of vitamin D₃ are used in the therapy of a number of dermatological disorders. Epidemiological trials on large populations revealed a strict correlation between prolonged vitamin D₃ deficiency not only with some metabolic disorders but also with the increased risk of cancer. Vitamin D₃ hormone and some synthetic analogs increase the efficacy of cytostatics in the anti-cancer treatment of breast, prostate and colorectal cancers in animal models and in clinical trials and therefore might be applied in chemotherapy and chemoprevention of cancer.