

اثرات پلیوتروپیک ویتامین D بر سلامت و بیماری

محمد فریدونی^۱، محمدصادق نقی زاده^۲، افشین درخشانی^۳، مریم موسوی^{۴*}

۱. دانشیار مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران
۲. کارشناس ارشد ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران
۳. کارشناس ارشد ایمونولوژی، مرکز تحقیقات ایمونولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
۴. دانشجوی دکتری تخصصی پزشکی مولکولی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران

چکیده

ویتامین D ویتامین محلول در چربی است که نقش آن در هموستاز کلسیم و فسفات از سال‌ها قبل به خوبی شناخته شده؛ اما تحقیقات متعدد در سال‌های اخیر نشان داده است که این ویتامین در فرایندهای متنوع و متعدد دیگری دخالت دارد؛ از جمله نقش آن در سیستم ایمنی و بیماری‌های مربوط به آن. در این مقاله، جدیدترین یافته‌ها درباره نقش ویتامین D در سیستم ایمنی و تعدادی از بیماری‌های مرتبط با سیستم ایمنی بررسی شد. بررسی مقالات نشان داد ویتامین D و گیرنده آن نقش مهمی در عملکرد سیستم ایمنی بدن دارند. به نظر می‌رسد غربالگری سطح این ویتامین در جامعه می‌تواند نه تنها در پیشگیری از بروز برخی بیماری‌ها و سرطان‌ها، بلکه در کاهش شدت بیماری و پاسخ بهتر به درمان‌های رایج نقش مفیدی داشته باشد.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۰۵/۲۵
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۷/۰۸/۱۸

کلیدواژه‌ها:

ویتامین D، خودایمنی، ایمنی اکتسابی، ایمنی ذاتی، کلی کلسیفرول.

۱. ویتامین D چیست؟

ویتامین D جزو ترکیبات استروئیدی محلول در چربی است که در شکل فعال خود تأثیرات چندگانه‌ای در بدن دارد [۱]. دو شکل عمده این پروهورمون، کلی کلسیفرول (ویتامین D₃) با منشأ جانوری) و ارگوکلسیفرول (ویتامین D₂ با منشأ گیاهی) است که به نظر می‌رسد متابولیت‌های ویتامین D₃ از لحاظ بیولوژیکی فعال‌تر از فرم D₂ باشد [۲]. منبع مهم دریافت ویتامین D برای انسان قرار گرفتن پوست در معرض اشعه ماورای بنفش نوع B (UV-B) (طول موج ۲۸۰ نانومتر تا ۳۱۵ نانومتر) ناشی از نور خورشید است. اشعه UV-B، ۷ دی‌هیدروکلسترول موجود در پوست را به پیش‌ساز ویتامین D₃ فوتولیز کرده، سپس به کلی کلسیفرول ایزومریزه می‌کند. به علاوه

کلی کلسیفرول و ارگوکلسیفرول در برخی غذاها از جمله ماهی، تخم‌مرغ و شیر موجود است که البته به دلیل مقدار کم آن، غنی‌سازی فرآورده‌های گوناگون غذایی مانند شیر، غلات و کره گیاهی با ویتامین D انجام می‌شود. ویتامین D خودش فعال نیست و شکل فعال این ویتامین کلسیتریول است. میزان مصرف پیشنهادی این ویتامین طبق دستورالعمل پزشکی مؤسسه پزشکی IOM^۱ در سال ۲۰۱۱، روزانه ۱۵ میکروگرم (۶۰۰ IU) در بزرگسالان ۱ تا ۷۰ سال و ۲۰ میکروگرم (۸۰۰ IU) در افراد بالای ۷۱ سال است. حد بالای مصرف این ویتامین برای کودکان بین ۳ تا ۱۰ سال، ۲۵ میکروگرم در روز و برای نوجوانان ۱۱-۱۷ سال، ۵۰ میکروگرم در روز و همچنین برای مادران باردار ۱۰۰ میکروگرم در روز در گروه با بیشترین دوز گزارش

I. institute of medicine

* نویسنده مسئول: مریم موسوی

نشانی: گروه پزشکی و مولکولی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران

دورنگار:

تلفن: ۰۹۱۷۸۷۰۱۱۲۶

رایانه: maryam_moossavi@yahoo.com

شناسه ORCID: 0000-0002-6891-535X

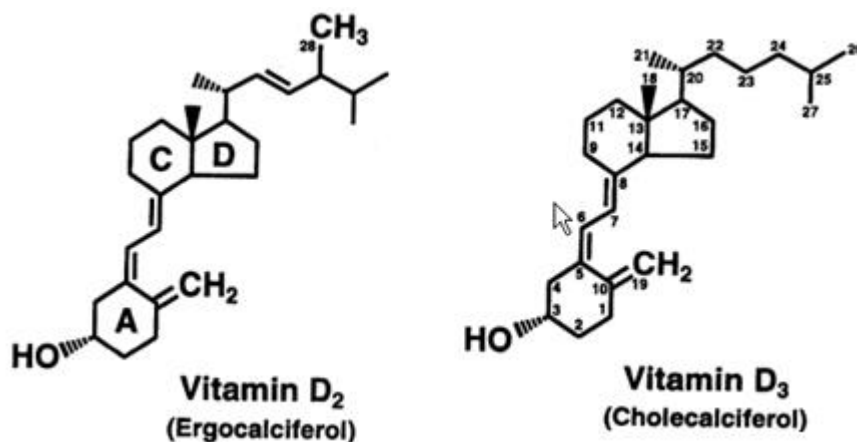
شناسه ORCID نویسنده اول: 0000-0002-2576-9452

مجله علمی - پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، دوره ۲۶، شماره ۵، آذر و دی ۱۳۹۸، ص ۶۴۱-۶۵۰

آدرس سایت: http://jsums.medsab.ac.ir رایانه: journal@medsab.ac.ir

شاپای چاپی: ۱۶۰۶-۷۴۸۷

شده است [۵-۳].



شکل ۱. ساختار شیمیایی ارگوکلسیفرول و کلی کلسیفرول

این متابولیت در کلیه و دیگر بافتها توسط آنزیم α -۱ هیدروکسیلاز (CYP27B1) بیشتر هیدروکسیله می‌شود تا شکل فعال ویتامین D یعنی ۲۵ و ۱ دی‌هیدروکسی ویتامین D ($1,25(OH)_2D$) را ایجاد کند. $1,25(OH)_2D$ نیمه عمر کمی در سرم دارد و به‌عنوان بخشی از سیستم اندوکراین و تنظیم‌کننده میزان کلسیم سرم، به‌طور دقیق کنترل می‌شود. از این رو متابولیت اصلی ویتامین D در بدن، شکل $25(OH)D$ است و ملاک ارزیابی‌های آزمایشگاهی سطح ویتامین D بدن و کمبود آن، همین فرم است [۹]. متابولیت‌های ویتامین D که به خون منتقل می‌شوند، به میزان بیشتری به پروتئین اتصالی ویتامین (VDBP) و به میزان کمتری به آلبومین متصل می‌شوند. $1,25(OH)_2D$ آزاد به‌صورت فعال و غیرفعال به سلول منتقل می‌شود تا بعد از اتصال به رسپتور ویتامین (VDBP)، عملکرد بیولوژیکی خود را با نظارت بر سیستم ایمنی بدن، تکثیر سلولی، تمایز سلولی و تحریک آپوپتوز ایفا کند [۱۰-۱۱].

۴. اثر ویتامین D بر عملکرد سیستم ایمنی

اگرچه اکثر $1,25(OH)_2D$ از طریق هیدروکسیلاسیون در کلیه تولید می‌شود، تبدیل آن به شکل فعال درون سلول‌های سیستم ایمنی به‌خصوص کراتینوسیت‌ها، سلول‌های ارائه‌دهنده آنتی‌ژن (APC) و ماکروفاژها نیز رخ می‌دهد [۱۲] و منجر به تولید موضعی $1,25(OH)_2D$ می‌شود که علاوه بر عملکرد اتوکراینی، کارکرد پاراکراینی نیز دارد. اکثر سلول‌های سیستم ایمنی حاوی رسپتور ویتامین (VDR) هستند و مشخص شده است که $1,25(OH)_2D$ ابعاد مختلف سیستم ایمنی، شامل ایمنی ذاتی و اکتسابی، را تحت تأثیر قرار می‌دهد و به‌طور کلی در جلوگیری

۲. نقش ویتامین D

مهم‌ترین نقش ویتامین D در هموستاز کلسیم است که اولین بار در انقلاب صنعتی با کاهش نور خورشید و بیشتر شدن نرمی استخوان و پوکی استخوان شناخته شد. شکل فعال ویتامین D در ارتباط با هورمون پاراتیروئید، میزان کلسیم سرم را از طریق فعالیت بر روی استخوان، جذب کلسیم روده‌ای و دفع کلسیم کلیوی ثابت نگه می‌دارد [۱]. با کشف گیرنده ویتامین D در اکثر بافت‌ها و سلول‌ها، سؤالاتی درخصوص نقش این ویتامین در فرایندهای مختلف از قبیل تعدیل سیستم ایمنی، تنظیم تولید انسولین، تکامل و عملکرد مغز و خاصیت ضدسرطانی آن ایجاد شده است [۶].

ویتامین D تکثیر و تمایز سلولی را تنظیم می‌کند و نقش مهمی در پاسخ ایمنی و سیستم‌های عصبی دارد. براساس تحقیقات، غلظت سرمی بالای ویتامین D در برابر بیماری‌های قلبی - عروقی (CVD)، دیابت و سرطان روده بزرگ از بدن محافظت می‌کند [۷].

اثرات خارج اسکلتی $1,25(OH)_2D$ شامل سم‌زدایی زانو بیوتیک، کاهش استرس اکسیداتیو، عملکرد حفاظت نوروئی، دفاع ضد میکروبی، تنظیم سیستم ایمنی، اقدامات ضدالتهای/ ضدسرطان و مزایای قلبی - عروقی است [۸].

۳. مسیر متابولیسی ویتامین D

کلی کلسیفرول و ارگوکلسیفرول بعد از ورود به بدن، هر دو در کبد هیدروکسیله شده، توسط آنزیم‌های CYP2R1 و CYP27A1 کاتالیز می‌شوند و به ۲۵ هیدروکسی ویتامین D یا همان شکل اصلی ویتامین D در گردش تبدیل می‌گردند. سپس

آزمایشگاهی اخیر نشان داده است که $1,25(OH)_2D$ به طور فزاینده‌ای منجر به تغییر در فنوتیپ جمعیت سلول T و گرایش به فنوتیپ Th2 می‌شود که پاسخ‌های خودایمنی Th1 را سرکوب می‌کند و به نوعی در راستای کاهش پاسخ‌های التهابی عمل می‌کند [۲۵]. در همین راستا، پژوهش‌های دیگر نیز نشان دادند که سلول‌های تنظیمی T که واکنش‌های ایمنی را سرکوب می‌کنند، در حضور $1,25(OH)_2D$ افزایش می‌یابند [۲۶]. به علاوه با حضور $1,25(OH)_2D$ ، تولید سایتوکین التهابی اینترفرون γ کاهش می‌یابد و سایتوکین ضدالتهابی IL4، IL5 و IL10 افزایش پیدا می‌کند [۲۷-۲۸]. همه این موارد در کنار هم نشان‌دهنده تأثیر ویتامین D در کاهش عرضه آنتی‌ژن‌ها و مولکول‌های کمک‌محرك، کاهش سایتوکین‌های التهابی، مهار فعال شدن سلول‌های T helper 1 و افزایش سلول‌های Treg و نیز تغییر به سمت پاسخ‌های Th2 است.

فرم فعال ویتامین D، $1,25(OH)_2D$ ، ایمنی هومورال را نیز تحت تأثیر قرار می‌دهد. در سلول‌های B، اثرات مهاری کلسیتریول مانند مهار تمایز، تکثیر، کاهش تولید ایمونوگلوبولین و شروع روند آپوپتوز در ابتدا به طور غیرمستقیم با واسطه سلول T helper میانجیگری می‌شود [۲۹]. در بررسی‌های آزمایشگاهی، با قرار دادن سلول‌های B در معرض $1,25(OH)_2D$ بیان VDR بر روی غشای سلول B افزایش می‌یابد. $1,25(OH)_2D$ مانع تکثیر سلول‌های B می‌شود که این کار با افزایش آنزیم نقاط واریسی چرخه سلولی p27 و القای آپوپتوز در سلول‌های B فعال صورت می‌گیرد [۳۰-۳۱]. اکثر فعالیت $1,25(OH)_2D$ بر روی سلول B فعال شده از طریق ممانعت از تمایز بیشتر به سلول‌های پلاسماسل مولد آنتی‌بادی است و بنابراین باعث کاهش تولید آنتی‌بادی‌ها می‌شود [۳۲]. در ادامه نقش ویتامین D در برخی از مهم‌ترین اختلالات مرتبط با سیستم ایمنی مورد بررسی قرار می‌گیرد.

۵. ویتامین D و بیماری آلرژیک

ویتامین D دارای اثرات شناخته شده در تکامل ریه و سیستم ایمنی بدن است که امکان دارد در پیشرفت، شدت و طول دوره بیماری‌های آلرژیک مانند حساسیت فصلی، آسم، اگزما و آلرژی غذایی مؤثر باشد. کمبود این ویتامین در سراسر جهان شایع است و احتمالاً یک عامل کمک‌کننده است در افزایش ابتلا به آسم و بیماری‌های آلرژیک که طی ۵۰ تا ۶۰ سال اخیر رخ داده است [۳۳]. علاوه بر زمینه ژنتیکی در بروز بیماری‌های آلرژیک، عوامل محیطی و کمبود ویتامین D نیز ممکن است در ایجاد و پیشرفت آلرژی اثر داشته باشد؛ بنابراین درمان با ویتامین D در پیشگیری یا بهبود بیماری‌های آلرژیک مؤثر خواهد بود. این

از التهاب، مهار تکثیر، افزایش پاسخ‌های سیستم ایمنی ذاتی و جلوگیری از پاسخ ایمنی هومورال و سلولی نقش دارد.

۴.۱ نقش ویتامین D در ایمنی ذاتی

شواهد اولیه که ویتامین D را محرک مهمی جهت عملکرد ایمنی ذاتی می‌داند، از گزارش‌هایی در ارتباط با درمان سل با روغن کبد ماهی به دست آمده است [۱۳]. شکل فعال ویتامین D در محیط آزمایشگاه و نیز بدن انسان باعث افزایش تمایز ماکروفاژهای پیشرو و افزایش کموتاکسی آن‌ها می‌شود [۱۴]. افزون بر این، تحریک مکانیسم‌های انفجاری تنفسی در لیزوزوم‌ها باعث تسهیل انهدام پاتوژن‌ها و نیز افزایش تولید پتیدهای آنتی‌میکروبیال از جمله دیفنسین‌ها می‌شود که به غشای سلول‌های باکتریایی حمله می‌کنند [۱۵]. به علاوه $1,25(OH)_2D$ ، تولید کنترل‌نشده سایتوکین‌های پیش‌التهابی و کموکاین‌ها و همچنین بیان toll-like رسپتور بر روی غشای سلولی را کنترل می‌کند و از این طریق در کاهش التهاب مؤثر است [۱۶-۱۷].

۴.۲ اثر ویتامین D در ایمنی اکتسابی

اثر ویتامین D بر سلول‌های ایمنی اکتسابی انسانی وابسته به بیان VDR هسته‌ای و همچنین آنزیم‌های فعال‌سازی ویتامین D در هر دو سلول T و B ایمنی سلولی است [۱۸]. به طور مشخص، بیان VDR توسط این سلول‌ها در شرایط استراحت بسیار کم است؛ اما با فعال شدن و تکثیر سلول‌های T و B بیان آن به شکل چشمگیری افزایش می‌یابد و تنظیم بیش از ۵۰۰ ژن پاسخ‌دهنده به ویتامین D را که بر تمایز و تکثیر این سلول‌ها تأثیر می‌گذارد، کنترل می‌کند [۱۹-۲۰]. ایمنی سلولی دربرگیرنده اثرات پیچیده متقابل بین سلول‌های ارائه‌دهنده آنتی‌ژن (APC) و سلول T Helper است. طبق بررسی‌های آزمایشگاهی، لنفوسیت‌های T Helper هدف خاص فرم فعال ویتامین D، $1,25(OH)_2D$ ، جهت مهار پاسخ‌های التهابی در سیستم ایمنی هستند [۲۱]. افزایش $1,25(OH)_2D$ از بلوغ سلول‌های ارائه‌دهنده آنتی‌ژن در محیط کشت سلول انسانی جلوگیری می‌کند و عرضه آنتی‌ژن به سلول‌های T را کاهش می‌دهد و به نوعی مانع شروع پاسخ ایمنی مؤثر می‌شود [۲۲]. تیمار کردن مونسیت‌های انسانی با $1,25(OH)_2D$ منجر به کاهش بیان مولکول‌های کمک‌محرك در سطح سلول‌های ارائه‌دهنده آنتی‌ژن می‌شود که خود مانع از فعال شدن کامل سلول T می‌گردد [۲۳]. نقش $1,25(OH)_2D$ در مسیر سلول T پیچیده‌تر از آن است که ابتدا تصور می‌شد. کارهای اولیه نشان داد که $1,25(OH)_2D$ از تکثیر سلول‌های T از طریق توقف چرخه سلولی جلوگیری می‌کند [۲۴]. ولی بررسی‌های

فاکتورهای رشد، اکسید نیترژن و متالوپروتئینازها، نشان داده‌اند [۴۴]. در مدل‌های حیوانی آرتریت روماتوئید، دیابت نوع ۱، مالتیپل اسکلروزیس و لوپوس اریتماتوز سیستمیک که بیماری‌هایی با واسطه سیستم Th1 تلقی می‌شوند، ویتامین D قادر به پیشگیری از پیشرفت این بیماری‌هاست [۴۵]. آگونیست‌های ویتامین D در حال حاضر برای درمان پسروریازیس به کار می‌رود که خود به‌عنوان یک بیماری اتوایمیون با واسطه Th1 مورد توجه قرار گرفته است [۴۶]. مکمل‌های غذایی حاوی ویتامین D به میزان چشمگیری خطر ابتلا به دیابت نوع ۱ را کاهش می‌دهد [۴۷]. از این رو ویتامین D و آنالوگ‌های آن نه تنها از پیشرفت بیماری‌های خودایمیون جلوگیری می‌کنند، بلکه می‌توانند در درمان آن‌ها نیز به کار روند [۴۸].

۷. نقش ویتامین D در ایمنی علیه عفونت‌ها و پاسخ به واکنش‌ها

کمبود این ویتامین با افزایش میزان ابتلا به عفونت ارتباط دارد [۴۸]. همان‌طور که پیش از این ذکر شد، ویتامین D با القای تولید پپتیدهای ضد میکروبی - به‌خصوص کاتلیسیدین - نقش مهمی در ایمنی ذاتی بدن انسان ایفا می‌کند؛ از این رو تصور می‌شود که این ویتامین می‌تواند نقش مهمی در پیشگیری و درمان احتمالی شرایط عفونی داشته باشد. بررسی‌های بیشتر نشان داده است که کاتلیسیدین انسانی به‌عنوان مدیاتور ویتامین D₃ عمل می‌کند و سبب القای اتوفاژی می‌شود [۴۹-۵۰]. در مورد واکنش‌های سیستمی، اثر بالقوه ویتامین D در پاسخ واکنش از طریق واکنش با APCها، به‌خصوص قوی‌ترین واکنش‌ها در DCs، گزارش شده است [۵۱]. دندرتیک سل‌ها نه تنها بر فعال‌سازی TLRها از طریق آنتی‌ژن واکنش (با ادجوانت یا بدون ادجوانت) عمل می‌کنند، بلکه با افزایش بیان CYP27B1 باعث القای تکثیر سلول T و تولید سیتوکین نیز می‌شوند که در این حالت، باعث مهار سیتوکین‌های شبه Th1، (IL-2 و IFN- γ) و افزایش سیتوکین‌های شبه Th2 (IL4، IL5، IL10 و IL13) می‌شوند و در تولید ترشح سیتوکین (IL17) Th17 و در نهایت از طریق اثر غیرمستقیم بر هومئوستاز سلول B، تکثیر و تولید ایمونوگلوبولین نقش دارند [۴۹]. بنابراین هرچند به‌نظر می‌رسد ویتامین D فعال به‌طور مستقیم عملکردهای سلول B را خنثی می‌کند، به‌طور متناقض مؤثر بودن واکنش را از طریق اثرات آن بر ایمنی ذاتی تحریک می‌کند [۵۲]. در مدل‌های حیوانی مشاهده شده است که ویتامین D تولیدشده به‌صورت موضعی منجر به مهاجرت DCها از محل واکنش‌ها به ارگان‌های لنفوئیدی

ویتامین به‌طور بالقوه شدت آسم و آلرژی را از طریق مکانیسم‌های مختلف، از جمله تأثیر در سلول‌های ایمنی، بهبود عفونت‌های مستعدکننده و پیشگیری از آن [۳۴-۳۵]، کاهش پاسخ التهابی، بهبود عملکرد ریه [۳۶]، تأثیر در عملکرد عضلات صاف مجاری تنفسی [۳۵] و تغییر مقاومت به استروئید (با تولید IL-10 و تغییر القای گیرنده گلوکوکورتیکوئیدی با کاهش بیان رسپتورهای آن)، تحت تأثیر قرار می‌دهد [۳۷].

ویتامین D دارای اثرات تعدیل سیستم ایمنی بر مسیرهای التهابی ناشی از آلرژن است [۳۵] که از طریق VDR بیان شده در انواع سلول‌های ایمنی بدن، از جمله سلول‌های B، سلول‌های T، سلول‌های دندرتیک و ماکروفاژها [۳۸-۳۹]، عمل می‌کند. بسیاری از این سلول‌ها، مانند ماکروفاژهای فعال شده و سلول‌های دندرتیک، قادر به تولید ویتامین D بیولوژیکی فعال از 25OHD در گردش هستند. بیان خارج رودهای CP27B سلول‌های ایمنی را قادر می‌سازد تا به‌سرعت سطح موضعی ویتامین D را افزایش دهد [۳۸]. این ویتامین دارای اثرات ضدتکثیری قوی بر سلول‌های CD4 + T و همچنین مهار عملکرد لنفوسیت T هم به‌طور مستقیم و هم از طریق اثر بر سلول‌های ارائه‌دهنده آنتی‌ژن (APC) است.

علاوه بر مهار سیتوکین‌های پیش‌التهابی مرتبط با Th1، ویتامین D در سلول‌های Th17 در جهت مهار تولید IL-17 عمل می‌کند [۳۹]. افزون بر این، راش - فن و همکاران [۴۰] نشان دادند که ویتامین D تولید سیتوکین را در سلول‌های تک‌سلولی خون محیطی انسان و کلون‌های سلولی T Helper مختص آلرژن را تعدیل می‌کند [۴۰]. مکمل‌های کلی‌کلسیفرول ویتامین D نیز سبب افزایش میزان سلول‌های T تنظیمی در افراد ظاهراً سالمی که کمبود ویتامین D دارند، شده است که پس از ۴ هفته آن را نشان می‌دهند [۴۱]. در مجموع به‌نظر می‌رسد این ویتامین از روش‌های مختلف و به‌ویژه با تأثیر در ریه و کاهش فعالیت سلول‌های پاسخ‌دهنده به آلرژن‌ها در کاهش شدت آلرژی می‌تواند نقش داشته باشد.

۶. ویتامین D و بیماری‌های خودایمنی

پژوهش‌های گوناگون همراهی برخی از بیماری‌های خودایمنی، مانند دیابت وابسته به انسولین، مالتیپل اسکلروزیس، آرتریت روماتوئید، لوپوس اریتماتوز سیستمیک و بیماری التهاب روده^۱ را با کمبود ویتامین D نشان داده‌اند [۴۲-۴۳]. اکثر این تحقیقات از مدل‌های تجربی حیوانی بیماری‌ها استفاده کرده و اثرات مفید مکمل‌های ویتامین D را در تعدیل مؤلفه‌های سیستم ایمنی مؤثر در التهاب، از جمله بیان سیتوکین‌ها،

۸. نقش ویتامین D در مسیرهای سلولی، آپوپتوز و ممانعت از تکثیر و بروز سرطان

۸.۱. کلسیتریول و اثرات ضد تکثیری

شاید شناخته شده ترین اثر ضدنوپلازی کلسیتریول توانایی آن برای مهار تکثیر سلولی باشد. کالستون و همکاران [۶۱] در یکی از نخستین مشاهدات عملکرد کلسیتریول بر سلول‌های توموری نشان دادند انکوباسیون ملانوم بدخیم در حضور کلسیتریول مانع تکثیر سلول‌ها می‌شود. در واقع پیشرفت چرخه سلولی مستقیماً با همکاری سایکلین‌ها و کینازهای وابسته به سایکلین (CDK) تنظیم می‌شود. فعالیت کاتالیتیکی CDKها توسط مهارکننده کینازهای وابسته به سایکلین، مانند اعضای خانواده Cip/Kip که همچنین به‌عنوان ژن‌های سرکوب‌کننده تومور شناخته می‌شوند، کنترل می‌شود. در میان اعضای این خانواده p21 و p27 در توقف چرخه سلولی G0/G1 دخالت دارند. در این راستا، افزایش بیان p21 و p27 و کاهش بیان قابل توجه سایکلین‌ها و CDKها پس از تیمار با کلسیتریول در سلول‌های سرطانی پانکراس گزارش شد [۶۲]. از سوی دیگر کلسیتریول همچنین سبب القای ژن‌های سرکوب‌کننده تومور می‌گردد که از آن جمله می‌توان BRCA1، p53 و p73 را نام برد [۶۳-۶۵].

۸.۲. کلسیتریول و آپوپتوز

فرایند آپوپتوز به‌لحاظ ژنتیکی، مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده ژنتیکی است. کلسیتریول قادر است مدیاتورهای آپوپتوز را به‌وسیله مکانیسم‌های مختلفی که باعث از بین بردن سلول‌های بدخیم می‌شود، تعدیل کند. در واقع کلسیتریول موجب تحریک پروتئین‌های ضد آپوپتوز Bcl-2 و Bcl-XL می‌شود؛ در حالی که پروتئین پروپوتوتیک Bax، Bak و Bad را در سلول‌های سرطانی مختلف تحریک می‌کند [۶۶]. علاوه بر این، کلسیتریول به‌تهدایی یا با داروهای شیمی‌درمانی استاندارد مانند gemcitabine، عامل مورد استفاده برای درمان سرطان پانکراس، باعث فعال شدن کاسپازها می‌شود [۶۷].

۸.۳. کلسیتریول و آنژیوژنز

در مواقع سرطان، آنژیوژنز یکی از نشانه‌های نامطلوب در سرطان برای پیش‌آگهی بد، گسترش سریع تومور و متاستاز است. شواهد زیادی وجود دارد که نشان می‌دهد کلسیتریول، آنژیوژنز را در شرایط *in vitro* و *in vivo* مهار می‌کند. برای مثال کلسیتریول رشد سلول‌های اندوتلیال مشتق از تومور (TDEC) را مهار می‌کند [۶۸]؛ در حالی که در یک مدل پیش‌بالینی از موش‌های ناک اوت‌شده ژن VDR، سطح HIF-1 α ، VEGF، آنژیوپروپوئیتین ۱ و فاکتور رشد مشتق از پلاکت در مقایسه با

غیرزهکشی می‌شود؛ جایی که آن‌ها می‌توانند سلول‌های T و B اختصاصی آنتی‌ژن را تحریک کنند تا پاسخ قوی و پایدار آنتی‌بادی به واکنش‌های دیفتری بدهد [۵۳]. تجویز همراه ویتامین D فعال به‌لحاظ بیولوژیکی با واکنش آنفولانزای سه‌گانه در موش‌ها، پاسخ آنتی‌بادی ویژه اختصاصی مخاطی و سیستمیک را افزایش می‌دهد و پس از آن توانایی حیوانات در جهت خنثی‌سازی ویروس آنفولانزای زنده تزریق شده در بینی را اضافه می‌کند [۵۱]. بررسی‌های دیگر نیز در مدل‌های حیوانی و سلول‌های انسانی *ex vivo*، نقش کمبود ویتامین D و مکمل آن در پاسخ ایمنی به واکنش (مثلاً واکنش‌های هیپاتیت B، سرخچه، واکنش BCG) را مشخص کرده است [۵۴-۵۷]. در این راستا ویتامین D ممکن است نقش تعدیل سیستم ایمنی را بعد از واکنش‌های BCG بازی کند. در پژوهشی نشان داده شد سطح سرمی ویتامین D در نوزادان دریافت‌کننده واکنش BCG بیشتر از کودکان واکنش‌نشده بود که این افزایش احتمالاً به‌علت افزایش موضعی تولید آن توسط ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک به‌دنبال واکنش‌های BCG با واکنش است. بخشی از مکانیسم عمل این واکنش در مقابل سل از طریق افزایش تولید ویتامین D است که این امر منجر به تولید کاتلیسیدین و کشتن مایکوباکتریوم توبرکلوزیس می‌شود [۵۷]. همچنین مشاهده شده که تیترا آنتی‌بادی ضد HPV بعد از سه دوره واکنش‌های تمام سویه‌های HPV در میان افراد با سطح کم ویتامین D و در میان شرکت‌کنندگان جوان‌تر به میزان زیادی بالاتر است که این ارتباطات به‌سبب نقش پیچیده ویتامین D در تعدیل سیستم ایمنی است [۵۸]. در مورد واکنش آنفولانزا، دکتر لی و همکارانش در اکتبر ۲۰۱۷ در بررسی ارتباط بین کمبود ویتامین D و ایمونونیسیتة پایین واکنش آنفولانزا - که بر روی ۴۳۷ نفر از کارکنان ارتش انجام دادند - گزارش کردند که هیچ ارتباط معناداری بین سطح 25(OH)D و تیترا آنتی‌بادی بعد از واکنش‌های سیستم ایمنی و ابتلا به عفونت‌های سیستم تنفسی وجود ندارد [۵۹]. در این راستا، مگیر و همکاران [۶۰] نیز گزارش کردند که سطح سرمی ۲۵ (OH) D با ایمونونیسیتة واکنش آنفولانزا در کودکان و نوجوانان سالم ارتباطی ندارد. در حالی که درک کنونی این دیدگاه را تأیید می‌کند که میزان ناکافی یا کمبود ویتامین D ممکن است باعث کاهش مقاومت در برابر پاتوژن‌های مختلف شود، تأثیر بالقوه آن بر ایمنی‌زایی واکنش‌های مختلف هنوز به‌اثبات نرسیده است. بنابراین این باور که ویتامین D بهتر از هر نوع واکنشی است یا اینکه می‌تواند یک تقویت‌کننده ایمنی همراه با واکنش‌ها باشد، هنوز اثبات نشده است [۵۱].

می‌دهد و موجب افزایش آسیب اکسیداتیو DNA می‌شود و استعداد به کارسینوژنز را در بافت‌های ذکر شده افزایش می‌دهد [۸۰]. از آنجا که بیان VDR در بسیاری از تومورهای انسانی حفظ می‌شود، وضعیت ویتامین D ممکن است تعدیل‌کننده مهمی در پیشرفت سرطان در افراد مبتلا به سرطان باشد. در مجموع این مشاهدات نیاز به شناخت بیشتر عملکرد مولکولی VDR و ویتامین D در رابطه با توسعه و پیشرفت سرطان دارد [۸۰]. یافته‌های اخیر همچنین گویای آن است که کلسیتریول بیان میکرو RNA را تنظیم می‌کند و ممکن است بیولوژی سلول‌های سرطانی را متأثر کند [۸۲-۸۷]. بسیاری از مدل‌های کشت سلولی و حیوانات آزمایشگاهی از نقش رژیم غذایی ویتامین D₃ و کلسیتریول در به تأخیر انداختن پیشرفت و توسعه سرطان حمایت می‌کنند [۸۱، ۸۸]. همچنین پلی‌مویسیم‌های تک‌نوکلئوتیدی (اسنیپ‌ها) در رسپتور ویتامین D و مسیرهای سنتز ویتامین D₃ و مسیرهای تخریب آن دلالت بر توسعه خطر بروز سرطان دارد [۸۹-۹۲].

۹. نتیجه‌گیری

با توجه به نقش مهم و غالباً تعدیل‌کننده ویتامین D در بخش‌های مختلف سیستم ایمنی و بیماری‌های مختلف مرتبط با آن و با توجه به شیوع زیاد کمبود این ویتامین - که طبق تخمین‌های جهانی بیش از ۱,۰۰۰,۰۰۰,۰۰۰ نفر از جمعیت جهان را درگیر کرده است - به نظر می‌رسد غربالگری سطح این ویتامین در جامعه و به‌ویژه در مبتلایان به بیماری‌های آلترژیک و خودایمنی و جبران کمبود آن نه تنها در پیشگیری از بروز برخی بیماری‌ها و سرطان‌ها، بلکه در کاهش شدت بیماری و پاسخ بهتر به درمان‌های رایج نقش مفیدی داشته باشد.

موش‌های کنترل، اثرات ضدتکثیری با واسطه کلسیتریول بر روی TDEC وابسته به VDR است [۶۹].

به‌طور کلی کلسیتریول ماده اولیه تشکیل‌دهنده هورمون‌های استروئیدی است که اعمال گسترده‌ای در کل بدن دارد. این ماده مسیرهای سیگنالینگ متعددی از جمله تکثیر، آپوپتوز، تمایز، التهاب، تهاجم، آنژیوژنز و متاستاز را تنظیم می‌کند [۷۰-۷۲]. بنابراین این پتانسیل را دارد تا توسعه و رشد سرطان را تحت تأثیر قرار دهد. داده‌های اپیدمیولوژیک نشان می‌دهد بروز و شدت بسیاری از انواع سرطان به‌طور معکوس با شاخص وضعیت ویتامین D مرتبط است [۷۳]. گیرنده ویتامین (VDR) در سلول‌های اپیتلیالی که در معرض خطر ابتلا به کارسینوژنز هستند، از جمله پوست، پستان، پروستات و کولون، به میزان زیادی بیان می‌شود [۷۴-۷۷]. این مسئله یک ارتباط مستقیم مولکولی بین وضعیت ویتامین D و کارسینوژنز را به‌وجود می‌آورد. بر این اساس، فعال‌سازی VDR با لیگاند ۱,۲۵-دی‌هیدروکسی ویتامین D، باعث شروع تغییرات ژنتیکی جامع در سلول‌های اپیتلیالی می‌شود که به حفظ فنوتیپ تمایز یافته، مقاومت در برابر تنش‌های سلولی و حفاظت از ژنوم منجر می‌گردد. بسیاری از سلول‌های اپیتلیال همچنین آنزیم متابولیزه‌کننده ویتامین D (CYP27B1) را بیان می‌کنند که باعث تولید اتوکراین ۱,۲۵-هیدروکسی ویتامین D از متابولیت ۲۵-هیدروکسی ویتامین D در گردش می‌شود که به‌طور ویژه‌ای وضعیت ویتامین D را با عملکرد ضدتوموری سلولی مرتبط می‌کند [۷۸]. علاوه بر این، تحقیقات پیش‌بالینی در مدل‌های حیوانی نشان می‌دهد مکمل‌های غذایی ویتامین D یا درمان مداوم با آگونیست‌های VDR، رشد تومور در پوست، روده بزرگ، پروستات و پستان را کاهش می‌دهد [۷۹]. برعکس حذف ژن VDR در موش‌ها تعادل بین تکثیر و آپوپتوز را تغییر

References

- [1]. Narooie-Nejad M, Moossavi M, Torkamanzahi A, Moghtaderi A, Salimi S. Vitamin D receptor gene polymorphism and the risk of multiple sclerosis in South Eastern of Iran. *J MOL NEUROSCI*. 2015; 56(3):572-76.
- [2]. Houghton LA, Vieth R. The case against ergocalciferol (vitamin D2) as a vitamin supplement. *AM J CLIN NUTR*. 2006; 84(4):694-97.
- [3]. 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 ENDOCR METAB*. 2011; 96(1):53-58.
- [4]. Viswanath D. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. *J SCI INN RES*. 2013; 2(3):710-15.
- [5]. Institute of Medicine Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D, Calcium. The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health. In: Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB, editors. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. Washington (DC): National Academies Press (US) National Academy of Sciences; 2011.
- [6]. Haussler MR, Jurutka PW, Mizwicki M, Norman AW. Vitamin D receptor (VDR)-mediated actions of 1 α ,25(OH)₂vitamin D(3): genomic and non-genomic mechanisms. *BEST PRACT RES CL EN*. 2011; 25(4):543-59.
- [7]. Carlberg C. Molecular approaches for optimizing vitamin D supplementation. In *Vitamins & Hormones* 2016 Jan 1 (Vol. 100, pp. 255-271). Academic Press.
- [8]. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D: metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects. *Physiological reviews*. 2015 Dec 16; 96(1):365-408.
- [9]. Smith JE, Goodman DS. The turnover and transport of vitamin D and of a polar metabolite with the properties of 25-hydroxycholecalciferol in human plasma. *J CLIN INVEST*. 1971; 50(10):2159-67.
- [10]. Campbell FC, Xu H, El-Tanani M, Crowe P, Bingham V. The vin and vang of vitamin D receptor (VDR) signaling in neoplastic progression: operational networks and tissue-specific growth control. *BIOCHEM PHARMACOL*. 2010; 79(1):1-9.

- [11]. Moossavi M, Parsamanesh N, Mohammadoo-Khorasani M, Moosavi M, Tavakkoli T, Fakharian T, Naseri M. Positive correlation between vitamin D receptor gene FokI polymorphism and colorectal cancer susceptibility in South-Khorasan of Iran. *J CELL BIOCHEM*. 2018 Jun 28.
- [12]. Zehnder D, Bland R, Williams MC, McNinch RW, Howie AJ, Stewart PM, et al. Extrarenal expression of 25-hydroxyvitamin d(3)-1 alpha-hydroxylase. *J CLIN ENDOCR METAB*. 2001; 86(2):888-94.
- [13]. Grad R. Cod and the consumptive: a brief history of cod-liver oil in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Pharmacy in history*. 2004; 46(3):106-20.
- [14]. Xu H, Soruri A, Gieseler RK, Peters JH. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 exerts opposing effects to IL-4 on MHC class-II antigen expression, accessory activity, and phagocytosis of human monocytes. *SCAND J IMMUNOL*. 1993; 38(6):535-40.
- [15]. Yuk JM, Shin DM, Lee HM, Yang CS, Jin HS, Kim KK, et al. Vitamin D3 induces autophagy in human monocytes/macrophages via cathelicidin. *CELL HOST MICROBE*. 2009; 6(3):231-43.
- [16]. Sommer A, Fabri M. Vitamin D regulates cytokine patterns secreted by dendritic cells to promote differentiation of IL-22-producing T cells. *PLOS ONE*. 2015; 10(6):e0130395.
- [17]. Ojaimi S, Skinner NA, Strauss BJ, Sundararajan V, Woolley I, Visvanathan K. Vitamin D deficiency impacts on expression of toll-like receptor-2 and cytokine profile: a pilot study. *J TRANSL MED*. 2013; 11(1):176.
- [18]. Provvedini DM, Tsoukas CD, Deftos LJ, Manolagas SC. 1, 25-dihydroxyvitamin D3 receptors in human leukocytes. *Science*. 1983; 221(4616):1181-83.
- [19]. 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(3):1634-47.
- [20]. Mahon BD, Wittke A, Weaver V, Cantorna MT. The targets of vitamin D depend on the differentiation and activation status of CD4 positive T cells. *J CELL BIOCHEM*. 2003; 89(5):922-32.
- [21]. Lemire JM, Adams JS, Kermani-Arab V, Bakke AC, Sakai R, Jordan SC. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 suppresses human T helper/inducer lymphocyte activity in vitro. *J IMMUNOL*. 1985; 134(5):3032-35.
- [22]. Dandie GW, Clydesdale GJ, Jacobs I, Muller HK. Effects of UV on the migration and function of epidermal antigen presenting cells. *MUTAT RES*. 1998; 422(1):147-54.
- [23]. Almerighi C, Sinistro A, Cavazza A, Ciapriani C, Rocchi G, Bergamini A. 1Alpha,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits CD40L-induced pro-inflammatory and immunomodulatory activity in human monocytes. *CYTOKINE*. 2009; 45(3):190-97.
- [24]. Rigby WF, Noelle RJ, Krause K, Fanger MW. The effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on human T lymphocyte activation and proliferation: a cell cycle analysis. *J IMMUNOL*. 1985; 135(4):2279-86.
- [25]. van Halteren AG, van Etten E, de Jong EC, Bouillon R, Roep BO, Mathieu C. Redirection of human autoreactive T-cells Upon interaction with dendritic cells modulated by TX527, an analog of 1,25 dihydroxyvitamin D(3). *DIABETES*. 2002; 51(7):2119-25.
- [26]. Barrat FJ, Cua DJ, Boonstra A, Richards DF, Crain C, Savelkoul HF, et al. In vitro generation of interleukin 10-producing regulatory CD4(+) T cells is induced by immunosuppressive drugs and inhibited by T helper type 1 (Th1)- and Th2-inducing cytokines. *J EXP MED*. 2002; 195(5):603-16.
- [27]. Reichel H, Koeffler HP, Tobler A, Norman AW. 1 alpha,25-Dihydroxyvitamin D3 inhibits gamma-interferon synthesis by normal human peripheral blood lymphocytes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1987; 84(10):3385-89.
- [28]. Heine G, Niesner U, Chang HD, Steinmeyer A, Zügel U, Zuberbier T, et al. 1, 25-dihydroxyvitamin D3 promotes IL-10 production in human B cells. *EUR J IMMUNOL*. 2008; 38(8):2210-8.
- [29]. Lemire JM, Adams J, Sakai R, Jordan S. 1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D3 suppresses proliferation and immunoglobulin production by normal human peripheral blood mononuclear cells. *J CLIN INVEST*. 1984; 74(2):657.
- [30]. Park WH, Seol JG, Kim ES, Jung CW, Lee CC, Binderup L, et al. Cell cycle arrest induced by the vitamin D3 analog EB1089 in NCI-H929 myeloma cells is associated with induction of the cyclin-dependent kinase inhibitor p27. *EXP CELL RES*. 2000; 254(2):279-86.
- [31]. Kawa S, Nikaido T, Aoki Y, Zhai Y, Kumagai T, Furihata K, et al. Vitamin D analogues up-regulate p21 and p27 during growth inhibition of pancreatic cancer cell lines. *BRIT J CANCER*. 1997; 76(7):884-89.
- [32]. 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(3):1634-47.
- [33]. Mirzakhani H, Al-Garawi A, Weiss ST, Litonjua AA. Vitamin D and the development of allergic disease: how important is it? *CLIN EXP ALLERGY*. 2015; 45(1):114-25.
- [34]. Sabetta JR, DePetrillo P, Cipriani RJ, Smardin J, Burns LA, Landry ML. Serum 25-hydroxyvitamin d and the incidence of acute viral respiratory tract infections in healthy adults. *PLOS ONE*. 2010; 5(6):e11088.
- [35]. Hossein-nezhad A, Holick MF, editors. *Vitamin D for health: a global perspective*. Mayo Clinic Proceedings; 2013: Elsevier.
- [36]. Tolppanen A-M, Savers A, Granell R, Fraser WD, Henderson J, Lawlor DA. Prospective association of 25-hydroxyvitamin d3 and d2 with childhood lung function, asthma, wheezing, and flexural dermatitis. *EPIDEMIOLOGY*. 2013; 24(2):310-9.
- [37]. Xystrakis E, Kusumakar S, Boswell S, Peek E, Urry Z, Richards DF, et al. Reversing the defective induction of IL-10-secreting regulatory T cells in glucocorticoid-resistant asthma patients. *J CLIN INVEST*. 2006; 116(1):146.
- [38]. Baeke F, Takiishi T, Korf H, Gysemans C, Mathieu C. Vitamin D: modulator of the immune system. *CURR OPIN PHARMACOL*. 2010; 10(4):482-96.
- [39]. Louten J, Boniface K, de Waal Malefyt R. Development and function of T H 17 cells in health and disease. *J ALLERGY CLIN IMMUN*. 2009; 123(5):1004-11.
- [40]. Rausch-Fan X, Leutmezer F, Willheim M, Spittler A, Bohle B, Ebner C, et al. Regulation of cytokine production in human peripheral blood mononuclear cells and allergen-specific Th cell clones by 1 α , 25-dihydroxyvitamin D3. *INT ARCH ALLERGY IMM*. 2002; 128(1):33-41.
- [41]. Priel B, Pilz S, Wolf M, Tomaschitz A, Obermayer-Pietsch B, Graninger W, et al. Vitamin D supplementation and regulatory T cells in apparently healthy subjects: vitamin D treatment for autoimmune diseases? *ISR MED ASSOC J: IMAJ*. 2010; 12(3):136-39.
- [42]. Cantorna MT, Mahon BD. Mounting evidence for vitamin D as an environmental factor affecting autoimmune disease prevalence. *EXP BIOL MED*. 2004; 229(11):1136-42.
- [43]. Narooie-Nejad M, Moossavi M, Torkamanzehi A, Moghtaderi A. Positive association of vitamin D receptor gene variations with multiple sclerosis in South East Iranian population. *BIOMED RES INT*. 2015; 2015.
- [44]. Marques CDL, Dantas AT, Fragoso TS, Duarte ALBP. The importance of vitamin D levels in autoimmune diseases. *REV BRAS PSIQUIATR*. 2010; 50(1):67-80.
- [45]. Adorini L. Intervention in autoimmunity: the potential of vitamin D receptor agonists. *CELL IMMUNOL*. 2005; 232(2):115-24.
- [46]. Trémezavgues L, Reichrath J. Vitamin D analogs in the treatment of psoriasis: Where are we standing and where will we be going? *Dermato- ENDOCRINOLOGY*. 2011; 3(3):180-86.
- [47]. Aljabri KS, Bokhari SA, Khan MJ. Glycemic changes after vitamin D supplementation in patients with type 1 diabetes mellitus and vitamin D deficiency. *ANN SAUDI MED*. 2010; 30(6):454.
- [48]. Bartley I. Vitamin D: emerging roles in infection and immunity. *EXPERT REV ANTI-INFE*. 2010; 8(12):1359-69.
- [49]. Yuk I-M, Shin D-M, Lee H-M, Yang C-S, Jin HS, Kim K-K, et al. Vitamin D3 induces autophagy in human

- monocytes/macrophages via cathelicidin. *CELL HOST MICROBE*. 2009; 6(3):231-43.
- [50]. Fabri M, Modlin RL. A vitamin for autophagy. *CELL HOST MICROBE*. 2009; 6(3):201-3.
- [51]. Lang PO, Aspinall R. Can we translate vitamin D immunomodulating effect on innate and adaptive immunity to vaccine response? *NUTRIENTS*. 2015; 7(3):2044-60.
- [52]. Lang PO, Samaras D. Aging adults and seasonal influenza: does the vitamin d status (h) arm the body? *J AGING RES*. 2012; 2012.
- [53]. Enioutina EY, Bareyan D, Davnes RA. TLR-induced local metabolism of vitamin D3 plays an important role in the diversification of adaptive immune responses. *J IMMUNOL*. 2009; 182(7):4296-305.
- [54]. Zitt E, Sprenger-Mähr H, Knoll F, Never U, Lhotta K. Vitamin D deficiency is associated with poor response to active hepatitis B immunisation in patients with chronic kidney disease. *VACCINE*. 2012; 30(5):931-35.
- [55]. Ovsyannikova IG, Haralambieva IH, Vierkant RA, O'Byrne MM, Jacobson RM, Poland GA. Effects of vitamin A and D receptor gene polymorphisms/haplotypes on immune responses to measles vaccine. *PHARMACOGENET GENOM*. 2012; 22(1):20.
- [56]. Ovsyannikova IG, Dhiman N, Haralambieva IH, Vierkant RA, O'Byrne MM, Jacobson RM, et al. Rubella vaccine-induced cellular immunity: evidence of associations with polymorphisms in the Toll-like, vitamin A and D receptors, and innate immune response genes. *J HUM GENET*. 2010; 127(2):207-21.
- [57]. Lalor MK, Floyd S, Gorak-Stolinska P, Weir RE, Blitz R, Branson K, et al. BCG vaccination: a role for vitamin D? *PLOS ONE*. 2011; 6(1):e16709.
- [58]. [58]. Zimmerman RK, Lin CI, Raviotta JM, Nowalk MP. Do vitamin D levels affect antibody titers produced in response to HPV vaccine? *HUM VACC IMMUNOTHER*. 2015; 11(10):2345-49.
- [59]. (<http://www.empr.com/idweek-2017--vaccines/vitamin-d-post-influenza-vaccination-antibody-titers-25ohd/article/696504/>).
- [60]. Maguire JL, Russell ML, Smieja M, Walter SD, Loeb M. Serum 25-hydroxyvitamin d level and influenza vaccine immunogenicity in children and adolescents. *PLOS ONE*. 2014; 9(1):e83553.
- [61]. COLSTON K, COLSTON MJ, FELDMAN D. 1, 25-dihydroxyvitamin D3 and malignant melanoma: the presence of receptors and inhibition of cell growth in culture. *ENDOCRINOLOGY*. 1981; 108(3):1083-86.
- [62]. Díaz L, Díaz-Muñoz M, García-Gaytán AC, Méndez I. Mechanistic effects of calcitriol in cancer biology. *NUTRIENTS*. 2015; 7(6):5020-50.
- [63]. Ma Y, Yu W-D, Hershberger PA, Flynn G, Kong R-X, Trump DL, et al. 1 α , 25-Dihydroxyvitamin D3 potentiates cisplatin antitumor activity by p73 induction in a squamous cell carcinoma model. *MOL CANCER THER*. 2008; 7(9):3047-55.
- [64]. Audo I, Darjatmoko SR, Schlamp CL, Lokken JM, Lindstrom MJ, Albert DM, et al. Vitamin D analogues increase p53, p21, and apoptosis in a xenograft model of human retinoblastoma. *INVEST OPHTH VIS SCI*. 2003; 44(10):4192-99.
- [65]. Campbell MJ, Gombart AF, Kwok SH, Park S, Koeffler HP. The anti-proliferative effects of 1 [alpha], 25 (OH) 2D3 on breast and prostate cancer cells are associated with induction of BRCA1 gene expression. *ONCOGENE*. 2000; 19(44):5091.
- [66]. Kizildag S, Ates H, Kizildag S. Treatment of K562 cells with 1, 25-dihydroxyvitamin D3 induces distinct alterations in the expression of apoptosis-related genes BCL2, BAX, BCLXL, and p21. *ANN HEMATOL*. 2010; 89(1):1.
- [67]. Yu W-D, Hershberger PA, Muindi J, Fuller R, Kong R-X, Trump DL, et al. Calcitriol enhances gemcitabine anti-tumor activity in vitro and in vivo in a human pancreatic carcinoma model in association with increased apoptosis and decreased P-Akt. *AACR*; 2004.
- [68]. Bernardi RI, Johnson CS, Modzelewski RA, Trump DL. Antiproliferative effects of 1 α , 25-dihydroxyvitamin D3 and vitamin D analogs on tumor-derived endothelial cells. *ENDOCRINOLOGY*. 2002; 143(7):2508-14.
- [69]. Chung I, Han G, Seshadri M, Gillard BM, Yu W-d, Foster BA, et al. Role of vitamin D receptor in the antiproliferative effects of calcitriol in tumor-derived endothelial cells and tumor angiogenesis in vivo. *CANCER RES*. 2009; 69(3):967-75.
- [70]. Deeb KK, Trump DL, Johnson CS. Vitamin D signalling pathways in cancer: potential for anticancer therapeutics. *NAT REV CANCER*. 2007; 7(9):684-700.
- [71]. Fleet JC, Desmet M, Johnson R, Li Y. Vitamin D and cancer: a review of molecular mechanisms. *BIOCHEM J*. 2012; 441(1):61-76.
- [72]. Haussler MR, Whitfield GK, Kaneko I, Haussler CA, Hsieh D, Hsieh J-C, et al. Molecular mechanisms of vitamin D action. *CALCIFIED TISSUE INT*. 2013; 92(2):77-98.
- [73]. Pilz S, Kienreich K, Tomaschitz A, Ritz E, Lerchbaum E, Obermayer-Pietsch B, et al. Vitamin D and cancer mortality: systematic review of prospective epidemiological studies. *ANTI-CANCER AGENT ME*. 2013; 13(1):107-17.
- [74]. Maund SL, Barclay WW, Hover LD, Axanova LS, Sui G, Hipp JD, et al. Interleukin-1 α mediates the antiproliferative effects of 1, 25-dihydroxyvitamin D3 in prostate progenitor/stem cells. *CANCER RES*. 2011; 71(15):5276-86.
- [75]. Byers SW, Rowlands T, Beildeck M, Bong Y-S. Mechanism of action of vitamin D and the vitamin D receptor in colorectal cancer prevention and treatment. *REV ENDOCR METAB DIS*. 2012; 13(1):31-38.
- [76]. Jeon SM, Shin EA. Exploring vitamin D metabolism and function in cancer. *Experimental & molecular medicine*. 2018 Apr 16; 50(4):20.
- [77]. Dixon K, Norman A, Sequeira V, Mohan R, Rybchyn M, Reeve V. 1 α , 25 (OH) 2-vitamin D and a nongenomic vitamin D analogue inhibit ultraviolet radiation-induced skin CARCINOGENESIS. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011; 4: 1485-94; PMID: 21733837. CAPR-11-0165 PMID: 21733837.
- [78]. Lopes N, Sousa B, Martins D, Gomes M, Vieira D, Veronese LA, et al. Alterations in Vitamin D signalling and metabolic pathways in breast cancer progression: a study of VDR, CYP27B1 and CYP24A1 expression in benign and malignant breast lesions Vitamin D pathways unbalanced in breast lesions. *BMC CANCER*. 2010; 10(1):483.
- [79]. Quigley DA, To MD, Pérez-Losada J, Pelorosso FG, Mao J-H, Nagase H, et al. Genetic architecture of mouse skin inflammation and tumour susceptibility. *NATURE*. 2009; 458(7237):505-8.
- [80]. Zinser GM, McEleney K, Welsh J. Characterization of mammary tumor cell lines from wild type and vitamin D3 receptor knockout mice. *MOL CELL ENDOCRINOL*. 2003; 200(1):67-80.
- [81]. Welsh J. Vitamin D and cancer: integration of cellular biology, molecular mechanisms and animal models. *SCAND J CLIN LAB INV*. 2012; 72(sup243):103-11.
- [82]. Feldman D, Krishnan AV, Swami S, Giovannucci E, Feldman BJ. The role of vitamin D in reducing cancer risk and progression. *NAT REV CANCER*. 2014; 14(5):342-57.
- [83]. Alvarez-Díaz S, Valle N, Ferrer-Mavorga G, Lombardía L, Herrera M, Domínguez O, et al. MicroRNA-22 is induced by vitamin D and contributes to its antiproliferative, antimigratory and gene regulatory effects in colon cancer cells. *HUM MOL GENET*. 2012; 21(10):2157-65.
- [84]. Giangreco AA, Vaishnav A, Wagner D, Finelli A, Fleschner N, Van der Kwast T, et al. Tumor suppressor microRNAs, miR-100 and -125b, are regulated by 1, 25-dihydroxyvitamin D in primary prostate cells and in patient tissue. *CANCER PREV RES*. 2013; 6(5):483-94.
- [85]. Kasiappan R, Shen Z, Anfernee K, Jinwal U, Tang J, Lungchukiet P, et al. 1, 25-Dihydroxyvitamin D3 suppresses telomerase expression and human cancer growth through microRNA-498. *J BIOL CHEM*. 2012; 287(49):41297-309.

- [86]. Padi SK, Zhang Q, Rustum YM, Morrison C, Guo B. MicroRNA-627 mediates the epigenetic mechanisms of vitamin D to suppress proliferation of human colorectal cancer cells and growth of xenograft tumors in mice. *GASTROENTEROLOGY*. 2013; 145(2):437-46.
- [87]. Ting H-J, Messing I, Yasmin-Karim S, Lee Y-F. Identification of microRNA-98 as a therapeutic target inhibiting prostate cancer growth and a biomarker induced by vitamin D. *J BIOL CHEM*. 2013; 288(1):1-9.
- [88]. Welsh J. Vitamin D and breast cancer: insights from animal models. *AM J CLIN NUTR*. 2004; 80(6):1721S-4S.
- [89]. Bai Y-H, Lu H, Hong D, Lin C-C, Yu Z, Chen B-C. Vitamin D receptor gene polymorphisms and colorectal cancer risk: a systematic meta-analysis. *WORLD J GASTROENTERO: WJG*. 2012; 18(14):1672.
- [90]. Rai V, Abdo J, Agrawal S, Agrawal DK. Vitamin D receptor polymorphism and cancer: an update. *Anticancer research*. 2017 Aug 1; 37(8):3991-4003.
- [91]. Touvier M, Chan DS, Lau RN, Aune D, Vieira R, Greenwood DC, et al. Meta-analyses of vitamin D intake, 25-hydroxyvitamin D status, vitamin D receptor polymorphisms and colorectal cancer risk. *CANCER EPIDEM BIOMAR*. 2011:cebp. 1141.2010.
- [92]. Lin VC, Huang SP, Ting HJ, Ma WL, Yu CC, Huang CY, Yin HL, Huang TY, Lee CH, Chang TY, Lu TL. Vitamin D receptor-binding site variants affect prostate cancer progression. *Oncotarget*. 2017 Sep 26; 8(43):74119.

Polytropic Effects of Vitamin D on Health and Disease

Mohammad Fereidouni¹, Mohammad Sadegh Naghizadeh², Afshin Derakhshani³,
Maryam Moossavi^{4*}

1. Associated professor Cellular and Molecular Research Center, Faculty of Medicine, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran
2. MSc of Immunology, Department of Immunology, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran
3. MSc of Immunology, Immunology Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran
4. PhD candidate of Molecular Medicine, Department of Molecular Medicine, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran

Abstract

Vitamin D is a fat-soluble vitamin, which has been well known for its role on calcium and phosphate homeostasis since many years ago, but several studies have shown in recent years that vitamin D is involved in a variety of other processes which can be included its role on the immune system and the related diseases. In this article, the most recent findings about the role of vitamin D in the immune system and a number of immune-related diseases have been investigated. Reviewing the articles shows that vitamin D and its receptor have an important role in the function of the body immune system. It seems that screening of vitamin D levels in the society can play a useful role not only in the preventing certain diseases and cancers but also in reducing the severity of the disease and better responding to common treatments.

Received: 2019/08/16

Accepted: 2019/10/10

Keywords: VITAMIN D, Autoimmunity, Adaptive immunity, Innate immunity, Cholecalciferol.