

CONCENTRAZIONI EMATICHE DI VITAMINA D IN RELAZIONE AI LINFOCITI T REGOLATORI E AD ALTRI SOTTOGRUPPI DI LINFOCITI IN PAZIENTI CHE PRESENTANO TUMORI CON METASTASI E SENZA METASTASI.

Studio scientifico

Sonja Pensato, Fabrizio Alebardi, Milvia Amadei, Enrico Gelosa, Massimo Zappella, Giuseppe Di Fede, Paolo Lissoni. International Journal of Immunology Research; Volume 1; Issue 1; January 2019; Page No. 05-09.

ABSTRACT

La progressione del tumore tende ad essere associata a una carenza dei livelli ematici di vitamina D. È stato dimostrato che la vitamina D inibisce la proliferazione delle cellule tumorali. Tuttavia, l'attività antitumorale in vivo della vitamina D deve essere ancora confermata, poiché il suo effetto inibitorio sulla proliferazione delle cellule tumorali potrebbe essere vanificato dalla sua attività soppressiva sull'immunità antitumorale, dovuto all'effetto stimolatorio che ha la vitamina D sui linfociti T regolatori (T reg) con conseguente soppressione dell'immunità antitumorale. Su queste basi è stato condotto uno studio preliminare per misurare i livelli sierici di 25 (OH) vitamina D in relazione alla condizione immunitaria antitumorale di pazienti oncologici con o senza metastasi. Lo studio ha incluso 50 pazienti affetti da neoplasie solide non metastatiche (n=27) o metastatiche (n=23). In ogni paziente sono stati verificati i livelli sierici di vitamina (OH) D, la conta di linfociti e monociti, il rapporto linfociti-monociti (LMR), le cellule TH1 (CD4) e T reg (CD4+CD25+). Valori anormali bassi di vitamina D sono stati osservati in 26/50 (52%) pazienti, in particolare in quelli con tumori con metastasi. La linfocitopenia si è verificata in 10/50 (20%) pazienti. La conta dei linfociti, i valori medi LMR, il numero di TH1 e il rapporto tra TH1 e T reg erano più alti nei pazienti con livelli normali di vitamina D, mentre i conteggi dei monociti e delle cellule T reg erano più alti nei pazienti con basse concentrazioni di vitamina D, ma nessuna di queste differenze era statisticamente significativa. I risultati di questo studio preliminare possono mostrare come ci sia una correlazione tra la carenza di vitamina D in relazione alla progressione del tumore, ma non il suo utilizzo come fattore antitumorale, cosa che richiederà di essere verificata attraverso studi longitudinali, monitorando i livelli di vitamina D in relazione allo stato immunitario dei pazienti oncologici e il decorso clinico della loro malattia neoplastica.

PAROLE CHIAVE: immunità tumorale, metabolismo tumorale, rapporto linfociti-monociti, linfociti T regolatori, vitamina D, carenza di vitamina D

INTRODUZIONE

Diversi recenti studi sperimentali hanno dimostrato che il corpo umano contiene diverse molecole endogene protumorali o antitumorali. Le principali molecole endogene antitumorali sono costituite dall'ormone pineale melatonina (MLT) ^[1, 2] e da altri ormoni indolici ^[3], dagli endocannabinoidi arachidonil-etanolamide (AEA) e dal 2-arachidonil-glicerolo (2-AG) ^[4], ossitocina ^[5] e le citochine antitumorali IL-2 ^[6] e IL-12 ^[7]. Le principali sostanze endogene protumorali sono invece rappresentate dagli steroidi sessuali, dai vari fattori di crescita e da diverse molecole immunosoppressive, tra cui il cortisolo ^[8], le citochine infiammatorie IL-1 beta, IL-6, IL-17, la citochine antinfiammatorie immunosoppressive, IL-10 e TGF-beta, cioè rilasciate dai linfociti T regolatori (T reg), le principali cellule coinvolte nella soppressione dell'immunità antitumorale ^[9], e ADH ^[10], endotelina-1 (ET-1) e VEGF ^[11], a causa delle loro proprietà angiogeniche. All'interno del gran numero di molecole endogene potenzialmente in grado di influenzare la crescita tumorale in modo antitumorale, o protumorale, uno dei composti più controversi è la stessa vitamina D3, poiché è stato dimostrato che esercita sia effetti antitumorali ^[12], sia protumorali ^[13]. Gli effetti antitumorali della vitamina D sono principalmente dovuti ai suoi effetti inibitori sulla proliferazione delle cellule tumorali ^[13], in associazione con un'attività anti-angiogenica, un'inibizione dell'attivazione del fattore di crescita e una stimolazione della secrezione di cistatina, una proteina dotata di proprietà antitumorali e anti metastatiche ^[14]. D'altra parte, la potenziale azione pro tumorale della vitamina D dipenderebbe invece dai suoi diversi effetti modulatori sul sistema immunitario, costituiti principalmente dalla stimolazione del sistema delle cellule T reg ^[15], con conseguente soppressione dell'immunità antitumorale, e dall'inibizione della secrezione dei principali citochine infiammatorie, tra cui IL-6, IL-1 beta, IL-8 e IL-17 ^[15, 16]. L'inibizione della secrezione di citochine infiammatorie aumenterebbe l'immunità antitumorale, mentre l'azione stimolante dell'attività delle cellule T reg potrebbe favorire una soppressione dell'immunità antitumorale ^[15], a causa della sua produzione di TGF-beta ^[17], che è la principale molecola endogena immunosoppressiva dell'immunità antitumorale. Pertanto, il risultato finale degli effetti immunitari indotti dalla vitamina D consisterebbe nella somma algebrica degli effetti sia protumorali che antitumorali. Allo stesso modo, le potenziali proprietà terapeutiche antitumorali della vitamina D dipenderebbero principalmente in vivo dallo stato immunitario dei pazienti, nonché dai suoi effetti sull'immunità antitumorale. La stimolazione indotta dalla vitamina D sui linfociti T reg è stata clinicamente confermata dall'evidenza che bassi livelli sierici di vitamina D sembrano predisporre alle malattie autoimmuni, che sono caratterizzate da una ridotta attività del sistema delle cellule T reg in associazione con un potenziamento della secrezione dell'IL-17 ^[18]. A causa dell'effetto inibitorio di IL-17 sulle cellule T reg ^[19], il deficit di cellule T reg correlato a malattie autoimmuni potrebbe dipendere dall'aumentata produzione di IL-17 stesso. È stato anche dimostrato che la carenza di vitamina D predispone alle infezioni ^[15, 16]. Al contrario, gli effetti immunomodulari della vitamina D sull'immunità antitumorale sono ancora controversi. Allora, da un punto di vista fisiologico, il ruolo biologico più noto della vitamina D nel mantenimento dei normali livelli di calcio nel sangue, fondamentale per la stessa biologia cellulare, sarebbe solo uno dei tanti effetti metabolici svolti dalla vitamina D. La vitamina D viene prodotta in maniera endogena a partire dal 7 deidro-colesterolo (o ergosterolo) con produzione di colecalciferolo quando la pelle viene esposta ai raggi UV. Per essere attivo deve subire due processi di idrossilazione, prima nel fegato con la sua trasformazione in 25(OH)D2, detta anche ergo calciferolo (o vitamina D2), e successivamente nel rene con la produzione di 1,25 (OH)2 D, il cosiddetto

calcitriolo (o vitamina D3), per azione della 1-alfa reduttasi. Il calcitriolo è la forma biologicamente più attiva della vitamina D e la sua produzione dipende solo dall'attività della 1-alfa reduttasi, che viene stimolata dal paratormone (PTH) e dall'ipofosfatemia, mentre è inibita dal calcio, il calcitriolo agisce come autoregolatore e fattore di crescita dei fibroblasti (FGF)-23. A causa dei suoi molteplici effetti biologici, la vitamina D è stata anche considerata una citochina, o fattore di crescita ematopoietico, che ha dimostrato di essere secreta direttamente dalle stesse cellule immunitarie, nonché di esercitare un controllo regolatore paracrino sulle attività delle cellule immunitarie [15, 16]. La vitamina D aumenta i livelli ematici di calcio stimolando l'assorbimento del calcio nell'intestino tenue e il riassorbimento del calcio nell'osso promuovendo la differenziazione degli osteoblasti [20]. La vitamina D nel sangue è principalmente legata alla proteina legante la vitamina D (VDBP) e in misura minore all'albumina. La principale forma circolante è la 25 (OH) D. Quindi, il parametro più appropriato per definire lo stato di vitamina D nell'uomo è la misurazione dei livelli ematici di 25 (OH) D. In ogni caso, per spiegare l'azione della vitamina D sia sul metabolismo osseo che sulla proliferazione cellulare, la sua attività deve essere valutata in relazione a quella di altri fattori endogeni che mostrano effetti modulanti sul metabolismo osseo e sulla crescita e differenziazione cellulare, incluso almeno lo stesso PTH [21], peptide o proteina correlato all'ormone paratiroideo (PTH-rP) [22], osteocalcina (OTC) [23], fattore di crescita dei fibroblasti (FGF) [24], vale a dire FGF 23 [25], e calcitonina (CT) [26]. Il PTH in particolare influenza il metabolismo osseo stimolando l'attività degli osteoblasti, con conseguente demineralizzazione e rilascio di calcio, nonché promuovendo la produzione di calcitriolo stimolando l'attività della 1-alfa reduttasi. Lo stimolo principale per la secrezione di PTH è l'ipocalcemia, poiché la sua funzione principale è il mantenimento di normali livelli di calcio nel sangue, mentre il suo rilascio è inibito dall'ipercalcemia e probabilmente dal calcitriolo stesso, nonché dall'acido retinoico [27]. Tuttavia, si deve considerare che la maggior parte degli effetti biologici correlati al PTH sono mediati dal PTH-rP [22]. Mentre il PTH è prodotto principalmente dalla ghiandola paratiroidea, il PTH-rP è sintetizzato da diversi tessuti cellulari, comprese le stesse cellule paratiroidee. In particolare, il PTH-rP sarebbe responsabile dell'ipercalcemia maligna correlata al cancro, ma sarebbe anche coinvolto nella patogenesi dell'ipertensione e nella progressione del cancro, poiché il PTH-rP potrebbe stimolare direttamente la proliferazione delle cellule tumorali e i processi di angiogenesi [28, 29]. Inoltre, la secrezione di PTH-rP sembra essere stimolata dal TGF-beta [29, 30]. PTH e PTH-rP agirebbero sullo stesso recettore cellulare. Il PTH eserciterebbe una regolazione generalizzata delle funzioni biologiche umane modulando la produzione locale di PTH-rP a livello tissutale e influenzando il metabolismo del calcio, così come il metabolismo del sodio e del potassio sono principalmente influenzati dalla ghiandola surrenale. In ogni caso, il PTH sembra influenzare negativamente la funzione cardiaca inducendo danno miocardico, dovuto ad un abnorme aumento delle concentrazioni di calcio all'interno del miocita di calcio e fibrosi interstiziale, con conseguente compromissione della funzione contrattile ventricolare. Il principale ormone con effetti opposti rispetto al PTH sul metabolismo osseo è la CT, prodotta dalle cellule C tiroidee, poiché la CT può inibire il riassorbimento osseo indotto dagli osteoclasti e la sua secrezione è principalmente stimolata dall'ipercalcemia e inibita dall'ipocalcemia [26]. La principale proteina della matrice ossea mineralizzata è l'OTC [23], prodotta dalle cellule ossee, che prendono vita dalla linea cellulare dei monociti macrofagi. L'OTC è uno dei principali fattori stimolanti e di crescita degli osteoblasti, promuovono la differenziazione degli osteoblasti, con conseguente aumento della mineralizzazione ossea. Quindi, sia CT che OTC agiscono in modo opposto rispetto al sistema PTH-PTH-rP, ma con effetti diversi, poiché la CT

inibirebbe principalmente l'attività degli osteoclasti, mentre OTC invece stimolerebbe l'attività degli osteoblasti. Sembrerebbe inoltre che l'OCT eserciti effetti metabolici, in particolare la stimolazione del rilascio di insulina, con conseguente aumento della tolleranza al glucosio, l'azione osteoclastica del PTH e l'attività di stimolazione osteoblastica dell'OTC. La famiglia FGF comprende un gruppo di 23 fattori^[24], che sono coinvolti nella riparazione e rigenerazione dei tessuti, stimolando la differenziazione e la proliferazione dei fibroblasti e l'angiogenesi. L'FGF è prodotto da diversi tessuti, tra cui il cervello e l'ipofisi. L'effetto principale del fattore di crescita basico dei fibroblasti (b-FGF) sul metabolismo osseo è l'inibizione della formazione di cellule osteoclastiche^[24]. Un'altra molecola, la cosiddetta FGF-23, costituirebbe il principale fattore in grado di diminuire la fosfemia riducendo il riassorbimento tubulare prossimale del fosfato^[25]. Inoltre, l'FGF-23 sembrerebbe anche inibire l'attività della 1-alfa reduttasi, riducendo i livelli di calcitriolo, la forma attiva della vitamina D. Quindi, la vitamina D, stimolando sia l'attività degli osteoclasti che la mineralizzazione della matrice intercellulare, potrebbe fungere da punto di equilibrio tra l'azione stimolatoria del PTH sull'attività degli osteoblasti, l'effetto stimolante dell'OTC e del b-FGF sull'attività degli osteoblasti e l'effetto inibitorio della CT sulla funzione degli osteoblasti. Inoltre, la ghiandola paratiroidea è anche sotto il controllo neuroendocrino svolto dalle ghiandole pituitaria e pineale. La ghiandola paratiroidea può anche produrre endotelina-1 (ET-1), una proteina che ha attività vasocostrittrice, ed è probabilmente coinvolta nella patogenesi dell'ipertensione idiopatica^[31]. Il principale ormone ipofisario coinvolto nel metabolismo osseo è il GH stesso^[32], che agirebbe principalmente modulando il rimodellamento osseo attraverso un'influenza diretta sul cross-talk osteoblasto-osteoclasto, con un potenziale effetto stimolatorio sia sull'attività degli osteoblasti che su quella degli osteoclasti, a seconda delle diverse condizioni metaboliche. D'altra parte, la ghiandola pineale inibirebbe l'attività della ghiandola paratiroidea^[33], e in particolare l'indolo pineale 5-metossitriptamina (5-MTT) potrebbe ridurre l'ipercalcemia correlata al PTR-rP^[34]. Quindi, essendo l'ipofisi sotto una modulazione pineale-ipofisaria, l'asse paratiroideo-ipofisi pineale potrebbe essere considerato come una triade funzionale coinvolta nel controllo del metabolismo del calcio e del fosfato, da cui dipende la stessa forma dello scheletro e del corpo umano. Inoltre, a causa del ruolo fondamentale del metabolismo del calcio per le funzioni biologiche complessive, così come per le funzioni cognitive sia della vitamina D che del PTH, la carenza di vitamina D e l'eccessiva secrezione di PTH possono predisporre a disfunzioni cognitive e malattie cardiovascolari. Infine, per quanto riguarda la sua attività immunomodulatoria, la vitamina D sembra esercitare una grande varietà di controversi effetti immunitari, il cui risultato finale consisterebbe nell'inibizione della risposta infiammatoria in associazione con una maggiore tolleranza immunologica e autoimmunità^[15]. L'azione antinfiammatoria della vitamina D è dovuta in particolare ad un'inibizione della produzione di citochine infiammatorie, tra cui IL-6, IL-1 beta e TNF-alfa, in associazione con un'azione stimolatoria sulla secrezione delle citochine antinfiammatorie immunosoppressive TGF-beta e IL-10, entrambe rilasciate dalle cellule T reg^[15]. All'interno delle cellule immunitarie, i principali effetti della vitamina D sono costituiti dall'inibizione dei linfociti TH1 e TH17, con conseguente diminuzione della secrezione rispettivamente di IL-2 e IL-17, in associazione con un'azione stimolatoria dei linfociti T reg^[15, 16]. Quindi, l'effetto della vitamina D sul sistema dei linfociti T può cambiare in relazione ai vari sottogruppi cellulari. Inoltre, è stato anche dimostrato che la vitamina D inibisce la proliferazione delle cellule B e la differenziazione delle cellule dendritiche, con conseguente diminuzione della produzione di IL-12^[15, 16]. A causa dell'attività antitumorale sia di IL-2 che di IL-12^[6, 7], l'effetto inibitorio della vitamina D

sulla secrezione sia di IL-2 che di IL-12 potrebbe consentire una soppressione dell'immunità antitumorale, mentre potrebbe contribuire al controllo delle reazioni autoimmuni stimolando il sistema delle cellule T reg e inibendo la secrezione di IL-17^[15, 19]. Tutte le citochine infiammatorie possono potenzialmente esercitare un'attività osteolitica, nello specifico il TNF-alfa, ma il legame principale tra metabolismo osseo e sistema ematopoietico sarebbe rappresentato dall'IL-11, prodotta principalmente dalle cellule stromali ossee. È stato dimostrato che IL-11 stimola l'attività degli osteoclasti^[24], che al contrario è inibita sia da b-FGF che da OTC, e influenza la differenziazione delle cellule del sangue, in particolare stimolando il sistema dei megacariociti ed esercitando proprietà trombopoietiche^[35]. Inoltre, IL-11 contrasterebbe l'immunità antitumorale^[36], inibendo la secrezione della citochina antitumorale IL-12^[7]. Quindi, a causa dell'importanza dello stato immunitario nell'influenzare la prognosi delle malattie neoplastiche, nonché della potenziale attività immunomodulante della vitamina D, questo studio preliminare si è formato nel tentativo di valutare i livelli ematici di vitamina D in relazione ad alcuni biomarcatori immunitari fondamentali dell'immunità antitumorale in un gruppo di pazienti affetti da tumori con metastasi o senza metastasi.

Materiali e Metodi

Lo studio ha incluso 50 pazienti oncologici (M/F: 22/28; età media: 68 anni, range 34-86), 27 dei quali presentavano una forme tumorali senza metastasi, mentre i restanti 23 pazienti presentavano una tumori con metastasi. I criteri per essere inclusi nello studio erano i seguenti: malattia neoplastica provata da esame istologico, nessuna terapia in concomitanza con l'assunzione della vitamina D, nessuna precedente chemioterapia da almeno 3 mesi prima dell'inizio dello studio e nessuna problematica di insufficienza renale dovuta all'alterazione del metabolismo del calcio. Gli istotipi tumorali erano i seguenti: carcinoma mammario: 14; carcinoma colonrettale: 11; carcinoma polmonare non a piccole cellule: 10; adenocarcinoma pancreatico: 4; tumore gastrico: 4; melanoma: 3; epatocarcinoma: 2; cancro alla prostata: 2. Per il rilevamento della vitamina D, i campioni di sangue venoso sono stati raccolti durante la mattinata dopo un digiuno notturno. La vitamina D è stata misurata nella sua forma 25 (OH). I livelli sierici di 25 (OH) D sono stati misurati con il metodo ELISA, utilizzando kit disponibili in commercio. I risultati sono stati confrontati con quelli osservati in un gruppo di controllo di 100 soggetti sani. I valori normali di 25 (OH) D osservati nel nostro laboratorio (limiti di confidenza del 95%) erano superiori a 20 ng/ml. I valori di vitamina D sono stati valutati in relazione a quelli di linfociti e monociti totali, rapporto linfociti-monociti (LMR), linfociti T helper-1 (TH1), linfociti T regolatori (T reg) e rapporto TH1-to-T reg. I sottoinsiemi di linfociti sono stati rilevati utilizzando anticorpi monoclonali specifici, forniti da Beckton-Dickinson (Milano, Italia). I dati sono stati riportati come media \pm SE e analizzati statisticamente dal test t di Student, dal test chi-quadrato e dal coefficiente di correlazione.

Risultati

Livelli sierici di vitamina D insolitamente bassi sono stati osservati in 26/50 (52%) pazienti oncologici. I livelli sierici medi di vitamina D osservati nei pazienti oncologici erano significativamente inferiori a quelli riscontrati nel gruppo di controllo (19 ± 5 vs 38 ± 4 ng/ml, $P < 0,05$). All'interno del gruppo dei pazienti oncologici, i pazienti con metastasi hanno mostrato valori medi di vitamina D più bassi rispetto a quelli senza metastasi, anche se la differenza non era statisticamente significativa (17 ± 4 vs 21 ± 3 ng/ml). La linfocitopenia, con conta dei linfociti inferiore a 1.000/mm³, è stata osservata

in 10/50 (20%) pazienti. La percentuale di linfocitopenia osservata nei pazienti con bassi livelli di vitamina D era superiore a quella che si verificava in quelli con valori normali, senza tuttavia differenze statisticamente significative (6/26 (23%) vs 4/24 (17%)). La conta media dei linfociti osservata nei pazienti con tumori metastatici era significativamente inferiore a quella riscontrata in quelli non metastatici, sia nei pazienti con concentrazioni di vitamina D basse che normali (1.441 ± 121 vs 1.845 ± 82 /mm³, $P < 0,05$; 1.483 ± 98 vs 2.096 ± 87 /mm³, $P < 0,01$). I conteggi medi di linfociti e monociti e i valori medi LMR osservati nei pazienti oncologici con livelli di vitamina D bassi o normali e nei controlli sono illustrati nella **Figura 1**.

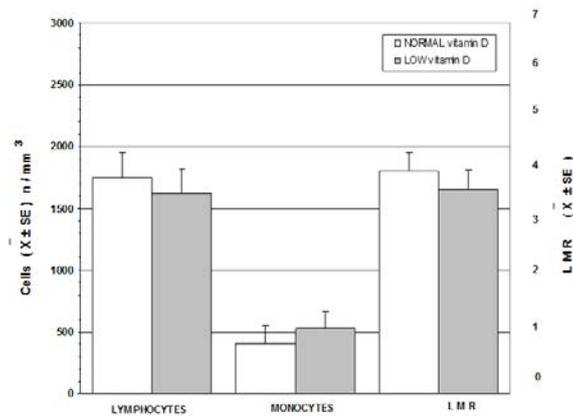


Fig 1: Conta media di linfociti e monociti e rapporto dei valori medi linfociti-monociti nei pazienti oncologici in relazione ai livelli di vitamina D

I conteggi medi di linfociti e monociti erano rispettivamente più bassi e più alti nei pazienti con bassi valori di vitamina D rispetto a quelli con concentrazioni normali, ma nessuna di queste differenze era statisticamente significativa. Inoltre, i valori medi di LMR erano più alti nei pazienti con valori normali di vitamina D rispetto a quelli con livelli anormali, senza, tuttavia, differenze statisticamente significative. La relazione tra valori di vitamina D e sottoinsiemi di linfociti T è illustrata nella **Figura 2**.

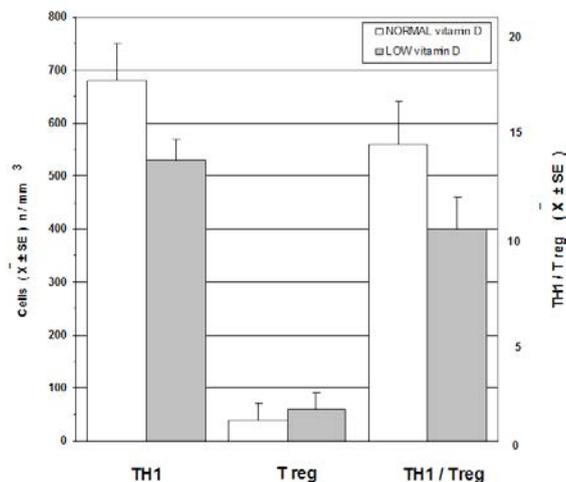


Fig 2: Rapporto TH 1, Treg e TH1/Treg nei pazienti oncologici in relazione al livello di vitamina D

I conteggi medi di TH1 e T reg erano rispettivamente più bassi e più alti nei pazienti con bassi livelli di vitamina D rispetto a quelli con valori normali, senza, tuttavia, differenze statisticamente significative. Allo stesso modo, il rapporto medio tra TH1 e T reg era più alto nei pazienti con concentrazioni normali di vitamina D rispetto a quelli con carenza di vitamina D, senza, tuttavia, differenze statisticamente significative. In ogni caso, non è stata osservata alcuna correlazione significativa tra i livelli di vitamina D e la conta delle cellule T reg ($r = -0,09$). Infine, non è stata osservata alcuna differenza nei livelli medi di vitamina D tra i pazienti con conta dei linfociti superiore o inferiore a $1.000/\text{mm}^3$ (19 ± 3 vs 19 ± 4 ng/ml).

DISCUSSIONE

Secondo precedenti risultati di studi di altri autori^[37, 38], questa indagine clinica conferma la frequente presenza di carenza di vitamina D nei pazienti oncologici, in particolare in quelli che presentavano metastasi, anche se deve ancora essere stabilito se la vitamina D è effettivamente correlata alle patologie tumorali. La carenza di vitamina D può essere semplicemente dovuta a cambiamenti nella dieta correlati alla malattia, o se può avere un significato fisiopatologico, a causa dei potenziali effetti della vitamina D sia sulla proliferazione cellulare che sull'immunità antitumorale^[12, 13]. In ogni caso, a causa del coinvolgimento sia della vitamina D che del PTH non solo nelle funzioni metaboliche, ma anche cognitive, alcuni sintomi psicologici correlati alla progressione del cancro, tra cui depressione e astenia, potrebbero essere dovuti almeno in parte alla carenza di vitamina D, alterazioni indotte delle funzioni neurochimiche cerebrali^[38]. Inoltre, nonostante l'effetto stimolatorio della vitamina D sulla generazione di cellule T reg osservato in condizioni sperimentali^[12, 13], il presente studio preliminare sembra escludere l'evidenza di una correlazione positiva tra i livelli di vitamina D e la conta delle cellule T reg, che al contrario era maggiore nei pazienti con bassi livelli di vitamina D rispetto a quelli con valori normali, anche se la differenza non era significativa. I risultati controversi riguardanti gli effetti immunitari della vitamina D descritti in condizioni sperimentali rispetto a quelli clinici potrebbero semplicemente dipendere almeno in parte dalla grande varietà di azioni immunitarie esercitate dai suoi metaboliti, che sono anche dotati di proprietà immunomodulanti^[38]. Inoltre, gli effetti immunitari della vitamina D sulle cellule T reg e su altri sottoinsiemi di linfociti T potrebbero dipendere dallo stato funzionale basale degli stessi sottogruppi cellulari ed essere diversi nelle neoplasie avanzate e nelle malattie autoimmuni, essendo caratterizzati da un comportamento opposto del sistema delle cellule T reg. Pertanto, questi risultati preliminari, dimostrando che la presenza di livelli normali di vitamina D non è associata a un peggior stato immunosoppressivo, escluderebbero un'eventuale azione immunosoppressiva della vitamina D nei pazienti oncologici. Quindi, questi risultati sembrano giustificare la terapia sostitutiva con vitamina D in presenza di carenza di vitamina D correlata al cancro, mentre non sono sufficienti a giustificare un'eventuale terapia con vitamina D nel tentativo di controllare la crescita tumorale. Pertanto, saranno necessari ulteriori studi longitudinali, monitorando lo stato immunitario dei malati di cancro in relazione ai livelli di vitamina D non solo in condizioni basali, ma anche in risposta alle varie terapie antitumorali, tra cui chemioterapia, terapia endocrina e immunoterapia, prima di proporre vitamina D come nuovo agente antitumorale nell'uomo.

Bibliografia

1. Brzezinsky A. Melatonin in humans. *N Engl J Med.* 1997; 336:185-195.
2. Lissoni P, Barni S, Crispino S, Tancini G, Frascini F. Endocrine and immune effects of melatonin therapy in metastatic cancer patients. *Eur J Cancer ClinOncol.* 1989; 25:789-795.
3. Sze SF, Ng TB, Liu WK. Antiproliferative effect of pineal indoles on cultured tumor cell lines. *J Pineal Res.* 1993; 14:27-33.
4. Grotehnermen F. Pharmacology of cannabinoids. *Neuroendocrinol Lett.* 2004; 25:14-23.
5. Cassoni P, Marrocco T, Deaglio S, Sapino A, Bussolati G. Biological relevance of oxytocin receptors in cancer cells and primary tumors. *Ann Oncol.* 2001; 12(2):S37-S39.
6. Grimm EA, Mazumder A, Zhang HZ, Rosenberg SA. Lymphokine-activated killer cell phenomenon. *J Exp Med.* 1982; 155:1823-1841.
7. Banks RE, Patel PM, Selby PJ. Interleukin-12: a new clinical player in cytokine therapy. *Br J Cancer.* 1995; 71:655-659.
8. Claman HN. Corticosteroids and the immune system. *ExpMedBiol.* 1998; 254:203-208.
9. Kim R, Emi M, Tanabe K, Uchida Y, Toge T. The role of Fas ligand and transforming growth factor-beta in tumor progression. *Cancer.* 2004; 100:2281-2291.
10. Alonso G. Vasopressin and angiogenesis. *J SocBiol.* 2009; 203:39-47.
11. Grant K, Loizidou M, Taylor I. Endothelin-1: a multifunctional molecule in cancer. *Br J Cancer.* 2003; 88:163-166.
12. Chackraborti CK. Vitamin D as a promising anticancer agent. *Indian J Pharmacol.* 2011; 43:113-20.
13. Prieti B, Treiber G, Pieber TR, Amrein K. Vitamin D and immune function. *Nutrients.* 2013; 5:2502-2521.
14. Bouillon R, Eelen G, Verlinden L, Mathieu C, Carmeliet G, Verstuyf A, et al. Vitamin D and cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2006; 102:156-162.
15. Adorini L. Intervention in autoimmunity: the potential of vitamin D receptor agonists. *Cell Immunol.* 2005; 233:115-124.
16. Aranow C. Vitamin D and the immune system. *J InvestigMed.* 2011; 59:881-886.
17. Saunier EF, Akhurst RJ. TGF beta inhibition for cancer therapy. *Curr Cancer Drug Targets.* 2006; 6:565-578.
18. Korn T, Bettelli E, Oukka M, Kuchroo VK. IL-17 and Th 17 cells. *Annu Rev IMMUNOL.* 2009; 27:485-517.
19. Pappu R, Ramirez-Carrozzi V, Sambardam A. The interleukin-17 cytokine family: critical players in host defence and inflammatory diseases. *Immunology.* 2011; 134:8-16.
20. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007; 357:266-281.
21. Shasha SM, Kristal B, Barzilai M, Makov UE, Shkolnik T. In vitro effect of PTH on normal cell functions. *Nephron.* 1988; 50:212-216.
22. Horwitz MJ, Bilezikian JP. Primary hyperthyroidism and parathyroid hormone related protein. *Curr Opin Rheumatol.* 1994; 6:321-328.
23. Wei J, Karsenty G. An overview of the metabolic functions of osteocalcin. *Rev Endocr Metab Desord.* 2015; 16:93-98.
24. Jimi E, Shuto T, Ikebe T, Jingushi S, Hirata M, Koga T. Basic fibroblast growth factor inhibits osteoclast-like cell formation. *J Cell Physiol.* 1996; 168:395-402.
25. Fukumoto S. Fibroblastgrowthfactor (FGF) 23 works as a phosphate-regulating hormone and is involved in the pathogenesis of several disorders of phosphate metabolism. *RinshoByori.* 2006; 55:555-559.
26. Ponder M. Calcitonin and calcitonin receptors: bone and beyond. *Int J ExpPathol.* 2000; 81:405-422.
27. MacDonald PN, Ritter C, Brown AJ, Slatopolsky E. Retinoic acid suppresses parathyroid hormone (PTH) secretion and Prepro PTHm RNA in bovine parathyroidcell culture. *J Clin Invest.* 1994; 93:725-730.
28. Falzon M, Du P. Enhanced growth of MCF-7 breast cancer cells over expressing parathyroid hormone related peptide. *Endocrinology.* 2000; 141:1882-1892.
29. Asadi F, Kukveja S. Parathyroid hormone-related protein in prostate cancer. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* 2005; 15:15-28.
30. Sellers RS, LeRoy BE, Blomme EA, Tannehill-Gregg S, Corn S, Rosol TJ, et al. Effects of transforming growth factor-beta 1 on parathyroid hormone-related protein mRNAexpression and protein secretion in canine prostate epithelial, stromal, and carcinoma cells. *Prostate.* 2004; 58:366-373.
31. De Feo ML, Bartolini O, Orlando C, Maggi M, Serio M, Pines M, et al. Natriuretic peptides exhibit specific receptors on cultured parathyroid cells linked to endothelin synthesis and release. *J Endocrinol Invest.* 1991; 14(3):23.
32. Mrak E, Villa I, Lanzi R, Rubinacci A. Growth hormone stimulates osteopontin expression and secretion in human osteoblast-like cells. *J Endocrinol.* 2007; 192:639-645.
33. Chen H, Shoumura S, Emura S, Utsumi M, Yamahira T, Isono H, et al. Effects of melatonin on the structure of the golden hamster parathyroidgland. *HistolHistopathol.* 1991; 6:1-7.
34. Choe JY, Peng TC. Effect of 5-methoxytryptamine on serum calcium and phosphate in rats. *J Pharmacol Exp Ther.* 1974; 189:593-597.
35. Goldman SJ. Preclinical biology of interleukin-11: a multifunctional hematopoietic cytokine with potent thrombopoietic activity. *Stem Cells Dayt.* 1995; 13:462-471.
36. Leng SX, Elias JA. Interleukin-11 inhibits macrophage interleukin-12 production. *J Immunol.* 1997; 159:2161-2168.
37. Rose AA, Elser C, Ennis M, Goodwin PJ. Blood levels of vitamin D and early stage breast cancer prognosis: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2013; 141:331-339.
38. Soni M, Kos K, Lang IA, Jones K, Melzer D, Liewellyn DJ, et al. Vitamin D and cognitive functions. *Scand J Clin Lab Invest Suppl.* 2012; 243:79-82.