

Titolo: "Riposizionamento della vitamina D per il trattamento delle neoplasie umane tramite il targeting del microambiente tumorale - Repurposing vitamin D for treatment of human malignancies via targeting tumor microenvironment".

Codice: VID002

Autore: Wu et al.

Data: 2018

Rivista: *Acta Pharmaceutica Sinica B* 6;9(2):203–219

Argomento: vitamina D

Accesso libero: si

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2018.09.002>

URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6437556/>

BLOG: <https://www.metododibellaevidenzescientifiche.com/2025/01/07/vid002-wu-et-al-2018/>

Parole chiave: vitamina D; 1 α ,25-Diidrossi vitamina D₃; microambiente tumorale; cellule staminali del cancro; linfociti infiltranti il tumore; cellule endoteliali derivate dal tumore; fibroblasti associati al tumore

Tumore: n/a

Traduzione: L'articolo è stato tradotto in tutte le sue parti, ma con notevoli semplificazioni, fatte soprattutto nella sezione 3.

Punti di interesse: Osservazioni epidemiologiche e cliniche suggeriscono fortemente che la carenza di vitamina D aumenta il rischio di sviluppare neoplasie maligne. Prove sperimentali hanno mostrato le azioni antitumorali della vitamina D tra cui l'inibizione della proliferazione, l'induzione dell'apoptosi e della differenziazione cellulare, la soppressione delle metastasi e dell'angiogenesi in vari tumori. La vitamina D esercita queste potenti attività antitumorali non solo direttamente sulle cellule del tumore, ma anche sulle cellule stromali associate al cancro, e sulle cellule staminali tumorali all'interno del microambiente tumorale. Il microambiente tumorale (TME) è composto cellule stromali (cellule epiteliali, cellule endoteliali, i fibroblasti associati al cancro, cellule immunitarie) e componenti extracellulari come le citochine e la matrice extracellulare. I componenti del TME hanno tutti un ruolo fondamentale nell'insorgenza del tumore e nella sua progressione. Questa revisione riassume l'azione anticancro della vitamina D su microambiente tumorale, cellule tumorali, delle cellule stromali e cellule staminali del cancro.

Vitamina D: metabolismo e segnalazione

La vitamina D è un precursore multifunzionale del potente ormone steroideo, il calcitriolo (1,25(OH)₂D₃). Ci sono alcune malattie che necessitano di vitamina D come integratore alimentare per reintegrare la carenza, specialmente per gli anziani e i bambini e per mantenere un'adeguata riserva di vitamina D per la salute delle ossa e l'autoimmunità. Dopo l'assorbimento, la vitamina D si lega alla proteina legante la vitamina D (DBP o GC) nella circolo e viene trasportata prima al fegato e poi al rene dove si trasforma definitivamente nella forma attiva, 1,25(OH)₂D₃. Le azioni biologiche di 1,25(OH)₂D₃ sono principalmente mediate dal recettore della vitamina D (VDR) tramite un percorso genomico. Il legame della vitamina D a VDR innesca la traslocazione di VDR nel nucleo e induce la trascrizione dei geni bersaglio a valle. Ma la vitamina D svolge diverse funzioni anche attraverso un percorso non genomico. La maggior parte degli studi epidemiologici ha indicato che lo stato della vitamina D nel siero è correlato a molteplici tipi di rischio di cancro, tra cui cancro al colon, alla prostata, al seno e allo stomaco. Ai pazienti con bassi livelli di vitamina D viene solitamente diagnosticata una sopravvivenza più scarsa e una mortalità per cancro più elevata, il che suggerisce che la vitamina D potrebbe proteggere gli individui dalle fasi avanzate della carcinogenesi.

Meccanismi d'azione della vitamina D nel microambiente tumorale

L'attività antitumorale della vitamina D è stata ampiamente studiata in numerosi tipi di cancro. Legandosi al VDR, la vitamina D esercita un'efficacia antitumorale regolando l'espressione genica di geni bersaglio o regolando attività non genomiche, nelle cellule tumorali, nelle cellule staminali tumorali e nelle cellule stromali del microambiente tumorale. Le azioni antitumorali della vitamina D includono l'induzione dell'arresto del ciclo cellulare, la differenziazione cellulare, l'apoptosi cellulare, la morte cellulare autofagica. La vitamina D ha un potente effetto antitumorale modulando le cellule stromali nel microambiente tumorale (TME) per sopprimere l'angiogenesi tumorale, la progressione e la metastasi. La cellula stromale è una parte importante del microambiente tumorale, perché promuove la proliferazione espansiva, le capacità metastatiche e la chemio resistenza dei tumori solidi. Le cellule stromali sono molti tipi diverse di cellule, tra cui cellule epiteliali, i fibroblasti associati al tumore, le cellule endoteliali derivate dal tumore e cellule immunitarie infiltranti. Le cellule endoteliali innescano l'angiogenesi tumorale, mentre i fibroblasti associati al cancro (CAF) sono coinvolti nell'attivazione dell'invasione tumorale e delle metastasi, nella proliferazione e nella resistenza alla morte cellulare. La vitamina D esercita la sua attività antitumorale sulle cellule dello stroma tumorale regolando in modo negativo la loro attività. Le cellule staminali tumorali (CSC) o cellule tumorali che iniziano il tumore (TIC) sono responsabili della carcinogenesi, della progressione, delle metastasi e della recidiva del tumore, e rappresentano solo una piccola percentuale di cellule tumorali. Studi recenti hanno dimostrato che la vitamina D può sopprimere la progressione del cancro colpendo le cellule staminali del cancro con meccanismi simili a quelli con i quali inibisce le cellule tumorali. Infine la vitamina D esercita anche effetti antinfiammatori attraverso la soppressione della produzione e dell'azione di mediatori infiammatori come citochine, chemiochine e prostaglandine, contribuendo anche così alla prevenzione della progressione del cancro e del processo infiammatorio.

Per concludere, prove sempre più numerose dimostrano che la carenza di vitamina D è associata a un rischio elevato di cancro e ad una prognosi sfavorevole. L'integrazione di vitamina D può esercitare una profonda soppressione dei tumori, in particolare andando a colpire i componenti del microambiente tumorale. Questo fornisce una base per la sua potenziale efficacia nel trattamento del cancro. I dati preclinici ed epidemiologici sono convincenti e forniscono prove a supporto del ruolo della vitamina D o dei suoi analoghi per la terapia del cancro. Nonostante tutto ciò, non è stato condotto alcun trial clinico ben progettato sulla vitamina D. In particolare, il dosaggio ottimale di integrazione di vitamina D per ridurre il rischio di cancro o curare il cancro non è ancora chiaro. Futuri studi clinici ben progettati potranno portare allo sviluppo di un medicinale efficace, sia per la prevenzione che per il trattamento delle neoplasie maligne in modo economico ed efficiente.

Traduzione articolo

Riassunto

Le cellule tumorali insieme a una piccola percentuale di cellule staminali cancerose esistono in un microambiente stromale costituito da vascolatura, fibroblasti associati al cancro, cellule immunitarie e componenti extracellulari. Recenti studi epidemiologici e clinici supportano fortemente il fatto che l'integrazione di vitamina D sia associata a un rischio ridotto di cancro e a una prognosi favorevole. I risultati sperimentali suggeriscono che la vitamina D non solo sopprime le cellule tumorali, ma regola anche il microambiente tumorale per facilitare la repressione del tumore. In questa revisione, abbiamo delineato le attuali conoscenze sugli studi epidemiologici e sulle sperimentazioni cliniche della vitamina D. In particolare, abbiamo riassunto e discusso l'azione anticancro della vitamina D nelle cellule tumorali, nelle cellule staminali cancerose e nelle cellule stromali nel microambiente tumorale, fornendo una

migliore comprensione del ruolo della vitamina D nel cancro. Attualmente riproponiamo la vitamina D come un agente anticancro nuovo ed economico.

Abbreviazioni: 1,25(OH)₂D₃, 1α,25-diidrossivitamina D₃; 25(OH)D, 25-idrossivitamina D; CAF, fibroblasti o associati al cancro; CRC, cancro colon-rettale; CSC, cellula staminale cancerosa; DBP/GC, proteina legante la vitamina D; ESCC, carcinoma squamocellulare esofageo; GI, gastrointestinale; NSCLC, carcinoma polmonare non a piccole cellule; PC, adenocarcinoma pancreatico; PG, prostaglandina; PSC, cellule stellate pancreatiche; TDEC, cellula endoteliale derivata dal tumore; TME, microambiente tumorale; TIC, cellula iniziatrice del tumore; TIL, linfocita infiltrante il tumore; VDR, recettore della vitamina D; VDRE, elemento VDR; VEGF, fattore di crescita endoteliale vascolare

1. Introduzione

Il microambiente tumorale (TME) è composto da varie cellule stromali (ad esempio, cellule endoteliali, fibroblasti associati al cancro e cellule immunitarie) e componenti extracellulari (ad esempio, citochine e matrice extracellulare), che circondano le cellule tumorali e sono nutrite da un sistema vascolare. I ruoli fondamentali del TME durante l'inizio del tumore, la progressione e la metastasi sono stati recentemente esaminati in dettaglio altrove (1, 2). È importante sottolineare che il TME influenza notevolmente l'efficacia terapeutica ed emerge come un nuovo bersaglio per il trattamento dei tumori (3, 4, 5).

La vitamina D è un precursore multifunzionale del potente ormone steroideo calcitriolo (1α,25-diidrossivitamina D₃, 1,25(OH)₂D₃). Poiché la maggior parte degli alimenti contiene poca vitamina D, ci sono alcune malattie che necessitano di vitamina D come integratore alimentare per reintegrare la carenza, specialmente per gli anziani e i bambini per mantenere un'adeguata riserva di vitamina D per la salute delle ossa e l'autoimmunità (6). Di recente, osservazioni epidemiologiche e cliniche suggeriscono fortemente che la carenza di vitamina D o un basso livello circolante di 25-idrossivitamina D (25(OH)D) nel siero aumenta il rischio di sviluppare neoplasie maligne multiple. Prove sperimentali hanno anche mostrato che 1,25(OH)₂D₃, la forma attiva della vitamina D, può esibire azioni antitumorali attraverso diverse vie di segnalazione, tra cui l'inibizione della proliferazione, l'induzione dell'apoptosi cellulare e della differenziazione, nonché la soppressione delle metastasi e dell'angiogenesi in vari tumori. In particolare, è stato scoperto che la vitamina D non solo ha effetti profondi sulle normali cellule tumorali, ma anche sulle cellule stromali associate al cancro e sulle cellule staminali tumorali all'interno del TME. Per quanto riguarda l'importante ruolo del TME nell'inizio, nella progressione, nella metastasi e nella recidiva del cancro, la vitamina D potrebbe essere utilizzata come agente terapeutico mirato al TME per assistere il trattamento clinico e la prognosi di molti tipi di cancro. Questa revisione ha riassunto l'azione anticancro della vitamina D nel TME delle cellule cancerose, delle cellule stromali e delle cellule staminali cancerose. Abbiamo anche delineato gli studi epidemiologici e le sperimentazioni cliniche della vitamina D, fornendo una migliore comprensione del ruolo della vitamina D nel trattamento del cancro per riproporre la vitamina D come un nuovo agente anticancro.

2. Potenziamiento della vitamina D come agente antitumorale

2.1. Metabolismo e segnalazione della vitamina D

2.1.1. Metabolismo della vitamina D

Dopo l'assorbimento, la vitamina D si lega alla proteina legante la vitamina D (DBP, anche chiamata GC) nella circolazione e viene trasportata al fegato. Ci sono tre enzimi principali, ovvero CYP27A1, CYP27B1 e CYP24B1, coinvolti nel metabolismo della vitamina D. Il processo metabolico della vitamina D nell'uomo è illustrato nella Fig. 1. In breve, la vitamina D può essere idrossilata dal CYP27A1 e convertita in 25(OH)D nel fegato. Inoltre, la 25(OH)D è catalizzata dal

CYP27B1 nel rene, che si trasforma nella forma attiva $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. La $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ è principalmente responsabile della funzione biologica della vitamina D nell'uomo. Tuttavia, CYP24A1 funziona in entrambe le direzioni, e può convertire $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ in una forma inattiva. Infatti, l'espressione di CYP24A1 è altamente indotta da $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, che è quindi il passaggio limitante dell'attivazione della vitamina D. CYP24A1 è solitamente altamente espresso nei tessuti cancerosi e l'insufficienza di vitamina D indotta da CYP24A1 potrebbe anche promuovere la progressione del cancro. Uno studio su 99 pazienti con cancro colon-rettale (CRC) ha dimostrato che l'espressione di CYP24A1 era più alta nei campioni cancerosi rispetto al tessuto normale e un alto livello di espressione di CYP24A1 era fortemente correlato con l'invasione del tumore, le metastasi linfonodali, le diminuzioni della sopravvivenza complessiva e le recidive avanzate di CRC (7). Inoltre, Shiratsuchi et al. (8) hanno recentemente osservato che l'abbattimento di CYP24A1 ha frenato significativamente lo xenotrapianto del cancro polmonare in vivo, suggerendo che CYP24A1 potrebbe essere identificato come un potenziale oncogene nel cancro polmonare (8, 9). Pertanto, l'inibizione dell'espressione o dell'attività di CYP24A1 e l'esplorazione degli inibitori di CYP24A1 potrebbero essere un buon modo per aumentare l'azione antitumorale di $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$.

2.1.2. Segnalazione della vitamina D

Le azioni biologiche di $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ sono principalmente mediate dal recettore della vitamina D (VDR) tramite un percorso genomico, sebbene sia stato recentemente identificato un percorso non genomico indotto da $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (Fig. 1). Il legame di $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ a VDR innesca la traslocazione di VDR nel nucleo e induce trascrizionalmente i geni bersaglio a valle. Pertanto, il livello di espressione di VDR nei tumori è sempre associato alla risposta alla vitamina D. In particolare, è stata riscontrata un'elevata espressione di VDR in molti tipi di cancro, come il cancro al seno e il carcinoma papillare della tiroide (10, 11). C'era anche una tendenza simile dell'espressione di CYP27B1 nei tumori, che potrebbe fornire una possibile spiegazione per la sovraespressione di VDR nelle cellule tumorali (12, 13). Un elevato livello di espressione di VDR è stato associato a un miglioramento della prognosi dei pazienti con tumori del polmone, della prostata, del pancreas e del colon-retto, indicando che l'espressione di VDR potrebbe essere un biomarcatore prognostico in questi tumori (14, 15, 16, 17). Di recente, è stato dimostrato che un livello di espressione più elevato nelle cellule dello stroma nell'adenocarcinoma canceroso potrebbe facilitare azioni più ampie per la vitamina D, migliorando così l'esito terapeutico (18, 19). Inoltre, abbiamo recentemente dimostrato che un'espressione più elevata di VDR è stata riscontrata nel tessuto del cancro gastrico rispetto a quella nel tessuto gastrico normale e che $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ha mostrato un effetto inibitorio nelle cellule del cancro gastrico senza influenzare le cellule epiteliali normali (20). Considerata insieme alle attuali scoperte, la sovraespressione di VDR nelle cellule e nei tessuti cancerosi o nelle cellule stromali circostanti rappresenterebbe un vantaggio nell'uso della vitamina D come agente antitumorale con una finestra terapeutica potenziata contro il cancro. Tuttavia, sebbene l'espressione di VDR abbia un ruolo predominante per l'azione della vitamina D, VDR potrebbe potenzialmente funzionare come un oncogene. Uno studio ha riportato che l'abbattimento di VDR ha evidentemente indotto l'apoptosi nelle cellule tumorali del seno e della prostata (21), indicando un ruolo controverso per VDR.

2.2. Studi epidemiologici

La concentrazione sierica del metabolita della vitamina D $25(\text{OH})\text{D}$ è comunemente usata come indice dello stato della vitamina D nel corpo. In particolare, un livello circolante di $25(\text{OH})\text{D}$ nell'uomo inferiore a 20 ng/mL, da 20 a 30 ng/mL e superiore a 30 ng/mL indica rispettivamente una carenza, un'insufficienza relativa e una sufficienza di vitamina D (22, 23). Sebbene esistano risultati controversi, la maggior parte degli studi epidemiologici ha indicato che lo stato della vitamina D nel siero è correlato a molteplici tipi di rischio di cancro, tra cui cancro al colon, alla

prostata, al seno e allo stomaco. Ai pazienti con bassi livelli di vitamina D viene solitamente diagnosticata una sopravvivenza più scarsa e una mortalità per cancro più elevata, il che suggerisce che la vitamina D potrebbe proteggere gli individui dalle fasi avanzate della carcinogenesi.

2.2.1. Cancro alla prostata

Uno studio prediagnostico precoce ha dimostrato che c'era una diminuzione prospettica del rischio di cancro alla prostata negli uomini di età superiore ai 57 anni con alti livelli sierici di 25(OH)D (24). Uno studio di follow-up di 13 anni ha coinvolto 129 casi e 167 controlli e ha mostrato che l'integrazione di vitamina D e l'aumento della concentrazione plasmatica di 25(OH)D erano significativamente correlati con la suscettibilità al cancro alla prostata (25). Uno studio recente ha incluso 1066 uomini con cancro alla prostata all'interno dello US Physicians' Health Study tra il 1982 e il 2000 e 1618 uomini sani come controlli (26). I risultati hanno suggerito che il miglioramento dello stato della vitamina D attraverso una maggiore esposizione alla luce solare e all'integrazione di vitamina D potrebbe ridurre il rischio di cancro alla prostata, in particolare negli uomini con il genotipo FokI ff (26). Tuttavia, in uno studio caso-controllo nidificato non mostrava alcuna associazione tra il livello sierico di 25(OH)D e il rischio di cancro alla prostata (27). Una meta-analisi ha rilevato un'associazione significativa tra livelli più elevati di 25(OH)D e un rischio aumentato di cancro alla prostata (28). Sembrava che i risultati sul cancro alla prostata fossero in qualche modo incoerenti, il che potrebbe essere dovuto alle limitazioni della popolazione selezionata e del controllo. Considerando che l'azione antitumorale della vitamina D è stata ben chiarita nelle cellule del cancro alla prostata in vitro e in vivo (29), potrebbero essere necessari studi epidemiologici più approfonditi sulla vitamina D e sul rischio di cancro alla prostata.

2.2.2. Cancro al seno

La relazione tra assunzione di vitamina D e suscettibilità al cancro al seno è stata ben studiata. L'analisi aggregata sul cancro al seno ha supportato la correlazione inversa tra assunzione di vitamina D e calcio e rischio di cancro al seno, mentre alcuni studi non hanno mostrato alcuna associazione (30, 31, 32, 33). Sebbene i risultati siano complessi e inclusivi, ci si aspetta che l'integrazione di vitamina D sia comunque utile per la prevenzione del cancro al seno. In uno studio sezionale, alti livelli di vitamina D hanno migliorato significativamente i risultati clinici nelle donne brasiliane in postmenopausa con cancro al seno (34). Inoltre, sembrava che l'associazione fosse più forte nelle donne in premenopausa rispetto a quelle in postmenopausa (27, 35, 36). Di recente, uno studio di coorte che includeva 1666 donne a cui era stato diagnosticato un cancro al seno sembrava altamente convincente. Hanno scoperto che gli aumenti delle concentrazioni sieriche di 25(OH)D erano associati a una sopravvivenza complessiva superiore, soprattutto tra le donne in premenopausa (37), suggerendo fortemente l'uso del livello sierico di vitamina D come marcatore prognostico per il cancro al seno. Inoltre, tra le donne afroamericane, i dati hanno mostrato che la carenza di vitamina D aumentava la suscettibilità al cancro al seno di circa il 23% (38), indicando che l'assunzione di vitamina D potrebbe essere considerata un fattore preventivo per l'incidenza del cancro al seno.

2.2.3. Cancro colon-rettale

Gli studi epidemiologici condotti sul cancro colon-rettale (CRC) hanno fornito un forte supporto all'associazione inversa tra il livello sierico di 25(OH)D e il rischio di cancro al colon sia negli uomini che nelle donne (39, 40, 41, 42). Uno studio trasversale ha indicato che una bassa concentrazione di 25(OH)D nel siero era significativamente associata ad adenomi o polipi del colon (43). Una meta-analisi ha mostrato che livelli circolanti più elevati di 25(OH)D prevedevano una riduzione della mortalità per cancro nei pazienti con CRC (44), indicando che il ripristino del livello di vitamina D a livelli normali nei pazienti con carenza di vitamina D potrebbe giovare a una

migliore prognosi del CRC. In particolare, l'associazione tra stato di vitamina D e rischio di CRC a volte variava con più fattori. Ad esempio, uno studio caso-controllo ha mostrato che alte concentrazioni di 25(OH)D plasmatica erano correlate con una ridotta incidenza di CRC (45). L'associazione tra calcio dietetico e integrazione di vitamina D e un ridotto rischio di CRC è stata osservata anche in una popolazione giapponese (46).

2.2.4. Cancro del tratto gastrointestinale superiore

Gli studi epidemiologici sui tumori del tratto gastrointestinale superiore (GI) sono limitati. Nel Cohort Consortium Vitamin D Pooling Project of Rarer Cancers, uno studio ha esaminato l'associazione tra il livello di 25(OH)D nel siero e i tumori del tratto gastrointestinale superiore (cancro esofageo e gastrico). Nel sottogruppo di asiatici, ma non di caucasici, si è verificata una significativa diminuzione del rischio di cancro GI associato a una bassa concentrazione di 25(OH)D (47). Un altro studio ha trovato solo prove prospettiche nel carcinoma squamocellulare esofageo (ESCC) ma non nella carcinogenesi gastrica (48). In uno studio su 197 pazienti con cancro gastrico, il centro oncologico della Sun Yat-sen University ha dimostrato che la carenza di vitamina D potrebbe contribuire a ridurre la sopravvivenza complessiva (49). Finora, la relazione tra integratori di vitamina D e rischio di cancro del tratto gastrointestinale superiore non è stata priva di fondamento e il ruolo protettivo e prognostico delle concentrazioni sieriche di 25(OH)D deve essere ulteriormente analizzato.

2.2.5. Altri tipi di cancro

Alcuni studi hanno riportato un'associazione tra rischio di cancro alla vescica e insufficienza di vitamina D, suggerendo un ruolo protettivo della vitamina D nel cancro alla vescica (50, 51, 52). Inoltre, l'incidenza di altri tipi di cancro (ad esempio, cancro ai polmoni, cancro alle ovaie e melanoma) ha mostrato esiti controversi o risultati indeterminati tra concentrazioni di 25(OH)D e rischio di cancro e l'associazione potrebbe variare in diversi tipi di cancro (53, 54, 55). Nel complesso, le prove epidemiologiche per l'associazione tra integratori di vitamina D e incidenza del cancro sono inclusive e il ruolo benefico dell'insufficienza di vitamina D non è ben stabilito in tutti i tipi di cancro. Potrebbero essere necessari studi più ben controllati. Sulla base di studi precedenti, fattori aggiuntivi come il distretto dovrebbero essere presi in considerazione e ulteriormente valutati. Ad esempio, potrebbe non esserci alcuna significatività statistica tra i livelli plasmatici di 25(OH)D e il rischio di cancro al pancreas nelle popolazioni europee, mentre alti livelli circolanti di vitamina D hanno mostrato un effetto protettivo sulla prognosi del cancro al pancreas nelle coorti degli USA (56, 57).

2.3. Studi clinici sulla vitamina D e sui suoi analoghi per il trattamento dei tumori

2.3.1. Vitamina D e 1,25(OH)₂D₃

Gli studi iniziali sulla vitamina D sono stati condotti utilizzando la sua forma originale. È stato scoperto che 400 UI sono la dose ottimale e sicura di vitamina D per gli adulti per prevenire i tumori, mentre dosi elevate superiori a 2000 UI possono inversamente promuovere la crescita del cancro in diversi tipi di cancro come il cancro gastrico, pancreatico, coloretale e mammario (58). La selezione di dosi appropriate potrebbe essere una delle ragioni del controverso ruolo della vitamina D nella prevenzione e nel trattamento del cancro. In uno studio, l'assunzione giornaliera di vitamina D (≥ 400 UI) ha ridotto significativamente i rischi di cancro ai polmoni tra i partecipanti non fumatori (59). Tuttavia, uno studio clinico che ha coinvolto 2303 soggetti ha scoperto che l'assunzione di vitamina D (2000 UI/giorno) non era associata a un rischio di cancro inferiore rispetto al gruppo di controllo placebo in tutti i tipi di cancro (60). Inoltre, sembra che l'integrazione di dosi elevate di calcio e vitamina D fosse correlata a risultati indesiderati. Ad esempio,

l'assunzione giornaliera di calcio (1200 mg/giorno) e vitamina D (1000 UI/giorno) continua per 3-5 anni potrebbe aumentare l'incidenza di adenomi seghettati nel colon tra i partecipanti con uno o più polipi del colon (61). Gli studi clinici eseguiti nella maggior parte dei casi sono stati forniti con 1,25(OH)₂D₃ diverso dalla vitamina D per raggiungere le concentrazioni sieriche più elevate, aspettandosi di produrre i massimi effetti antitumorali di 1,25(OH)₂D₃. Studi clinici su 1,25(OH)₂D₃ più altri farmaci antitumorali come docetaxel, estramustina e carboplatino in pazienti con tumori hanno indicato che l'alta dose (20 UI/kg) di 1,25(OH)₂D₃ era sicura e ben tollerata (62, 63, 64, 65). Alcuni degli studi hanno mostrato un'attività antitumorale promettente, mentre altri no. Uno studio di fase II sul cancro alla prostata androgeno-indipendente con un'alta dose di 1,25(OH)₂D₃ (480 UI tre giorni alla settimana) per almeno un mese più desametasone ha rivelato un'attività antitumorale incoraggiante (66). È stato dimostrato in uno studio di fase II sul cancro pancreatico avanzato che 1,25(OH)₂D₃ potrebbe avere un'attività migliorata in combinazione con docetaxel ma non con gemcitabina o erlotinib (67). Tuttavia, in un altro studio di fase II sulla somministrazione settimanale di 1,25(OH)₂D₃ per via endovenosa alla dose di 2960 UI in combinazione con desametasone per il cancro alla prostata resistente alla castrazione, non sono stati riscontrati risultati positivi (68, 69). DN-101, una formulazione di calcitriolo ad alto dosaggio, è stata sviluppata per aumentare la biodisponibilità di 1,25(OH)₂D₃. La dose massima tollerata (MTD) di DN-101 era di 1800 UI per somministrazione orale settimanale, mentre è stata osservata ipercalcemia in pazienti trattati a 2400 UI settimanali (65). Uno studio di fase II sul cancro alla prostata ricorrente, la terapia di combinazione con 1,25(OH)₂D₃ settimanale (DN-101, 1800 UI) e naprossene giornaliero è stata associata a un tempo di raddoppio del PSA prolungato, indicando l'incoraggiante beneficio di 1,25(OH)₂D₃ (70). Tuttavia, uno studio randomizzato di fase III sullo studio del cancro alla prostata androgeno-indipendente del taxotere potenziatore del calcitriolo (ASCENT, DN-101 1800 UI a settimana) ha rivelato inaspettatamente che è stata riscontrata una sopravvivenza complessiva più breve nel gruppo di trattamento con 1,25(OH)₂D₃ rispetto al gruppo placebo (71). Di conseguenza, anche quando è stata studiata una dose elevata di 1,25(OH)₂D₃, i risultati non sono stati sempre promettenti. In particolare, l'ottimizzazione del dosaggio di 1,25(OH)₂D₃ potrebbe essere fondamentale per un trattamento efficace dei tumori.

2.3.2. Analoghi della vitamina D

Normalmente, le concentrazioni picomolari di 1,25(OH)₂D₃ sono sufficienti per mantenere l'omeostasi ossea, mentre la vitamina D nel trattamento del cancro a volte necessita di dosaggi relativamente più elevati, che aumentano simultaneamente il rischio di ipercalcemia e ipercalciuria. Inoltre, 1,25(OH)₂D₃ è chimicamente instabile e facilmente convertito nella forma inattiva dal CYP24A1, limitando l'efficacia della vitamina D come agente terapeutico. Per ridurre gli effetti collaterali e aumentare l'effetto terapeutico di 1,25(OH)₂D₃ per il cancro, sono stati sviluppati e studiati analoghi della vitamina D (Fig. 2). In generale, gli analoghi della vitamina D hanno mostrato un effetto tumorale simile o ampiamente migliorato rispetto a 1,25(OH)₂D₃ e per lo più producono meno calcemico.

Tra la maggior parte di questi analoghi studiati clinicamente c'è EB1089. Questo farmaco (chiamato anche seocalcitololo) è stato sintetizzato per superare l'effetto collaterale dell'ipercalcemia. È stato dimostrato che EB1089 inibisce le metastasi del cancro alla prostata in vivo con un effetto collaterale calcemico significativamente più debole rispetto a 1,25(OH)₂D₃ (72). È stato dimostrato inoltre che induce l'arresto del ciclo cellulare, la differenziazione cellulare e l'apoptosi in vari tipi di cancro, tra cui il cancro del colon, della prostata, del seno e il cancro epatocellulare (senza ipercalcemia), sia in vitro che in vivo (73, 74, 75, 76, 77). Uno studio clinico di fase II ha dimostrato che era ben tollerato a una dose giornaliera di 10–20 µg, che è significativamente meno calcemico di 1,25(OH)₂D₃ (80). Uno studio di fase II su EB1089 condotto su pazienti con carcinoma epatocellulare inoperabile ha indicato una promettente attività antitumorale (81).

Un altro analogo della vitamina D meno calcemico, il paricalcitol, è stato applicato in uno studio di fase I/II su pazienti con carcinoma prostatico avanzato androgeno-insensibile con paricalcitol e.v. (82). Il livello sierico dell'ormone paratiroideo (PTH), un indice comune di carcinoma prostatico avanzato, è stato significativamente ridotto dal paricalcitol, potenziandolo come agente terapeutico per migliorare l'esito del cancro. Di conseguenza, è stato anche dimostrato che il paricalcitol orale è associato a bassi livelli sierici di PTH in pazienti con carcinoma mammario metastatico (83). L'inecalcitol, che è stato identificato come antagonista del VDR, attiva più efficacemente l'espressione del VDR rispetto al $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ed esercita un effetto inibitorio molto più forte sul cancro alla prostata (84, 85). In uno studio di fase I, in pazienti con cancro alla prostata metastatico resistente alla castrazione, la dose massima di inecalcitol era di 4000 µg al giorno in combinazione con docetaxel, che ha mostrato attività antiproliferativa e un'attività ipercalcemica 100 volte inferiore rispetto al $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (86).

Questi risultati mostrano che l'utilità della vitamina D e del $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ è ancora limitata per uso clinico a causa dell'ipercalcemia indotta dalla somministrazione di dosi elevate. L'efficacia della vitamina D a basso dosaggio nella prevenzione o nel trattamento del cancro richiede ulteriori studi futuri. D'altro canto, analoghi della vitamina D meno calcemici possono svolgere un ruolo importante nel trattamento del cancro. Inoltre, potrebbero essere scoperti nuovi trattamenti combinati di analoghi della vitamina D e chemioterapici per la terapia del cancro. Le attuali conoscenze sugli studi clinici sulla vitamina D e sui suoi analoghi sono riassunte nelle Tabelle 1 (59, 60, 64, 67, 68, 71, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93).

2.4. Polimorfismo genico correlato alla vitamina D

I polimorfismi nei geni correlati al metabolismo della vitamina D, tra cui VDR, CYP27A1, CYP27B1, CYP24A1 e GC, sono stati associati al rischio e alla progressione del cancro e possono funzionare come un fattore prezioso nella prognosi del cancro. Qui, abbiamo riassunto gli studi epidemiologici e genetici condotti negli ultimi anni che descrivono l'associazione dei polimorfismi genici con il rischio di cancro, la progressione e la prognosi nella Tabella 2 (57, 93-119).

Una meta-analisi ha rivelato che alcuni polimorfismi nel gene VDR potrebbero essere correlati alla progressione del cancro al seno (114). Un altro studio che ha coinvolto 3336 casi di melanoma primario ha scoperto che specifici polimorfismi a singolo nucleotide (SNP) di VDR erano significativamente correlati con la sopravvivenza al melanoma (117). Uno studio caso-controllo che includeva 528 pazienti con CRC e 605 controlli senza cancro e uno studio di follow-up con 317 casi, condotti nella Cina nord-orientale, hanno evidenziato polimorfismi in CYP27B1 associati a un rischio ridotto di CRC mentre polimorfismi di CYP24A1 potrebbe portare a una prognosi peggiore di CRC (94). È stato anche riportato che una variante di CYP24A1 ha modulato l'associazione tra terapia ormonale combinata estrogeno-progestinico (E+P) e rischio di CRC, suggerendo l'importante ruolo del polimorfismo del CYP24A1 nella progressione del cancro (97). Altrettanto importante, i polimorfismi GC potrebbero essere un marcatore predittivo per l'esito delle chemioterapie (103). Questi dati supportano l'uso di specifici polimorfismi genici come potenziali marcatori per il rischio di cancro e la mortalità per cancro.

3. Meccanismi d'azione della vitamina D nel microambiente tumorale

L'attività antitumorale di $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, la forma attiva della vitamina D, è stata ampiamente studiata in numerosi tipi di cancro. Legandosi al VDR, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ha esercitato un'efficacia antitumorale regolando l'espressione genica bersaglio o azioni non genomiche correlate a diversi percorsi di segnalazione sia nelle cellule tumorali normali che nelle cellule staminali tumorali. Le azioni antitumorali di $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ includono l'induzione dell'arresto del ciclo cellulare, la differenziazione cellulare, l'apoptosi cellulare, la morte cellulare autofagica, nonché l'inibizione dell'angiogenesi tumorale metastatica. È importante notare che la vitamina D potrebbe modulare le

cellule stromali per sopprimere l'angiogenesi tumorale, la progressione e la metastasi nel microambiente tumorale (TME). Studi recenti dimostrano anche un ruolo antinfiammatorio della vitamina D nella TME. L'illustrazione schematica dei meccanismi correlati all'azione antitumorale della vitamina D nella TME è mostrata nella Fig. 3.

3.1. Cellule tumorali

3.1.1. Regolazione della proliferazione

È stato scoperto che $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ inibisce la proliferazione cellulare attraverso l'arresto del ciclo cellulare nella maggior parte delle cellule tumorali, il che svolge un ruolo importante nella prevenzione del cancro (76). L'effetto di $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ sulla distribuzione del ciclo cellulare dipendeva principalmente dall'induzione dell'espressione di p21 e p27. p21 e p27 sono stati identificati come bersagli di $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ed erano critici per l'arresto del ciclo cellulare in fase G1 e l'inibizione della proliferazione delle cellule cancerose (120, 121). Diversi studi hanno approfondito i meccanismi di azione e le vie di segnalazione attivate sia in cellule normali che tumorali (122, 123, 124, 125, 126, 127).

3.1.2. Induzione dell'apoptosi

$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ può indurre l'apoptosi cellulare in diverse cellule cancerose, principalmente nelle cellule del seno, della prostata e del carcinoma squamoso, effetti che spesso richiedono lunghe esposizioni a $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. È stato dimostrato che l'apoptosi cellulare mediata da $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ avviene attraverso un percorso dipendente dai mitocondri (77, 128, 129, 130, 131, 132). Inoltre, uno studio ha dimostrato che $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ potrebbe indurre l'apoptosi nelle cellule del cancro ovarico attraverso la down-regulation dell'attività della telomerasi (133, 134). $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ potrebbe accelerare l'apoptosi indotta da chemioterapici, migliorando così l'attività antitumorale di farmaci chemioterapici come paclitaxel, gemcitabina e desametasone (135, 136, 137, 138, 139, 140). Ciò ha indicato che $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, il normale integratore alimentare, potrebbe essere preso in considerazione per il trattamento combinato per il cancro.

3.1.3. Induzione della differenziazione

È stato riportato che l'induzione della differenziazione è coinvolta nella soppressione del cancro indotta da $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ è considerato un agente differenziante per le cellule leucemiche; potrebbe promuovere la differenziazione delle cellule leucemiche mieloidi in cellule mieloidi mature ed è stato utilizzato in sperimentazioni cliniche per la leucemia mieloide acuta (141, 142). Inoltre, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ può indurre la differenziazione nelle cellule tumorali, anche in altri tumori e attraverso specifiche vie di segnalazione (143, 144, 145, 146, 147, 148, 149).

3.1.4. Inibizione dell'angiogenesi e delle metastasi

Il percorso di segnalazione della vitamina D è anche associato all'angiogenesi tumorale, che è uno dei meccanismi che contribuiscono all'azione antitumorale di $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Il fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF) è un fattore di crescita che stimola la formazione di vasi sanguigni e la sua sovraespressione nelle cellule tumorali promuove l'angiogenesi e le metastasi (150). La soppressione dell'espressione e della segnalazione del VEGF mediata dal fattore 1 inducibile dall'ipossia (HIF-1 α) da parte di $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ è stata rilevata in molti tipi di cellule tumorali, tra cui i tumori della prostata, del seno e del colon (151, 152, 153). Infine, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ha anche soppresso la transizione epitelio-mesenchimale delle cellule del cancro ovarico determinando così l'inibizione della migrazione e dell'invasione (154).

3.1.5. Induzione dell'autofagia

L'induzione dell'autofagia da parte della vitamina D è stata inizialmente studiata nel sistema

immunitario. Prove crescenti (meglio comprovate nel cancro al seno) indicano che la vitamina D, così come il suo analogo EB1089, sopprime la progressione del cancro attraverso la morte cellulare indotta dall'autofagia (79). Prove recenti hanno dimostrato che l'effetto autofagico indotto dalla vitamina D è stato riscontrato specificamente nelle cellule del cancro al seno di tipo luminale e ha tratto grandi benefici in combinazione con l'idrossiclorochina (HCQ), un inibitore dell'acidificazione degli autolisosomi per la soppressione della crescita del cancro al seno in vivo (155). Studi hanno anche indicato che l'autofagia prodotta dalla vitamina D o dal suo analogo EB1089 potrebbe anche modulare la sensibilità alle radiazioni nelle cellule del cancro al seno e del cancro polmonare non a piccole cellule (NSCLC) (156). Soprattutto, la vitamina D funziona come un interruttore autofagico nel mantenimento della salute umana e in vari tipi di resistenza al cancro, fornendo una nuova prospettiva amplificando le risposte alle radiazioni nelle neoplasie umane.

3.1.6. Effetto non genomico

Le azioni non genomiche di $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ sono rapide e non dipendono dall'attivazione trascrizionale mediata da VDR (Fig. 2), recentemente esaminata da Hii e Ferrante (158). L'effetto non genomico più consolidato di $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ è il rapido assorbimento intestinale di Ca^{2+} . È stato dimostrato che l'alterazione dell'omeostasi intracellulare di Ca^{2+} è associata all'inizio del tumore, all'angiogenesi, alla progressione e alle metastasi (159, 160). Nelle cellule del carcinoma squamocellulare, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ha provocato l'apoptosi attraverso la rapida attivazione non genomica di specifiche vie di segnalazione (161). Questi risultati mostrano una duplice azione di VDR e ampliano la comprensione che l'attivazione non genomica di VDR potrebbe agire in sinergia con il percorso genomico dipendente da VDR per produrre l'effetto antitumorale di $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$.

3.2. Cellule stromali

La cellula stromale è una parte importante dello sviluppo del microambiente tumorale, perché promuove la proliferazione espansiva, le capacità metastatiche e la chemio resistenza dei tumori solidi. Le cellule stromali contengono molti tipi di cellule, tra cui cellule epiteliali, fibroblasti associati al tumore, cellule endoteliali derivate dal tumore e cellule immunitarie infiltranti. Sempre più studi dimostrano che diversi tipi di cellule stromali nel microambiente tumorale influenzano molti tratti distintivi del cancro. Ad esempio, le cellule endoteliali innescano l'angiogenesi tumorale, mentre i fibroblasti associati al cancro (CAF) sono coinvolti nell'attivazione dell'invasione tumorale e delle metastasi, nella proliferazione e nella resistenza alla morte cellulare (162, 163). Nuove prove suggeriscono che la vitamina D partecipa alla modulazione della firma genetica delle cellule dello stroma tumorale per regolare l'angiogenesi tumorale, la progressione e le metastasi. Tali risultati suggeriscono che la vitamina D è una promettente terapia per il cancro.

3.2.1. Cellula endoteliale derivata dal tumore

Sia gli studi in vitro che in vivo hanno dimostrato che $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ è in grado di inibire le cellule endoteliali derivate dal tumore (TDEC). È stato riportato che $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ e i suoi analoghi hanno inibito la proliferazione dei TDEC senza influenzare le normali cellule endoteliali aortiche a concentrazioni paragonabili a quelle richieste per sopprimere le cellule cancerose (152, 164). Di recente, prove emergenti hanno mostrato che $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ha represso l'angiogenesi tumorale in alcuni modelli in vivo di tumore alla prostata e di cancro al seno (165). Questi risultati indicano l'importanza della segnalazione VDR sui TDEC nella regolazione dell'angiogenesi. Va notato che $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ potrebbe indurre l'apoptosi delle cellule endoteliali germinanti VEGF, riducendo così la densità dei vasi sanguigni (152, 166). Pertanto, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ può funzionare come un importante regolatore nell'alterazione dell'angiogenesi patologica per regolare il microambiente tumorale.

3.2.2. Fibroblasti associati al cancro (CAF)

L'effetto di $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ sui CAF è stato studiato principalmente nell'adenocarcinoma pancreatico (PC) e nel CRC. La sovraespressione di VDR è stata riscontrata nelle cellule stromali tumorali del PC, comprese le cellule stellate pancreatiche (PSC) presenti nella matrice extracellulare e nei CAF (19). $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ha soppresso le metastasi del cancro al pancreas inibendo la secrezione di fattori di supporto alle metastasi nelle PSC e i fattori di crescita (19). In un recente rapporto, la vitamina D nei CAF pancreatici ha soppresso la trasmissione di alcuni micro RNA esosomiali associati al cancro (oncomiR) riducendo i loro effetti protumorali sulle cellule PC (167). Inoltre, è stato riportato che $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ha mostrato un effetto protettivo contro il CRC inibendo i CAF indipendentemente dall'espressione di VDR nelle cellule CRC, mentre una maggiore espressione di VDR nei CAF ha previsto una sopravvivenza complessiva più lunga nei pazienti con CRC (168). Sebbene siano stati ottenuti risultati promettenti sulla regolazione dei CAF da parte della vitamina D, i meccanismi sottostanti devono ancora essere valutati, soprattutto in diversi tipi di cancro.

3.2.3. Linfociti infiltranti il tumore

Recentemente, una serie di studi clinici e preclinici hanno dimostrato che i linfociti infiltranti il tumore (TIL) nel microambiente tumorale svolgono un ruolo significativo nella progressione del cancro o nella soppressione del tumore e possono essere identificati come un nuovo bersaglio terapeutico per il trattamento del cancro. Gli effetti della vitamina D sulle cellule immunitarie sono stati ampiamente studiati, soprattutto nella difesa dell'ospite contro i batteri come il *Mycobacterium tuberculosis*. È stato riportato che l'attività antibatterica della vitamina D su *M. tuberculosis* era mediata dall'autofagia (169, 170, 171). D'altro canto, la vitamina D svolge un ruolo significativo nell'immunità adattativa e la carenza di vitamina D potrebbe interrompere la differenziazione delle cellule immunitarie e avere conseguenze per infezioni virali o batteriche nei topi, malattie autoimmunitarie (172, 173, 174, 175). La vitamina D svolge effettivamente un ruolo importante sia nelle risposte immunitarie innate che in quelle adattative. Vi sono sempre più prove relative all'importante ruolo della vitamina D sulle cellule immunitarie come DC, cellule NK, cellule T, cellule B e TIL nel cancro e nell'infiammazione (176, 177, 178). Poiché il ruolo funzionale della vitamina D nell'immunoterapia del cancro è ancora limitato, sono necessari ulteriori studi sulla vitamina D nell'immunità antitumorale. Poiché l'immunoterapia del cancro sta diventando un argomento di attualità e apporta benefici a un numero crescente di pazienti oncologici in tutto il mondo, ci si aspetta che la vitamina D possa migliorare l'immunoprevenzione del cancro e aumentare l'attività delle cellule immunitarie per uccidere le cellule tumorali.

3.3. Cellule staminali tumorali

Le cellule staminali tumorali (CSC) o cellule tumorali che iniziano il tumore (TIC) sono in modo critico responsabili della carcinogenesi, della progressione, delle metastasi e della recidiva del tumore, ma rappresentano solo una piccola percentuale di cellule tumorali. Per quanto riguarda l'importante ruolo delle CSC a bassa percentuale nel microambiente del cancro, il targeting delle CSC potrebbe essere un metodo efficiente e promettente per la soppressione del cancro. Studi recenti hanno dimostrato che la vitamina D può sopprimere la progressione del cancro attraverso il targeting del compartimento delle CSC. Il ruolo della vitamina D nella regolazione delle CSC nei tumori gastrointestinali è stato esaminato in diversi studi e tipologia di tumore, principalmente nel cancro al seno e prostata (179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186). Presi insieme, i meccanismi alla base della regolazione della vitamina D delle CSC sembrano simili a quelli delle normali cellule tumorali.

3.4. Mediatori infiammatori

L'infiammazione svolge un ruolo importante nella tumorigenesi (187). Gli studi hanno indicato che

la vitamina D mostra effetti antinfiammatori all'interno del TME per inibire l'inizio e la progressione del cancro (188). Studi sugli animali hanno dimostrato che l'integrazione alimentare di vitamina D ha ridotto significativamente l'incidenza del cancro al colon nei topi, il che potrebbe essere dovuto alla riduzione delle citochine pro-infiammatorie nelle cellule epiteliali del colon (189, 190-192). La vitamina D è in grado di ridurre l'espressione di mediatori infiammatori in molti tipi di cancro come il cancro al seno, il cancro al colon, il cancro ovarico e il cancro alla prostata, (193-197). La vitamina D esercita effetti antinfiammatori attraverso la soppressione della produzione e dell'azione di mediatori infiammatori come citochine, chemiochine e prostaglandine e l'inibizione di specifiche vie di segnalazione nelle cellule tumorali, nei macrofagi e nelle cellule epiteliali, tutti fattori che potrebbero contribuire alla prevenzione della progressione del cancro e del progresso infiammatorio.

4. Conclusioni/prospettive

Prove sempre più numerose supportano fortemente l'idea che la carenza di vitamina D sia associata a un rischio elevato di cancro e a una prognosi sfavorevole. L'integrazione di vitamina D può esercitare una profonda soppressione dei tumori, in particolare tramite il targeting dei componenti del TME. È importante sottolineare che il ruolo emergente della vitamina D nella regolazione del TME fornisce una base meccanicistica per la sua potenziale efficacia nel trattamento del cancro. Sebbene i dati preclinici ed epidemiologici siano convincenti e forniscano prove a supporto dello sviluppo continuo della vitamina D o dei suoi analoghi per la terapia del cancro, non è stato condotto alcun trial clinico ben progettato sulla vitamina D. In particolare, il dosaggio ottimale di integrazione di vitamina D per ridurre il rischio di cancro o curare il cancro non è ancora chiaro. I futuri trial clinici che trattano i pazienti oncologici con dosi adeguate di vitamina D o nuovi analoghi, nonché la terapia di combinazione, potrebbero finalmente dimostrare la promessa dell'uso di una vitamina classica con bassa e nota tossicità negli esseri umani. Tali risultati potrebbero portare allo sviluppo di un medicinale efficace per la prevenzione e il trattamento delle neoplasie maligne in modo economico ed efficiente.