El efecto de la vitamina D en el cáncer: Una pequeña revisión

Autores: Gerbenn Seraphin, Sandra Rieger, Martin Hewison, Enrico Capobianco y Thomas S. Lisse

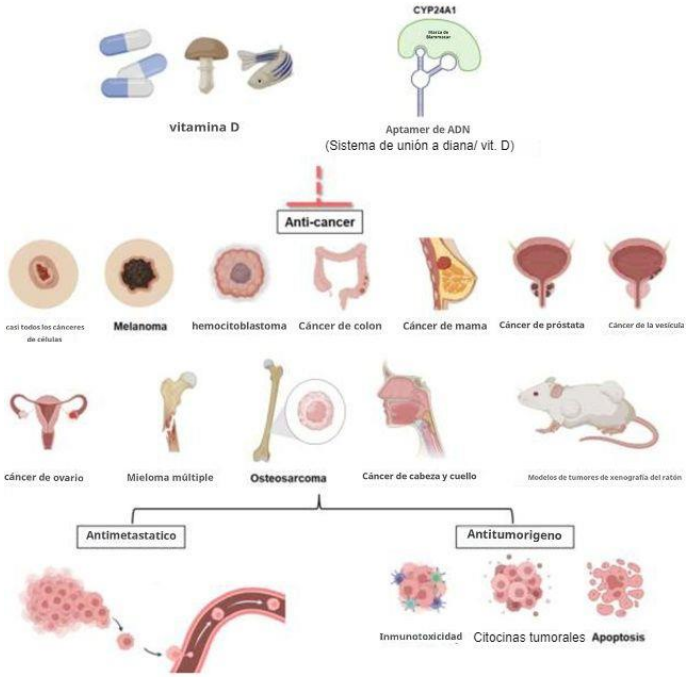
Fuente de artículo traducido:

Gerbenn Seraphin, S. R. (2023). The impact of vitamin D on cancer: A mini review. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*.

ABSTRACTO

En esta revisión, se resumen los avances más recientes en la investigación del cáncer relacionado con la vitamina D para proporcionar mayor conocimiento a nivel molecular y comprender su aplicación práctica en el cáncer. Aunque la vitamina D es conocida por regular la homeostasis mineral, su deficiencia también se ha asociado con el desarrollo y la progresión de varios tipos de cáncer. Estudios recientes en epigenómica, transcriptómica y proteómica han revelado nuevos mecanismos biológicos mediados por la vitamina D que influyen en la renovación celular, la diferenciación, la proliferación, la transformación y la muerte celular relacionado con el cáncer. Además, investigaciones en el microambiente tumoral han demostrado las complejas interacciones entre el sistema inmunológico y las propiedades antitumorales de la vitamina D. Estos hallazgos explican la relación entre los niveles de vitamina D circulante y el riesgo de desarrollar cáncer y la mortalidad a causa de esta enfermedad. La evidencia indica que niveles bajos de vitamina D en sangre están relacionados con un mayor riesgo de cáncer, y la suplementación, ya sea sola o en combinación con otros tratamientos como quimio/inmunoterapéuticos, puede mejorar los resultados clínicos. Estos resultados alentadores requieren más investigación y desarrollo de enfoques innovadores que se centren en la señalización de la vitamina D y los sistemas metabólicos para mejorar los resultados en el tratamiento del cáncer.

RESUMEN GRÁFICO



1. INTRODUCCIÓN

La deficiencia de vitamina D y las disparidades raciales están asociadas con una gran cantidad de enfermedades, incluido el cáncer, lo que resulta en una carga creciente para el sistema de salud [1-3]. Existen dos formas principales de vitamina D: la vitamina D_2 (ergocalciferol) y la vitamina D_3 (colecalciferol) [4]. La vitamina D_3 es sintetizada en la piel de los seres humanos en respuesta a la radiación UVB, mientras que la vitamina D_2 se obtiene de fuentes vegetales como los hongos comestibles (expuestos a la luz UV) en nuestras comidas, aunque con concentraciones variables y efectividad reducida [5]. Ambas formas de vitamina D son fisiológicamente inertes y deben convertirse por hidroxilación en 25(OH)D en el hígado mediante la vitamina D-25-hidroxilasa. El 25(OH)D es la forma principal de vitamina D en circulación, y su medición proporciona información sobre el estado de vitamina D en el entorno clínico [6]. En general, el rango normal para el 25(OH)D circulante es de 30 a 50 ng/mL, mientras que se considera deficiencia cuando es < 20 ng/mL. El 25(OH)D se hidroxila una vez más en los riñones o en tipos de células especializadas por la 25(OH)D-1-OHasa (CYP27B1) para formar 1-alfa, 25-dihidroxivitamina D (1,25$(OH)_2$D o calcitriol), que es la forma fisiológicamente activa de la vitamina D. Los efectos del 1,25$(OH)_2$D se realizan mediante el receptor de la vitamina D (VDR), que forma parte de los receptores nucleares intracelulares y puede inducir la detención del ciclo celular y la muerte celular mediante mecanismos postranscripcionales, postraduccionales y de regulación génica [7,12-22].

El reciente ensayo de suplementación VITAL demostró que niveles de vitamina D por encima de los necesarios para mantener la salud ósea pueden aumentar la supervivencia de pacientes con cáncer, especialmente entre los afroamericanos [4,23-31]. Según la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición más reciente (NHANES), los afroamericanos, hispanos e indios tienen 3.0, 3.0 y 2.8 veces más probabilidades de presentar deficiencia de vitamina D que los blancos [32], lo que podría explicar el impacto significativo de la vitamina D en las poblaciones raciales. Además, los resultados del ensayo VITAL han motivado a investigaciones adicionales para comprender los mecanismos detrás de los efectos anticancerígenos de la vitamina D [33]. Actualmente se están investigando nuevos fármacos y estrategias terapéuticas contra el cáncer que se enfocan en las vías metabólicas y de señalización de la vitamina D y sus metabolitos [34-36]. Por ejemplo, aunque la terapia de bloqueo de puntos de control inmunitario ha mejorado el pronóstico de tumores agresivos, muchos pacientes con cáncer adquieren resistencia inmunológica y no responden a estos tratamientos. Según nuevos estudios, la terapia combinada basada en vitamina D puede superar la resistencia inmunológica experimentada por los pacientes en inmunoterapias [37-40]. Por un lado, la vitamina D es un conocido regulador del sistema inmunológico que actúa sobre genes, factores de transcripción regulatorios y moduladores epigenéticos para promover respuestas antiinflamatorias en una variedad de enfermedades inmunológicas, incluido el cáncer (**Fig. 1A**) [41-43]. Sin embargo, se desconoce si la vitamina D tiene propiedades intrínsecas al tumor que hacen que los tumores tengan mayor inmunorreactividad al influir en sistemas efectores innovadores [44]. Dado que la vitamina D sensibiliza la inmunoterapia contra el cáncer, podría interactuar con estos supuestos sistemas efectores para sensibilizar la muerte celular tumoral, estableciendo un nuevo paradigma en la investigación de la vitamina D y abordando las disparidades raciales vinculadas a la deficiencia de vitamina D y el aumento de la incidencia de cáncer. En esta revisión,

accedemos a la literatura biológica de la base de datos ontológica PubMed para conocer los avances más recientes en la investigación del cáncer relacionada con la vitamina D (**Fig. 1B**). Utilizamos NETME [45], que extrajo elementos biológicos de PubMed para generar una red que deduce relaciones entre la vitamina D y el cáncer en aproximadamente 904 artículos de 2022 a 2023, como se muestra en la (**Tabla 1**), formando la base de esta revisión.

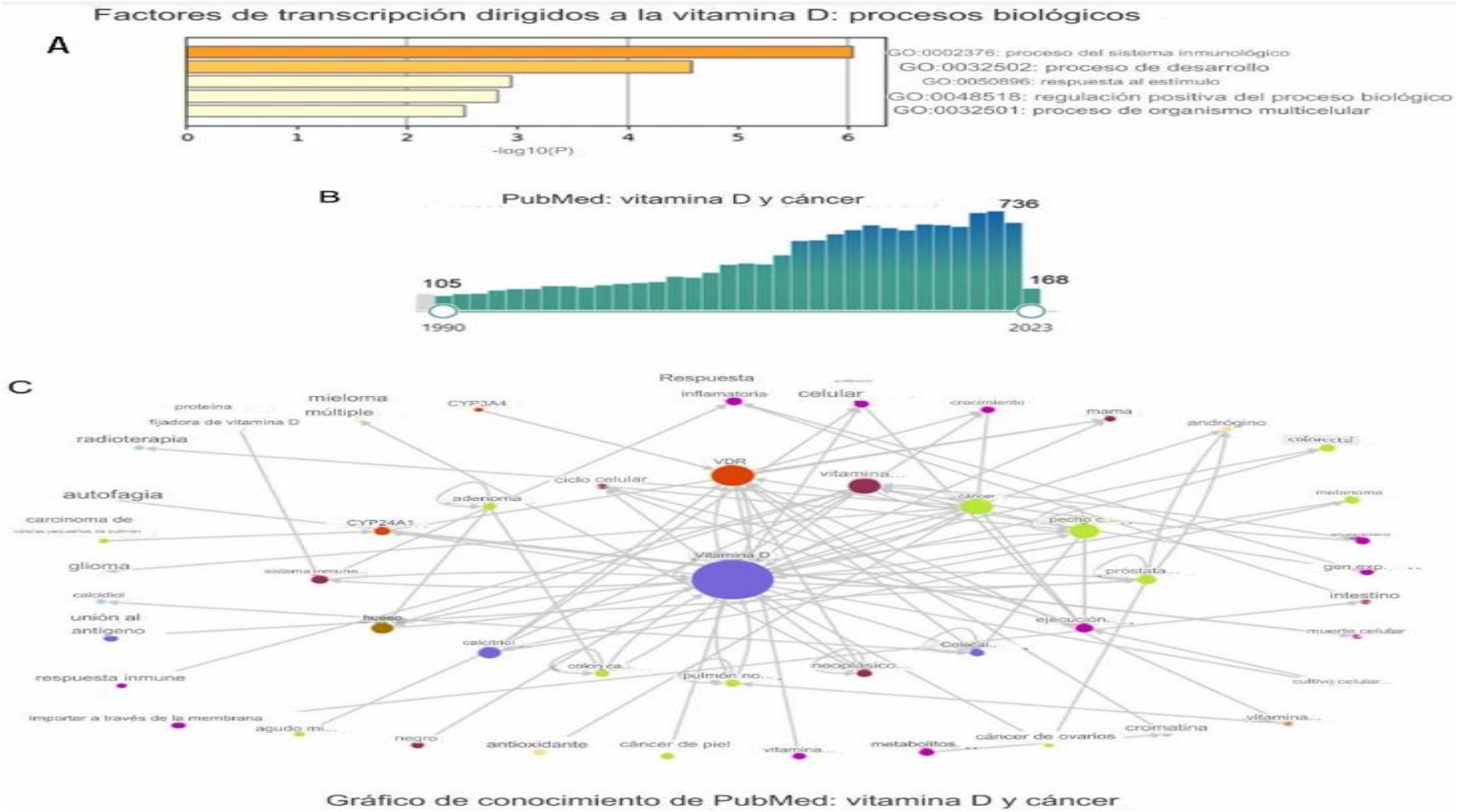


Fig. 1. Avances recientes en la investigación del cáncer relacionada con la vitamina D. (**A**) Ontología de Procesos Biológicos de alto nivel regulados por factores de transcripción dirigidos por vitamina D: BCL6, NFE2, POU4F2, ELF4, IRF5, MAFF, MYCL, NFXL1, TFEC, MAMLD, PPARGC1B, SRA1, ZBTB46 (fuente: Metascape.org). (**B**) Un rápido aumento en el número de artículos publicados sobre vitamina D y cáncer en PubMed entre 1990 y 2023. (**C**) Se utilizó la representación gráfica de conocimiento de PubMed para evaluar las relaciones entre la vitamina D y el cáncer en aproximadamente 904 de los artículos más recientes accedidos en PubMed.

Tabla 1. Resumen de los avances recientes en la investigación del cáncer con vitamina D del gráfico de conocimiento de PubMed

Cáncer	Sistema de vitamina D/ variantes *VDR*	Efectos	Referencias
Cáncer de mama	25(OH)D	▪ Deficiencia relacionada a un grado más alto; Los pacientes más jóvenes/obesos son más susceptibles.	[47]
	Variante VDR Fok IT(f)	▪ Mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama entre las mujeres del norte de India.	[48]
	VDR-IGF1R	▪ La alta expresión de VDR e IGF1R combinada con un nivel bajo de 25(OH) promueve el crecimiento del cáncer de mama.	[50]
	Antiestrógenos, 1,25(OH) $_2$D y EB1089	▪ La activación de la señalización de VDR promovió la expresión de ERa y la eficacia antiestrógeno en los cánceres de mama triple negativos.	[51] , [52]
	CYP24A1	▪ Supresión de células de cáncer de mama sensibilizadas por CYP24A1 a fármacos quimioterapéuticos, incluida la vitamina D.	[57]
Cáncer de ovario	25(OH)D	▪ Las personas con niveles séricos elevados de 25(OH)D tenían un riesgo 37% menor de cáncer de ovario.	[59]
Glioblastoma	1,25(OH) $_2$D , agonista de VDR	▪ Indujo muerte celular programada y autofagia citotóxica, e inhibió la migración.	[61] , [62]
	CY24A1	▪ La acidosis indujo la expresión *de CYP24A1* en el microambiente de glioblastoma que afectó las funciones de 1,25(OH) $_2$D.	[63]
Melanoma	Vitamina D_3	▪ Las personas que tomaban suplementos de vitamina D $_3$ con regularidad tenían un menor riesgo de desarrollar melanoma.	[109]
	25(OH)D	▪ Niveles séricos bajos asociados con una supervivencia reducida del paciente con o sin tratamiento con inhibidores de BRAF/MEK o inmunoterapia	[110] , [111]
	1,25(OH) $_2$D	▪ Expresión inducida de caspasas activadas y PTEN para promover la apoptosis.	[112] , [113]
Mieloma múltiple	25(OH)D	▪ Reducción de la neuropatía periférica asociada con el mieloma.	[75]
	1,25(OH) $_2$D , bortezomib	▪ El tratamiento superó la resistencia a bortezomib en una línea celular de mieloma.	[67]
Cáncer de próstata	*Variante VDR Apa* I (A/C)	▪ Asociado con un mayor estadio clínico del cáncer de próstata en hombres egipcios.	[70]
	25(OH)D, andrógenos	▪ Disminución de la expresión *de Lrp2* (transportador de andrógenos de megalina), correlacionada con hombres afroamericanos.	[71]
	1,25(OH) $_2$D	▪ Inhibición de la expresión de los genes c-MYC y EMT; promovió la respuesta de	[72]

		proteínas desplegadas en líneas celulares de cáncer de próstata.	
Carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello	VDR, 1,25(OH) $_2$D	▪ Los HNSCCs poco diferenciados expresaron niveles altos de VDR agravados por niveles bajos de 25 (OH) D; Vía PI3K/Akt/mTOR suprimida.	[75]
	25(OH)D	▪ Los pacientes con niveles bajos que recibían quimiorradioterapia desarrollaron dermatitis cutánea y mucositis.	[76]
Cáncer de vejiga	1,25(OH) $_2$D	▪ Mejora de la eficacia del cisplatino en líneas celulares de cáncer de vejiga.	[79]
Osteosarcoma	1,25(OH) $_2$D , calcipotriol	▪ Metástasis suprimida y crecimiento tumoral al afectar las vías NMD, ROS y EMT.	[68] , [77] , [83]
Cáncer colonrectal	Vitamina D_3	▪ Una mayor ingesta resultó en un 17% menos de riesgo de cáncer colorrectal localizado en el colon proximal en las mujeres noruegas.	[85]
	VDR , *CYP3A4*	▪ Regulación negativa en el tejido del cáncer colorrectal, lo que sugiere una alteración de la vía metabólica de la vitamina D.	[87]
	rs4588 *Una variante del gen *GC*	▪ Puede mejorar la biodisponibilidad tisular de la vitamina D circulante, por lo que protege contra el cáncer colorrectal.	[89]
	1,25(OH) $_2$D	▪ "Se suprimieron las células madre del cáncer colorrectal mediante la inducción de ferroptosis y la regulación negativa *de SLC7A11*".	[90]
	25(OH)D	▪ El mantenimiento de niveles adecuados se asocia con un menor riesgo de cáncer colorrectal esporádico.	[61]
	1,25(OH) $_2$D	▪ SIRT1 activado en líneas celulares de cáncer colorrectal HCT 116 y HT-29 mediante autodesacetilación, lo que da como resultado una respuesta antiproliferativa.	[102]
	VDR , ascitis biliar	▪ Una dieta rica en grasas en ratones provocó que la microbiota intestinal produjera metabolitos que suprimieran la inflamación y el cáncer asociado a la colitis al activar la vía de señalización VDR.	[103]
	VDR/p53	▪ Ambas proteínas interactuaron para inducir genes que promueven la betaoxidación de ácidos grasos peroxisomales en ratones como mecanismo por el cual la vitamina D inhibe el cáncer colorrectal.	[104]
	ablación *vdr*	▪ Resultó en una disminución de la expresión de las uniones estrechas de Claudin-10 en el epitelio intestinal, lo que provocó un aumento de la permeabilidad, el número de tumores y la infiltración bacteriana.	[105]
	Vitamina D3 , neferina	▪ Efectos antiproliferativos sinérgicos sobre las células de cáncer colorrectal HCT-116; La	[106] , [107]

		eficacia en dosis más bajas promete reducir los efectos secundarios.	
Carcinoma de células escamosas	*VDR Fok* I, variantes Poly-A, 25(OH)D	▪ Variantes y niveles bajos de 25(OH)D asociados con la enfermedad.	[116]
	1,25(OH) $_2$D	▪ SCC suprimido utilizando tanto la línea celular de SCC humano A431 como un modelo de ratón de SCC con xenoinjerto mediante la inhibición de mTOR y la activación de la autofagia.	[118]
Cáncer de pulmón de células no pequeñas (adenocarcinoma de pulmón)	Aptámeros de ADN dirigidos a CYP24A	▪ Sensibilizó los efectos antiproliferativos del 1,25(OH)$_2$D.	[34]

2. CÁNCER DE MAMA (BC POR SUS SIGLAS EN INGLES)

El cáncer de mama es la principal causa de muerte entre las mujeres a nivel mundial, con 2.3 millones de nuevos casos diagnosticados cada año [46]. Estudios clínicos han demostrado que la deficiencia de 25(OH)D es común en pacientes con cáncer de mama, especialmente en mujeres jóvenes y obesas, que son más susceptibles [47]. Esta deficiencia se ha asociado con un grado más alto de cáncer de mama y con subtipos de cáncer de mama negativos para el receptor de estrógeno (ER), lo que indica una pérdida de los efectos protectores de la vitamina D y posibles interacciones hormonales adicionales. De igual manera, otros estudios han identificado polimorfismos del receptor de la vitamina D (VDR) como posibles factores de riesgo para el cáncer de mama en diferentes poblaciones étnicas, como en mujeres del norte de la India en Nueva Delhi [48]. Estudios han demostrado que las mujeres con niveles más altos de 25(OH)D en sangre tienen un menor riesgo y estadío de cáncer de mama, y que aquellas con el alelo T (f) polimórfico para el sitio Fok I del VDR (genotipo: CT/TT) tienen un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama en comparación con aquellas con el alelo C (F) "silvestre" (genotipo: CC). El polimorfismo Fok I (rs2228570) se localiza en el codón de inicio en el exón 2, lo que ocasiona un sitio de inicio de traducción modificado y la formación de una variante larga del VDR de 427 aminoácidos con una menor eficacia de activación génica que el alelo C "silvestre", el cual se ha demostrado que promueve respuestas antiinflamatorias más activas [49]. Esta combinación alélica podría ser la causa del mayor riesgo de cáncer de mama en mujeres del norte de la India, lo que justifica la necesidad de investigaciones adicionales.

Investigaciones recientes han investigado la relación entre el receptor de vitamina D (VDR) y el receptor del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF1R) en la progresión del cáncer de mama desde una perspectiva endocrinológica y traslacional [50]. En un análisis retrospectivo de 48 pacientes con cáncer de mama, aproximadamente el 44% presentaba deficiencia de 25(OH)D. Sin embargo, se observó una elevada expresión de la proteína VDR en el 56% de los casos, lo cual estuvo significativamente asociado con una alta expresión de IGF1R ($p = 0.031$). Estos hallazgos sugieren una interesante interacción hormonal que podría intervenir en la señalización del VDR y del IGF1R. El VDR tiene propiedades anticancerígenas, mientras que el IGF1R promueve el cáncer, y los niveles diferenciales de vitamina D circulante y hormonas IGF1 podrían influir en la progresión del cáncer de mama. Las implicaciones clínicas de modular el eje

hormonal IGF1-vitamina D presentan posibilidades prometedoras para el tratamiento del cáncer de mama. Investigaciones recientes también han demostrado y caracterizado los efectos antitumorales de los antiestrógenos, el calcitriol y el EB1089 (un potente agonista sintético del VDR) en modelos de cáncer de mama triple negativo (TNBC) [51,52]. García-Becerra et al., encontraron que el calcitriol provocó la expresión del receptor de estrógeno alfa (ERα) en TNBC, restableciendo las respuestas antitumorales a los antiestrógenos [51,52]. Descubrieron que tanto el VDR como el receptor X retinoico (RXR) forman un complejo en un elemento de respuesta a la vitamina D (VDRE) específico dentro de la región promotora del gen ERα, lo que se acompañó de una disminución en las actividades de metiltransferasa de ADN y desacetilasa de histonas. También demostraron que el EB1089 tenía propiedades anticancerígenas potentes en TNBC, así como en modelos de células de cáncer de mama positivas para EGFR y HER2 y en ratones portadores de tumores [36,53]. Además, al aumentar la expresión de ERα, el EB1089 sensibilizó las respuestas al fulvestrant (un antiestrógeno) en términos de la inhibición de la proliferación celular, el volumen tumoral y el metabolismo celular tanto en sistemas in vitro como in vivo. Estos hallazgos sugieren que el tratamiento combinado de antiestrógenos y agonistas del VDR en pacientes con TNBC podría ser una estrategia terapéutica innovadora y eficaz. Otros estudios sobre el cáncer de mama han investigado métodos alternativos para sensibilizar las respuestas a la quimioterapia mediante la modulación de la enzima que se encarga del catabolismo de la vitamina D, citocromo P450 familia 24 subtipo A1 (CYP24A1). Se ha observado que la supresión de CYP24A1 n (https://www.cancergenetics.org) [54-56], cuya expresión está aumentada en varios tipos de cáncer, incluido el cáncer de mama, mejora la sensibilidad a fármacos antitumorales, como la vitamina D, con diferentes mecanismos de acción en pacientes con cáncer de mama [57].

2.1. Cáncer de ovario

Con una incidencia global de 313,000 nuevos casos por año, el cáncer de ovario es la principal causa de muerte por cáncer entre los tumores ginecológicos [58]. Recientemente, investigadores realizaron un metaanálisis utilizando bases de datos como MEDLINE y Web of Sciences para investigar las relaciones entre la ingesta dietética de vitamina D y los niveles séricos de 25(OH)D y el riesgo relativo (RR) de cáncer de ovario [59]. Las personas con niveles elevados de 25(OH)D en sangre presentaron 37% menos riesgo de presentar cáncer de ovario en comparación con aquellas con niveles bajos en 15 estudios observacionales (RR combinado = 0.63). Por otro lado, la ingesta general de vitamina D mostró una relación inversa débil (RR = 0.92). Esta relación inversa fue más pronunciada en estudios de casos y controles que en estudios prospectivos al realizar comparaciones. En general, los niveles séricos de 25(OH)D pueden ser un marcador pronóstico para identificar el efecto sobre el cáncer de ovario.

2.2. Glioblastoma

El glioblastoma es el cáncer primario más común en el cerebro, con aproximadamente 250,000 nuevos casos cada año [60]. En líneas celulares de glioblastoma de ratas y humanos, el 1,25$(OH)_2$D inhibió el ciclo celular, indujo la muerte celular programada y la autofagia citotóxica [61]. A través de la auto regulación del VDR, la vitamina D también inhibió la migración y la invasión de los glioblastomas, así como su capacidad de

autorrenovación. Es importante destacar que análogos de moléculas pequeñas con efectos anti-hipercalcémicos clínicamente relevantes del 1,25(OH)$_2$D produjeron efectos anticancerígenos similares contra los glioblastomas en estudios in vivo, además de efectos sinérgicos con agentes quimioterapéuticos [62]. Actualmente se están llevando a cabo estudios de suplementación con vitamina D en varios ensayos clínicos de terapias combinadas para superar la resistencia a la quimioterapia en el glioma, aunque hasta el momento no se han hecho públicos los resultados (https://clinicaltrials.gov: NCT00008086, NCT01181193). Investigaciones recientes también mostraron que el entorno ácido de los gliomas promueve la auto renovación de las células similares a células madre del glioma, con la acidosis induciendo la expresión de CYP24A1 y el posterior catabolismo del 1,25(OH)$_2$D [63]. Estos hallazgos sugieren el potencial uso de análogos de vitamina D resistentes a la degradación por CYP24A1 y/o la inhibición de CYP24A1 en el tratamiento de los gliomas en el futuro.

2.3. Mieloma múltiple y neuropatía periférica

El mieloma múltiple es un cáncer poco común que afecta a las células plasmáticas y tiene una incidencia mundial de 160,000 casos por año [64]. Recientemente, se evaluaron los efectos neuropatológicos periféricos en treinta y nueve pacientes con mieloma múltiple que recibieron 25(OH)D durante seis meses [65]. En el estudio, el 66% de los pacientes con niveles iniciales inadecuados de 25(OH)D lograron niveles adecuados después de la suplementación, lo que resultó en una disminución significativa en la gravedad de la neuropatía periférica. Aunque los resultados son prometedores, se requieren más estudios mecanísticos de causa y efecto para comprender mejor los efectos clínicos de la suplementación con 25(OH)D. Además, el bortezomib, un inhibidor de proteasomas utilizado en el tratamiento del mieloma múltiple, a menudo conduce a resistencia inmune en los pacientes. Dado que la vitamina D es un importante regulador del sistema inmunológico [9,66], se realizaron estudios en la línea celular de mieloma múltiple U266 para comprender mejor cómo la vitamina D podría superar la resistencia al bortezomib [67]. Los investigadores descubrieron que la resistencia al bortezomib estaba relacionada con el metabolismo del ATP y la fosforilación oxidativa, y que la vitamina D podría influir en estas vías de resistencia para proporcionar un metabolismo celular adecuado. Estos hallazgos son coherentes con investigaciones previas sobre los efectos de la vitamina D en el metabolismo energético mitocondrial y el estrés oxidativo en el cáncer óseo [68], lo que sugiere que las vías y mecanismos anticancerígenos de la vitamina D pueden ser relevantes en diferentes tipos de cáncer.

2.4. Cáncer de próstata

El cáncer de próstata es el cáncer más común en hombres, con 1.4 millones de nuevos casos diagnosticados cada año [69]. Investigaciones recientes sugieren que el polimorfismo Apa I (A/C) en el intrón 8 del gen VDR puede ser un marcador de diagnóstico y pronóstico para el estadío del cáncer de próstata maligno en hombres egipcios en comparación con hombres con hiperplasia prostática benigna [70]. A pesar de que el polimorfismo Apa I (A/C) no afecta a la proteína codificada por el VDR, la explicación de esta asociación no está clara y podría representar consecuencias epistáticas y/o regulatorias génicas complejas. Investigaciones recientes en próstatas normales y cancerosas han caracterizado la relación entre los niveles de testosterona/dihidrotestosterona (DHT) y el transporte celular mediado por el sistema

de señalización de la vitamina D en la población afroamericana [71]. Se descubrió que la pérdida de Lrp2 (transportador de megalina específico del epitelio prostático) en ratones resultó en niveles más bajos de testosterona y DHT unidos a la globulina de unión a hormonas sexuales de la próstata. Esta asociación también se observó en hombres afroamericanos, donde los niveles de DHT prostático eran elevados pero inversamente relacionados con el estado de 25(OH)D en suero. Los autores también demostraron que el tratamiento con 25(OH)D disminuyó directamente a Lrp2, lo que sugiere un mecanismo anti-tumoral/transformador que implica la exclusión de andrógenos de manera dependiente de megalina en las células epiteliales de la próstata. Esta investigación tiene implicaciones clínicas y terapéuticas para los pacientes con cáncer de próstata, ya que la deficiencia de vitamina D puede influir en el transporte de andrógenos mediado por megalina para promover el cáncer de próstata, mientras que la suplementación puede proteger contra el cáncer de próstata, como se describió recientemente en el ensayo de suplementación VITAL [28,31]. Mediante el uso de líneas celulares de cáncer de próstata (LNCaP/22Rv1), estudios mecanísticos adicionales revelaron que 1,25$(OH)_2$D puede inhibir la progresión tumoral al regular negativamente la señalización del receptor androgénico, así como la expresión génica de c-MYC y la transición epitelial-mesenquimal (EMT) [72]. Los autores también demostraron que 1,25$(OH)_2$D produjo niveles moderados de respuesta de proteínas desplegadas en células de cáncer de próstata a través de las vías PERK/IRE1a del retículo endoplásmico (ER), lo que indica que la apoptosis mediada por el ER podría ser un mecanismo patológico potencial para inducir la muerte celular [73].

2.5. Carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello

Los carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello (HNSCC por sus siglas en inglés) son los tipos de cáncer más comunes en la región de la cabeza y el cuello, con 890,000 nuevos casos reportados cada año a nivel mundial [74]. Estos carcinomas se desarrollan en el revestimiento mucoso de la cavidad oral, la faringe y la laringe. Aunque la investigación sobre el sistema de señalización de la vitamina D y los HNSCC es limitada, estudios recientes han mostrado que los HNSCC poco diferenciados presentan niveles elevados de VDR y Ki67, mientras que los tumores bien diferenciados no los expresan [75]. De manera interesante, se encontró que los pacientes con HNSCC poco diferenciados presentaban los niveles más bajos de 25(OH)D en suero entre los grupos de pacientes estudiados, lo que sugiere una menor activación del sistema de señalización de la vitamina D, a pesar de contar con la maquinaria necesaria en aquellos pacientes con un pronóstico desfavorable. Además, se observó una diferencia entre géneros, ya que las pacientes femeninas presentaban una mayor deficiencia de vitamina D que los hombres y tenían tumores poco diferenciados en mayor medida. En el mismo estudio, la incorporación de 1,25$(OH)_2$D a los HNSCC promovió la translocación nuclear del VDR, lo que sugiere un sistema terapéutico modificable. De igual manera, en modelos de esferoides 2D y 3D, el tratamiento combinado con el quimioterapéutico cisplatino aumentó significativamente los efectos antitumorales de 1,25$(OH)_2$D mediante la inhibición de la vía PI3K/Akt/mTOR. Los autores sugirieron que al utilizar terapias de suplementación basadas en vitamina D para el tratamiento de los HNSCC, se debe tener en cuenta el género. Por otro lado, nuevos hallazgos sobre la terapia de quimiorradiación concurrente en los HNSCC mostraron que los pacientes con deficiencia de 25(OH)D presentaban más dermatitis cutánea y mucositis que aquellos con niveles óptimos de

25(OH)D [76]. Observamos pólipos cutáneos y dermatitis en un modelo de ratón metastático humanizado con xenoinjerto de osteosarcoma [77]. Estas patologías cutáneas podrían estar relacionadas con respuestas micrometastásicas y paracrinas de células cancerosas circulantes, las cuales fueron suprimidas por la vitamina D (ver sección de Osteosarcoma). En conjunto, estos hallazgos sugieren que la vitamina D podría tener un papel protector en los carcinomas de cabeza y cuello (HNSCC).

2.6. Cáncer de vejiga

El cáncer de vejiga es un tipo de cáncer poco común que se origina en el revestimiento de la vejiga y progresa a carcinoma urotelial, con 573,000 nuevos casos reportados a nivel mundial cada año [78]. Estudios recientes han demostrado que 1,25$(OH)_2$D mejoró la eficacia del cisplatino en las líneas celulares de cáncer de vejiga T24 y ECV-304 en comparación con las células endoteliales normales HUVEC [79]. La terapia combinada aumentó las respuestas apoptóticas, medidas mediante la tinción de Annexin V y la expresión de P-gp. Este estudio sugiere que el cisplatino quimioterapéutico puede ser utilizado a dosis más bajas en combinación con la terapia de vitamina D para mejorar la eficacia y reducir los posibles efectos secundarios en los pacientes.

2.7. Osteosarcoma (cáncer de hueso)

El osteosarcoma es el tipo de cáncer más común que se origina en las células osteoblásticas formadoras de hueso, con 27,000 nuevos casos diagnosticados a nivel mundial cada año [25]. Debido al aumento en la degradación del ARN mediada por el mecanismo de degradación de mutaciones sin sentido (NMD), las especies reactivas de oxígeno (ROS) y la transición epitelial-mesénquima (EMT), los osteosarcomas son resistentes al sistema inmunológico y tienden a producir metástasis [44, 68,80-82]. Este incremento de la NMD en el osteosarcoma se ha asociado con la degradación de numerosas proteínas que ofrecen protección contra el cáncer, incluyendo una mayor adhesión entre células, el reconocimiento inmune por parte de las células T citotóxicas y la supresión tumoral (por ejemplo, p53). Aunque se conocen las propiedades anticancerígenas de la vitamina D, aún no se comprende por completo su eficacia y mecanismo de acción contra los osteosarcomas. Para debatir esta falta de conocimiento, recientemente se investigaron los efectos de la vitamina D y el calcipotriol en modelos de osteosarcoma, tanto en células como en animales, demostrando que la vitamina D reprograma genes relacionados con la degradación del ARN y la transición epitelial-mesenquimal, lo cual influye en aspectos como la fibrosis. También se observó que la vitamina D tiene un efecto negativo en la migración celular, lo cual se evidenció en ensayos de laboratorio y modelos animales [77]. Demostramos que la vitamina D inhibió el osteosarcoma reprogramando los genes de la transición epitelio-mesénquima (EMT) mediada por NMD y SNAI2, utilizando enfoques epigenómicos y transcriptómicos, lo que impactó en resultados como la fibrosis. Para investigar el papel regulador negativo de la vitamina D en la migración celular, realizamos ensayos de migración celular (rasgado) e invasión in vitro, así como una estrategia de seguimiento de linaje in vivo y knockout condicional del receptor de vitamina D (Vdr), que evidenció que la señalización de la vitamina D, en general, afectaba directamente la migración celular del osteosarcoma y las lesiones cutáneas. También demostramos, por primera vez, que el calcipotriol inhibió significativamente la diseminación del osteosarcoma y el crecimiento tumoral en un modelo de metástasis de osteosarcoma en ratones xenoinjertados. Los

efectos paracrinos de las células de osteosarcoma humano transmigratorias, localizadas en compartimentos de tejido, determinaron muchas de las características patológicas asociadas con el modelo de osteosarcoma metastásico (por ejemplo, cicatrización de heridas comprometida, formación de pólipos cutáneos y quistes). La función antioxidante de la vitamina D en el osteosarcoma fue crucial para sus beneficios, especialmente contra la enfermedad metastásica, que dependía en gran medida de la alta producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) para promover la migración de las células de osteosarcoma [68]. Estos hallazgos revelaron nuevos mecanismos de inhibición del osteosarcoma por parte de la vitamina D y el calcipotriol, lo que podría tener aplicaciones clínicas en pacientes con este tipo de cáncer [83].

2.8. Cáncer colorrectal

El cáncer colorrectal se origina en las células que recubren el colon o el recto y afecta a aproximadamente 1.9 millones de personas cada año a nivel mundial [84]. Un estudio reciente realizado con participantes del Estudio de Cohorte de Mujeres Noruegas y Cáncer (95,416 participantes, 1774 casos de cáncer colorrectal) encontró que las pacientes con una mayor ingesta de vitamina D_3 tenían un riesgo un 17% menor de desarrollar cáncer colorrectal en el colon proximal en comparación con aquellas con una menor ingesta de vitamina D_3 [85]. Estos hallazgos sugieren que la vitamina D podría estar asociada con diferentes áreas del colon, lo cual podría estar relacionado con la mayor expresión del receptor de la vitamina D en el colon proximal [86]. Estudios recientes de la expresión génica de los genes de la vía metabólica de la vitamina D en tejido de cáncer colorrectal han revelado que tanto el receptor de la vitamina D como el CYP3A4 se encontraban disminuidos en la población afectada por la enfermedad [87]. En el hígado, el CYP3A4 desempeña un papel importante en la transformación y degradación de muchos fármacos, incluyendo la vitamina D_3 y D_2 [88]. Los autores plantearon la hipótesis de que el metabolismo de la vitamina D podría estar alterado en el desarrollo del cáncer colorrectal. Un análisis secundario reciente de un ensayo clínico aleatorizado con 2,259 participantes que presentaban adenomas de colon reveló que la variante rs4588*A del gen de la proteína de unión a la vitamina D (DBP), GC, podría mostrar una mayor respuesta a la vitamina D_3 a 1000 UI en relación con el adenoma colorrectal [89]. A pesar de que los pacientes con la isoforma DBP2 (codificada por el alelo rs4588*A) tenían más probabilidades de tener concentraciones más bajas de 25(OH)D, se planteó la hipótesis que la isoforma DBP2 podría mejorar la biodisponibilidad tisular de la vitamina D circulante. Sin embargo, se requieren más pruebas bioquímicas para establecer una relación clara de causa y efecto.

Desde una perspectiva mecanicista, investigaciones recientes han demostrado que $1,25(OH)_2D$ suprimió las células madre del cáncer colorrectal al inducir ferroptosis, un tipo de muerte celular programada mediada por hierro [90]. Se observó que el $1,25(OH)_2D$, (aunque a niveles suprafisiológicos de 100 nM), suprimió la proliferación de estas células madre y la formación de esferoides tumorales tanto en entornos de laboratorio como en modelos animales al generar especies reactivas de oxígeno (ROS) y al disminuir la expresión de SLC7A11, un transportador que facilita la captación de cisteína antioxidante. Además, se identificó la participación de TP53 y MAPK3 en la vía de la ferroptosis [91]. A pesar de la relevancia de estos hallazgos, las concentraciones elevadas de $1,25(OH)_2D$ utilizadas en los estudios probablemente no se alcancen en los

pacientes, y mucho menos las concentraciones potencialmente peligrosas de 1,25$(OH)_2$D administradas en los estudios con animales (es decir, 30 g/kg de peso corporal) [92,93]. Es importante destacar que un estudio reciente con 389 pacientes con cáncer colorrectal mostró que niveles adecuados de 25(OH)D en suero se relacionan con un menor riesgo de cáncer colorrectal esporádico, lo que recalca la importancia de las dosis de tratamiento [61].

Investigaciones recientes han demostrado que la señalización de la vitamina D modula las respuestas anticancerígenas en varios tipos de cáncer, incluyendo las células de cáncer colorrectal, al influir en la expresión y las modificaciones postraduccionales de la familia de proteínas Sirtuina (SIRT). La Sirtuina 1 (SIRT1) es conocida como un "guardián del genoma" y es un miembro prototípico de esta familia, actuando como desacetilasa de histonas dependiente de NAD+ con funciones duales en la tumorogénesis [94]. SIRT1 promueve la metástasis y la invasión en diferentes cánceres, como los de próstata [95], mama [96], pulmón [97], colon [98] y melanoma [99]. Esto resulta en la desacetilación de proteínas implicadas en la supresión tumoral y/o en la reparación del daño en el ADN, y la inhibición farmacológica de SIRT1 ha mostrado reducir el crecimiento y la proliferación del cáncer [100]. La vitamina D disminuyó la expresión de SIRT1 y SIRT4 como parte de sus propiedades anticancerígenas en células de osteosarcoma [68]. Sin embargo, SIRT1 también actúa como un supresor tumoral al reprimir oncogenes como c-MYC mediante desacetilación [101]. Hallazgos recientes en preprensa utilizando líneas celulares de cáncer colorrectal HCT 116 y HT-29 indicaron que 1,25$(OH)_2$ D activó SIRT1 a través de auto desacetilación, lo que resultó en una respuesta anti proliferativa, y la activación farmacológica de SIRT1 replicó también las respuestas a la vitamina D [102]. Sin embargo, las interacciones potencialmente negativas con oncogenes que regulan la respuesta anti proliferativa en células de cáncer colorrectal aún no se comprenden completamente. Por lo tanto, dependiendo del tipo y subtipo de cáncer, la modulación de SIRT1 por la vitamina D puede ser una espada de doble filo.

En estudios recientes en animales, se observó que los ratones que seguían una dieta alta en grasas producían metabolitos de la microbiota intestinal que suprimían la inflamación y el cáncer asociado a la colitis al activar la vía de señalización del receptor de la vitamina D (VDR). Los investigadores demostraron que la dieta alta en grasas inducía la formación de ascitis biliar fecal secundaria, lo que activaba directamente el VDR y los genes antiinflamatorios en ratones con cáncer asociado a la colitis y en células epiteliales HT29. Además, estudios recientes en ratones in vivo demostraron que el VDR se asociaba con la proteína supresora de tumores p53 para inducir genes que promueven la beta-oxidación de ácidos grasos peroxisomales (FAO) como un mecanismo por el cual la vitamina D inhibía el cáncer colorrectal [104]. Los autores demostraron que el aumento de la beta-oxidación de ácidos grasos provocaba una acetilación mejorada e inhibición de la Aminoimidazol-4-Carboxamida Ribonucleótido Formil transferasa/IMP Ciclohidrolasa (ATIC), una enzima catalítica en la vía de biosíntesis de purinas [68]. La acetilación de ATIC mediante VDR/p53 se relacionaba inversamente con el crecimiento tumoral de cáncer colorrectal tanto en muestras de cáncer de ratones como en humanos. Además, investigadores descubrieron recientemente que la eliminación del VDR resultaba en una disminución en la expresión de la proteína de unión estrecha Claudina-10 en el epitelio intestinal, lo que conllevaba a un aumento en la permeabilidad, el número de tumores y la infiltración bacteriana [105]. Estos hallazgos indican que el VDR

es un factor importante del huésped que podría ser un objetivo terapéutico para reducir el riesgo de desarrollo y progresión del cáncer de colon.

Finalmente, hasta el momento, solo se han reportado pocos estudios sobre los efectos combinados de la vitamina D y los medicamentos quimioterapéuticos en el cáncer colorrectal. Un estudio reciente investigó los efectos de colecalciferol y neferina, un alcaloide presente en las semillas de loto con propiedades antiinflamatorias, proapoptóticas y capacidad de detener el ciclo celular en la fase G1, en el crecimiento y la metástasis de la línea celular de cáncer colorrectal HCT-116 [106,107]. A dosis bajas, el colecalciferol y la neferina inhibieron de manera sinérgica el crecimiento de las células HCT-116, posiblemente con menos efectos secundarios si se aplican en pacientes. Además, en comparación con los tratamientos individuales, la combinación de ambos compuestos suprimió aún más el cierre de heridas, la capacidad de formación de colonias, así como la migración e invasión celular. Desde el punto de vista mecanicista, el tratamiento combinado redujo la expresión de N-cadherina y del inductor de la transición epitelial-mesenquimal (EMT) SNAI en las células HCT-116.

2.9. Melanoma

El melanoma es el tipo de cáncer de piel más letal que se origina en los melanocitos, las células productoras de pigmento, y se diagnostican 325,000 nuevos casos cada año [108]. Se ha observado que la suplementación terapéutica con vitamina D reduce el crecimiento celular tanto en el melanoma como en otros tipos de cáncer de piel. Recientemente, se llevó a cabo un estudio transversal con 498 adultos con diversos tipos de cáncer de piel, donde los pacientes se dividieron en grupos según el uso auto reportado de suplementos de vitamina D_3 [109]. El análisis de regresión logística reveló que los pacientes con antecedentes de melanoma que utilizaban regularmente suplementos de vitamina D_3 presentaban un menor riesgo de melanoma con un OR de 0.447 ($p = 0.016$, 95% IC, 0.231–0.862) Además, se analizó un estudio de cohorte retrospectivo de 264 pacientes con melanoma invasivo del Hospital Universitario de Barcelona, realizado entre 1998 y 2021, para evaluar las relaciones con los niveles séricos de 25(OH)D [110]. Se encontró que niveles bajos de 25(OH)D (<10 ng/mL) estaban relacionados con una baja tasa de supervivencia, lo que sugiere que la deficiencia de vitamina D podría influir en la evolución de los pacientes con melanoma. Otros estudios han demostrado que la deficiencia de vitamina D se asocia con un mal pronóstico en pacientes con melanoma metastásico tratados con inhibidores de BRAF/MEK o inmunoterapia [111]. Aunque estos estudios sugieren que niveles bajos de vitamina D se relacionan con un mayor riesgo y un pronóstico desfavorable en el melanoma, y que optimizar los niveles séricos de 25(OH)D podría proteger contra esta enfermedad, aún se desconoce la relación causal. Estudios recientes en líneas celulares de melanoma han demostrado que el $1,25(OH)_2D$ puede inducir apoptosis mediante la modulación de caspasa 3/8/9, como posible mecanismo de acción [112]. Además, se ha observado que el $1,25(OH)_2D$ puede inducir la expresión de la fosfatasa y tensina homóloga eliminada en el cromosoma 10 (PTEN), un conocido supresor tumoral, como otro posible mecanismo de acción [113].

2.10. Carcinoma de células escamosas

El carcinoma de células escamosas (CCE) de la piel es un tipo común de cáncer cutáneo que se desarrolla en las células escamosas que forman las capas superficiales de la piel,

con 2.4 millones de nuevos casos reportados a nivel mundial cada año [114]. El papel funcional de las variantes genéticas polimórficas del gen VDR en el CCE es incierto. Estudios recientes examinaron los polimorfismos Fok I (alelos F y f) y Poly-A (una variante de longitud de microsatélite en la región no traducida en 3'- que resulta en variantes largas [L] o cortas [S] [115]) del VDR en 137 pacientes con antecedentes de CCE, así como los niveles de 25(OH)D [116]. Es importante destacar que las variaciones alélicas de Poly-A no afectan la integridad estructural de la proteína VDR, pero pueden influir en la degradación o traducción del ARNm, aunque con cierta incertidumbre [117]. Los investigadores encontraron una asociación significativa entre los genotipos FFSS o FfSS y niveles elevados de 25(OH)D en suero (potencialmente protector) en pacientes con CCE, mientras que los pacientes con genotipo ffLL presentaban niveles bajos de 25(OH)D (potencialmente susceptibles). Aunque en el estudio se consideró al alelo Poly-A (L) como un factor de riesgo para el CCE, previamente se había demostrado que era más activo en la producción de ARNm de VDR, y por lo tanto, potencialmente protector. Estos hallazgos resaltan la complejidad en la interpretación de los polimorfismos de VDR de Poly-A que pueden influir en el riesgo de diferentes tipos y subtipos de cáncer [117]. Además, recientemente investigamos el mecanismo de supresión dependiente de 1,25$(OH)_2$D en el CCE utilizando la línea celular humana de CCE A431 y un modelo de ratón con xenoinjerto de CCE [118]. Encontramos que 1,25$(OH)_2$D inhibió el CCE al aumentar la expresión de un inhibidor fundamental de la vía mTOR llamado Transcripto Inducido por Daño del ADN 4 (DDIT4), que activa la autofagia mediada por LC3. De igual manera, 1,25$(OH)_2$D potenció los efectos anti-CCE de la inhibición farmacológica de mTOR basada en rapamicina en un modelo de ratón in vivo.

2.11. Estudios sobre cáncer que no mostraron vínculo con la vitamina D

Aunque algunos estudios recientes han informado que no hay una asociación entre ciertos tipos de cáncer y la vitamina D, la mayoría de los hallazgos muestran una correlación positiva entre la vitamina D y la inhibición del cáncer. Sin embargo, es importante incluir estos hallazgos para tener una visión completa de la relación entre la vitamina D y el cáncer. En el estudio de Factor de Riesgo de Enfermedad Cardíaca Isquémica de Kuopio (2578 casos), se buscó establecer una conexión epidemiológica entre los niveles de 25(OH)D y el cáncer de pulmón y próstata [119]. En general, se demostró que los niveles de 25(OH)D en suero no se correlacionan con el cáncer de pulmón ni de próstata, y tampoco interactúan con el tabaquismo o la edad. Los afroamericanos tienen niveles más bajos de vitamina D circulante que las personas blancas, y es confuso cómo responden las mujeres afroamericanas con cáncer a la suplementación de vitamina D y calcio. Con esta cuestión en mente, se analizaron datos del ensayo clínico aleatorio de la Iniciativa de Salud de la Mujer (WHI) de calcio más vitamina D (CaD) para investigar la incidencia de cáncer y la mortalidad específica por causa en 3325 mujeres afroamericanas asignadas al azar para recibir calcio (1000 mg) más vitamina D_3 (400 UI) o un placebo durante un promedio de siete años [120]. Los resultados no mostraron diferencias significativas entre los grupos de calcio/vitamina D_3 y placebo, lo que sugiere que se deben considerar otras intervenciones médicas, biológicas o sociales para abordar las disparidades de salud en mujeres afroamericanas con cáncer. Finalmente, se investigó la relación entre los niveles circulantes de 25(OH)D y la incidencia de cáncer de mama utilizando datos de diez cohortes prospectivas de EE. UU. y siete de Europa [121]. Los autores no encontraron una asociación entre los niveles

circulantes de 25(OH)D y la incidencia de cáncer de mama invasivo mediante modelos de regresión logística condicional y de efectos aleatorios.

2.12. Nuevas estrategias contra el cáncer que se enfocan en el sistema de señalización de la vitamina D

Biyani y sus colegas de la Universidad de Kanazawa en Japón han presentado recientemente un método innovador para identificar y optimizar nuevos aptámeros derivados del ADN que pueden potenciar los efectos anticancerígenos del 1,25$(OH)_2$D [34]. En pacientes con cáncer, niveles bajos de vitamina D y un aumento en la enzima vitamina D 24-hidroxilasa (CYP24A1) se han asociado con un resultado clínico desfavorable [4,27-31,122-124]. Por lo tanto, las moléculas que inhiben la actividad de CYP24A1 podrían ser útiles como agentes antiproliferativos en el tratamiento del cáncer. Utilizando el método de Evolución Sistemática de Ligandos por Selección Competitiva (SELCOS), los investigadores realizaron una selección inicial de numerosos aptámeros de ADN, que son moléculas de ADN de cadena única con estructuras tridimensionales únicas capaces de unirse competitivamente a CYP24A1 pero no a la enzima relacionada CYP27B1. Tras evaluar la actividad inhibitoria sobre CYP24A1 mediante HPLC para detectar metabolitos de conversión, se seleccionó un aptámero de ADN de 70 nucleótidos, conocido como Apt-7, para un análisis más detallado. Se estudió la unión física de Apt-7 a CYP24A1 utilizando métodos electroquímicos y electroforéticos, y se determinó que la constante de disociación (Kd) se encontraba en el rango subnanomolar. Además, las simulaciones de acoplamiento molecular indicaron que Apt-7 inhibe la actividad de CYP24A1 mediante la inhibición estérica del sitio de unión al sustrato de CYP24A1. Posteriormente, se empleó el análisis de unión espectral para investigar el modo de unión de Apt-7 a CYP24A1, encontrando que Apt-7 podría interferir con el sitio activo de la enzima o del complejo enzima-sustrato. Mediante microscopía de fuerza atómica de alta velocidad en tiempo real se caracterizó la unión de Apt-7 y CYP24A1, confirmando los resultados de las simulaciones de acoplamiento molecular. La internalización de Apt-7 inhibió la actividad de CYP24A1 en células de adenocarcinoma de pulmón y potenció los efectos antiproliferativos del 1,25$(OH)_2$D, lo que sugiere que las estrategias de terapia combinada con aptámeros de ADN dirigidos a CYP24A1 podrían ser una tratamiento prometedor basado en la vitamina D para el cáncer en la práctica clínica.

3. COMENTARIOS FINALES

Hemos avanzado significativamente en la comprensión de los diversos roles que desempeña la vitamina D en nuestros cuerpos desde su primera descripción hace más de 370 años en enfermedades esqueléticas por deficiencia en niños y adultos [125]. Esta revisión resume la investigación más reciente sobre la vitamina D y sus análogos, así como la manipulación específica de los componentes del sistema de señalización y metabolismo, con el objetivo de avanzar en su uso como agentes terapéuticos contra el cáncer. Las propiedades anticancerígenas de la vitamina D, junto con su presencia en el cuerpo, sugieren que puede tener un impacto a largo plazo en la salud humana a medida que envejecemos y enfrentamos lesiones y enfermedades. Se necesita más investigación para comprender y valorar completamente el papel de la vitamina D en la biología del cáncer y en el tratamiento de los pacientes.

Referencias

1. Gupta D, Vashi PG, Trukova K, Lis CG & Lammersfeld CA Prevalence of serum vitamin D deficiency and insufficiency in cancer: Review of the epidemiological literature. *Experimental and therapeutic medicine* 2, 181–193, doi: 10.3892/etm.2011.205 (2011). [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
2. Bouillon R, Bischoff-Ferrari H & Willett W Vitamin D and health: perspectives from mice and man. *Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 23, 974–979, doi: 10.1359/jbmr.080420 (2008). [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
3. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS & Jemal a Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin* 73, 17–48, doi: 10.3322/caac.21763 (2023). [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
4. Bouillon R et al. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocrine reviews* 29, 726–776, doi: 10.1210/er.2008-0004 (2008). [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
5. Leung MF & Cheung PCK Vitamins D and D2 in Cultivated Mushrooms under Ultraviolet Irradiation and Their Bioavailability in Humans: A Mini-Review. *Int J Med Mushrooms* 23, 1–15, doi: 10.1615/IntJMedMushrooms.2021040390 (2021). [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
6. Takeyama K et al. 25-Hydroxyvitamin D3 1alpha-hydroxylase and vitamin D synthesis. *Science* 277, 1827–1830, doi: 10.1126/science.277.5333.1827 (1997). [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
7. Bacchetta J et al. Fibroblast growth factor 23 inhibits extrarenal synthesis of 1,25-dihydroxyvitamin D in human monocytes. *Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 28, 46–55, doi: 10.1002/jbmr.1740 (2013). [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
8. Bacchetta J et al. Vitamin D as a New Regulator of Iron Metabolism: Vitamin D Suppresses Hepcidin in Vitro and in Vivo. *Nephrol Dial Transpl* 27, 29–30 (2012). [Google Scholar]
9. Bacchetta J et al. Suppression of iron-regulatory hepcidin by vitamin D. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN* 25, 564–572, doi: 10.1681/ASN.2013040355 (2014). [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
10. Zhou R et al. Vitamin D and alternative splicing of RNA. *J Steroid Biochem* 148, 310–317, doi: 10.1016/j.jsbmb.2014.09.025 (2015). [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
11. Zhou R et al. Concerted effects of heterogeneous nuclear ribonucleoprotein C1/C2 to control vitamin D-directed gene transcription and RNA splicing in human bone cells. *Nucleic acids research* 45, 606–618, doi: 10.1093/nar/gkw851 (2017). [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
12. Lisse TS, Adams JS & Hewison M Identification of Novel Vitamin D Receptor Target Genes Based on Promoter Interaction with the Vitamin D Response Element Binding Protein. *Endocrine reviews* 31 (2010). [Google Scholar]
13. Lisse TS, Adams JS & Hewison M Vitamin D and microRNAs in bone. *Critical reviews in eukaryotic gene expression* 23, 195–214 (2013). [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
14. Lagishetty V et al. 1alpha-hydroxylase and innate immune responses to 25-hydroxyvitamin D in colonic cell lines. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology* 121, 228–233, doi: 10.1016/j.jsbmb.2010.02.004 (2010). [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
15. Lisse TS, Chun RF, Rieger S, Adams JS & Hewison M Vitamin D activation of functionally distinct regulatory miRNAs in primary human osteoblasts. *Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 28, 1478–

1488, doi: 10.1002/jbmr.1882 (2013). [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

16. Lisse TS & Hewison M Vitamin D: a new player in the world of mTOR signaling. *Cell cycle* 10, 1888–1889 (2011). [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
17. Lisse TS, Hewison M & Adams JS Hormone response element binding proteins: novel regulators of vitamin D and estrogen signaling. *Steroids* 76, 331–339, doi: 10.1016/j.steroids.2011.01.002 (2011). [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
18. Lisse TS et al. Gene targeting by the vitamin D response element binding protein reveals a role for vitamin D in osteoblast mTOR signaling. *FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* 25, 937–947, doi: 10.1096/fj.10-172577 (2011). [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
19. Lisse TS et al. The vitamin D receptor is required for activation of cWnt and Hedgehog signaling in keratinocytes. *Molecular endocrinology*, me20141043, doi: 10.1210/me.2014-1043 (2014). [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
20. Zhao H, Rieger S, Abe K, Hewison M & Lisse TS DNA Damage-Inducible Transcript 4 Is an Innate Surveillant of Hair Follicular Stress in Vitamin D Receptor Knockout Mice and a Regulator of Wound Re-Epithelialization. *International journal of molecular sciences* 17, doi: 10.3390/ijms17121984 (2016). [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
21. Zhou R et al. Concerted effects of heterogeneous nuclear ribonucleoprotein C1/C2 to control vitamin D-directed gene transcription and RNA splicing in human bone cells. *Nucleic acids research* 45, 606–618, doi: 10.1093/nar/gkw851 (2017). [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
22. Tahbazlahafi B, Paknejad M, Khaghani S, Sadegh-Nejadi S & Khalili E Vitamin D Represses the Aggressive Potential of Osteosarcoma. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 21, 1312–1318, doi: 10.2174/1871530320666200821155756 (2021). [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
23. Mirabello L, Troisi RJ & Savage SA International osteosarcoma incidence patterns in children and adolescents, middle ages and elderly persons. *International journal of cancer* 125, 229–234, doi: 10.1002/ijc.24320 (2009). [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
24. Ottaviani G & Jaffe N The epidemiology of osteosarcoma. *Cancer Treat Res* 152, 3–13, doi: 10.1007/978-1-4419-0284-9_1 (2009). [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
25. Misaghi A, Goldin A, Awad M & Kulidjian AA Osteosarcoma: a comprehensive review. *SICOT J* 4, 12, doi: 10.1051/sicotj/2017028 (2018). [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
26. Harrison DJ, Geller DS, Gill JD, Lewis VO & Gorlick R Current and future therapeutic approaches for osteosarcoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 18, 39–50, doi: 10.1080/14737140.2018.1413939 (2018). [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
27. Lisse TS Vitamin D Regulation of a SOD1-to-SOD2 Antioxidative Switch to Prevent Bone Cancer. *Appl Sci-Basel* 10, doi: ARTN2554 10.3390/app10072554 (2020). [CrossRef] [Google Scholar]
28. Manson JE et al. Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease. *The New England journal of medicine* 380, 33–44, doi: 10.1056/NEJMoa1809944 (2019). [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
29. Zhang Y et al. Association between vitamin D supplementation and mortality: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 366, l4673, doi: 10.1136/bmj.l4673 (2019). [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
30. Feldman D, Krishnan AV, Swami S, Giovannucci E & Feldman BJ The role of vitamin D in reducing cancer risk and progression. *Nat Rev Cancer* 14, 342–357, doi: 10.1038/nrc3691 (2014). [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

31. Chandler PD et al. Effect of Vitamin D3 Supplements on Development of Advanced Cancer: A Secondary Analysis of the VITAL Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open* 3, e2025850, doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.25850 (2020). [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
32. Liu X, Baylin a & Levy PD Vitamin D deficiency and insufficiency among US adults: prevalence, predictors and clinical implications. *The British journal of nutrition* 119, 928–936, doi: 10.1017/S0007114518000491 (2018). [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
33. Fleet JC et al. Vitamin D Signaling Suppresses Early Prostate Carcinogenesis in TgAPT (121) Mice. *Cancer Prev Res (Phila)* 12, 343–356, doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-18-0401 (2019). [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
34. Biyani M et al. Novel DNA Aptamer for CYP24A1 Inhibition with Enhanced Antiproliferative Activity in Cancer Cells. *ACS Appl Mater Interfaces* 14, 18064–18078, doi: 10.1021/acsami.1c22965 (2022). [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
35. Martinez-Reza I et al. Calcitriol Inhibits the Proliferation of Triple-Negative Breast Cancer Cells through a Mechanism Involving the Proinflammatory Cytokines IL-1beta and TNF-alpha. *J Immunol Res* 2019, 6384278, doi: 10.1155/2019/6384278 (2019). [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
36. Mark B Meyer C-M, Bikle Daniel D., MadhuBiyani, Campbell Moray J., Chaudhari Snehal N., SylviaChristakos, Ingles Sue A., Knuth Megan M., MinLee Seong, Lisse Thomas S., Liu Eva S., IsabellePiec, Plum Lori A., Rao Sudhaker D., Reynolds Carmen J., Thacher Tom D., White John H., Cantorna Margherita T.. Highlights from the 24th workshop on vitamin D in Austin, September 2022. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, doi: 10.1016/j.jsbmb.2023.106247 (2023). [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
37. Zhang XJ et al. DNA damage-inducible transcript 4 is an innate guardian for human squamous cell carcinoma and an molecular vector for anti-carcinoma effect of 1,25(OH)(2)D-3. *Experimental dermatology* 28, 45–52, doi: 10.1111/exd.13815 (2019). [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
38. Liu C et al. Tumor-Targeted Nanoparticles Deliver a Vitamin D-Based Drug Payload for the Treatment of EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor-Resistant Lung Cancer. *Mol Pharm* 15, 3216–3226, doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.8b00307 (2018). [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
39. Verma A Combining Vitamin D with Programmed Death 1 Blockade in Head and Neck Cancer. *State University of New York at Buffalo, ProQuest Dissertations Publishing, 2021*. 28499420 (2021). [Google Scholar]
40. Verma A, Vincent-Chong VK, DeJong H, Hershberger PA & Seshadri M Impact of dietary vitamin D on initiation and progression of oral cancer. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology* 199, 105603, doi: 10.1016/j.jsbmb.2020.105603 (2020). [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
41. Carlberg C Vitamin D and Its Target Genes. *Nutrients* 14, doi: 10.3390/nu14071354 (2022). [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
42. Dimitrov V et al. Vitamin D-regulated Gene Expression Profiles: Species-specificity and Cell-specific Effects on Metabolism and Immunity. *Endocrinology* 162, doi: 10.1210/endocr/bqaa218 (2021). [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
43. Hanel A & Carlberg C Time-Resolved Gene Expression Analysis Monitors the Regulation of Inflammatory Mediators and Attenuation of Adaptive Immune Response by Vitamin D. *International journal of molecular sciences* 23, doi: 10.3390/ijms23020911 (2022). [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
44. Litchfield K et al. Escape from nonsense-mediated decay associates with anti-tumor immunogenicity. *Nature communications* 11, 3800, doi: 10.1038/s41467-020-17526-5 (2020). [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

45. Muscolino A et al. NETME: on-the-fly knowledge network construction from biomedical literature. *Appl Netw Sci* 7, 1, doi: 10.1007/s41109-021-00435-x (2022). [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
46. Arnold M et al. Current and future burden of breast cancer: Global statistics for 2020 and 2040. *Breast* 66, 15–23, doi: 10.1016/j.breast.2022.08.010 (2022). [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
47. Rosso C, Fera N, Murugan NJ & Voutsadakis IA Vitamin D Levels in Newly Diagnosed Breast Cancer Patients according to Tumor Sub-Types. *J Diet Suppl*, 1–13, doi: 10.1080/19390211.2022.2144582 (2022). [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
48. Chakraborty M et al. FokI polymorphism of Vitamin D receptor gene and deficiency of serum Vitamin D increases the risk of breast cancer in North Indian women. *Endocrine*, doi: 10.1007/s12020-023-03334-6 (2023). [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
49. van Etten E et al. The vitamin D receptor gene FokI polymorphism: functional impact on the immune system. *European journal of immunology* 37, 395–405, doi: 10.1002/eji.200636043 (2007). [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
50. Alnimer A et al. Association between Expression of Vitamin D Receptor and Insulin-Like Growth Factor 1 Receptor among Breast Cancer Patients. *World J Oncol* 14, 67–74, doi: 10.14740/wjon1550 (2023). [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
51. Santos-Martinez N et al. Calcitriol induces estrogen receptor alpha expression through direct transcriptional regulation and epigenetic modifications in estrogen receptor-negative breast cancer cells. *Am J Cancer Res* 11, 5951–5964 (2021). [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
52. Segovia-Mendoza M, Garcia-Quiroz J, Diaz L & Garcia-Becerra R Combinations of Calcitriol with Anticancer Treatments for Breast Cancer: An Update. *International journal of molecular sciences* 22, doi: 10.3390/ijms222312741 (2021). [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
53. Segovia-Mendoza M et al. The addition of calcitriol or its synthetic analog EB1089 to lapatinib and neratinib treatment inhibits cell growth and promotes apoptosis in breast cancer cells. *Am J Cancer Res* 7, 1486–1500 (2017). [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
54. Tannour-Louet M et al. Increased expression of CYP24A1 correlates with advanced stages of prostate cancer and can cause resistance to vitamin D3-based therapies. *FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* 28, 364–372, doi: 10.1096/fj.13-236109 (2014). [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
55. Mukasa H & Slade HD Structure and immunological specificity of the Streptococcus mutans group b cell wall antigen. *Infection and immunity* 7, 578–585, doi: 10.1128/iai.7.4.578-585.1973 (1973). [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
56. Wu W et al. Drivers and suppressors of triple-negative breast cancer. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 118, doi: 10.1073/pnas.2104162118 (2021). [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
57. Kamiya S et al. Suppression of the vitamin D metabolizing enzyme CYP24A1 provides increased sensitivity to chemotherapeutic drugs in breast cancer. *Oncology reports* 49, doi: 10.3892/or.2023.8522 (2023). [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
58. Huang J et al. Worldwide Burden, Risk Factors, and Temporal Trends of Ovarian Cancer: A Global Study. *Cancers (Basel)* 14, doi: 10.3390/cancers14092230 (2022). [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
59. Jung S, Jin S & Je Y Vitamin D Intake, Blood 25-Hydroxyvitamin D, and Risk of Ovarian Cancer: A Meta-Analysis of Observational Studies. *J Womens Health (Larchmt)*, doi: 10.1089/jwh.2022.0432 (2023). [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

60. Lin D et al. Trends in Intracranial Glioma Incidence and Mortality in the United States, 1975–2018. *Front Oncol* 11, 748061, doi: 10.3389/fonc.2021.748061 (2021). [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

61. Ma Y et al. Adequate vitamin D level associated with reduced risk of sporadic colorectal cancer. *Front Nutr* 10, 1024849, doi: 10.3389/fnut.2023.1024849 (2023). [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

62. Bak DH et al. Autophagy enhancement contributes to the synergistic effect of vitamin D in temozolomide-based glioblastoma chemotherapy. *Experimental and therapeutic medicine* 11, 2153–2162, doi: 10.3892/etm.2016.3196 (2016). [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

63. Hu P et al. Acidosis enhances the self-renewal and mitochondrial respiration of stem cell-like glioma cells through CYP24A1-mediated reduction of vitamin D. *Cell Death Dis* 10, 25, doi: 10.1038/s41419-018-1242-1 (2019). [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

64. Ludwig H, Novis Durie S, Meckl A, Hinke A & Durie B Multiple Myeloma Incidence and Mortality Around the Globe; Interrelations Between Health Access and Quality, Economic Resources, and Patient Empowerment. *Oncologist* 25, e1406–e1413, doi: 10.1634/theoncologist.2020-0141 (2020). [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

65. Oortgiesen BE et al. Effectiveness of a vitamin D regimen in deficient multiple myeloma patients and its effect on peripheral neuropathy. *Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* 31, 138, doi: 10.1007/s00520-023-07574-0 (2023). [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

66. Lagishetty V et al. Vitamin D deficiency in mice impairs colonic antibacterial activity and predisposes to colitis. *Endocrinology* 151, 2423–2432, doi: 10.1210/en.2010-0089 (2010). [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

67. Luczkowska K, Kulig P, Baumert B & Machalinski B The Evidence That 25(OH)D3 and VK2 MK-7 Vitamins Influence the Proliferative Potential and Gene Expression Profiles of Multiple Myeloma Cells and the Development of Resistance to Bortezomib. *Nutrients* 14, doi: 10.3390/nu14235190 (2022). [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

68. Quigley M et al. Vitamin D Modulation of Mitochondrial Oxidative Metabolism and mTOR Enforces Stress Adaptations and Anticancer Responses. *JBMR Plus* 6, e10572, doi: 10.1002/jbm4.10572 (2022). [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

69. Wang L et al. Prostate Cancer Incidence and Mortality: Global Status and Temporal Trends in 89 Countries from 2000 to 2019. *Front Public Health* 10, 811044, doi: 10.3389/fpubh.2022.811044 (2022). [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

70. El-Attar AZ et al. Vitamin D receptor polymorphism and prostate cancer prognosis. *Curr Urol* 16, 246–255, doi: 10.1097/CU9.0000000000000141 (2022). [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

71. Garcia J et al. Regulation of Prostate Androgens by Megalin and 25-hydroxyvitamin D Status: Mechanism for High Prostate Androgens in African American Men. *Cancer Res Commun* 3, 371–382, doi: 10.1158/2767-9764.CRC-22-0362 (2023). [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

72. Erzurumlu Y et al. 1,25(OH)(2) D(3) induced vitamin D receptor signaling negatively regulates endoplasmic reticulum-associated degradation (ERAD) and androgen receptor signaling in human prostate cancer cells. *Cell Signal* 103, 110577, doi: 10.1016/j.cellsig.2022.110577 (2023). [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

73. Lisse TS et al. ER stress-mediated apoptosis in a new mouse model of osteogenesis imperfecta. *PLoS genetics* 4, e7, doi: 10.1371/journal.pgen.0040007 (2008). [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

74. Johnson DE et al. Head and neck squamous cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primers* 6, 92, doi: 10.1038/s41572-020-00224-3 (2020). [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

75. Koll L et al. Exploiting Vitamin D Receptor and Its Ligands to Target Squamous Cell Carcinomas of the Head and Neck. *International journal of molecular sciences* 24, doi: 10.3390/ijms24054675 (2023). [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

76. Bhanu A, Waghmare CM, Jain VS & Pawar HJ Serum 25-hydroxy vitamin-D levels in head and neck cancer chemoradiation therapy: Potential in cancer therapeutics. *Indian J Cancer*, doi: 10.4103/ijc.IJC_358_20 (2023). [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

77. Capobianco E et al. Vitamin D inhibits osteosarcoma by reprogramming nonsense-mediated RNA decay and SNAI2-mediated epithelial-to-mesenchymal transition. *BioRxiv*, doi: 10.1101/2023.01.04.522778 (2023). [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

78. Saginala K et al. Epidemiology of Bladder Cancer. *Med Sci (Basel)* 8, doi: 10.3390/medsci8010015 (2020). [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

79. Ozgen O et al. Vitamin D increases the efficacy of cisplatin on bladder cancer cell lines. *Molecular biology reports* 50, 697–706, doi: 10.1007/s11033-022-08044-2 (2023). [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

80. Chen C et al. Immunotherapy for osteosarcoma: Fundamental mechanism, rationale, and recent breakthroughs. *Cancer letters* 500, 1–10, doi: 10.1016/j.canlet.2020.12.024 (2021). [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

81. Wu CC et al. Immuno-genomic landscape of osteosarcoma. *Nat Commun* 11, 1008, doi: 10.1038/s41467-020-14646-w (2020). [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

82. Wang Z, Li B, Ren Y & Ye Z T-Cell-Based Immunotherapy for Osteosarcoma: Challenges and Opportunities. *Front Immunol* 7, 353, doi: 10.3389/fimmu.2016.00353 (2016). [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

83. Miao D & Goltzman D Mechanisms of action of vitamin D in delaying aging and preventing disease by inhibiting oxidative stress. *Vitamins and hormones* 121, 293–318, doi: 10.1016/bs.vh.2022.09.004 (2023). [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

84. Rawla P, Sunkara T & Barsouk an Epidemiology of colorectal cancer: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Prz Gastroenterol* 14, 89–103, doi: 10.5114/pg.2018.81072 (2019). [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

85. Paulsen EM, Rylander C, Brustad M & Jensen TE Pre-diagnostic intake of vitamin D and incidence of colorectal cancer by anatomical subsites: the Norwegian Women and Cancer Cohort Study (NOWAC). *The British journal of nutrition*, 1–9, doi: 10.1017/S0007114523000077 (2023). [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

86. Lu R, Wu S, Xia Y & Sun J The Vitamin D Receptor, Inflammatory Bowel Diseases, and Colon Cancer. *Curr Colorectal Cancer Rep* 8, 57–65, doi: 10.1007/s11888-011-0114-1 (2012). [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

87. Sadeghi H, Hashemnia V, Nazemalhosseini-Mojarad E, Ghasemi MR & Mirfakhraie R Correlated downregulation of VDR and CYP3A4 in colorectal cancer. *Molecular biology reports* 50, 1385–1391, doi: 10.1007/s11033-022-08141-2 (2023). [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

88. Wang Z et al. An inducible cytochrome P450 3A4-dependent vitamin D catabolic pathway. *Molecular pharmacology* 81, 498–509, doi: 10.1124/mol.111.076356 (2012). [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

89. Gibbs DC, Barry EL, Fedirko V, Baron JA & Bostick RM Impact of Common Vitamin D-Binding Protein Isoforms on Supplemental Vitamin D3 and/or Calcium Effects on Colorectal Adenoma Recurrence Risk: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical

Trial. *JAMA Oncol*, doi: 10.1001/jamaoncol.2022.6924 (2023). [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

90. Guo S et al. Vitamin D Promotes Ferroptosis in Colorectal Cancer Stem Cells via SLC7A11 Downregulation. *Oxid Med Cell Longev* 2023, 4772134, doi: 10.1155/2023/4772134 (2023). [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

91. Guo S et al. Identification of a ferroptosis-related gene signature for prognosis prediction in colorectal cancer patients and relationship with vitamin D. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology* 227, 106234, doi: 10.1016/j.jsbmb.2022.106234 (2023). [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

92. Xue Y, Karaplis AC, Hendy GN, Goltzman D & Miao D Exogenous 1,25-dihydroxyvitamin D3 exerts a skeletal anabolic effect and improves mineral ion homeostasis in mice that are homozygous for both the 1alpha-hydroxylase and parathyroid hormone null alleles. *Endocrinology* 147, 4801–4810, doi: 10.1210/en.2006-0403 (2006). [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

93. Nagpal S, Lu J & Boehm MF Vitamin D analogs: mechanism of action and therapeutic applications. *Current medicinal chemistry* 8, 1661–1679, doi: 10.2174/0929867013371950 (2001). [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

94. Rahman S & Islam R Mammalian Sirt1: insights on its biological functions. *Cell Commun Signal* 9, 11, doi: 10.1186/1478-811X-9-11 (2011). [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

95. Jung-Hynes B, Nihal M, Zhong W & Ahmad N Role of sirtuin histone deacetylase SIRT1 in prostate cancer. A target for prostate cancer management via its inhibition? *The Journal of biological chemistry* 284, 3823–3832, doi: 10.1074/jbc.M807869200 (2009). [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

96. Jin X et al. SIRT1 promotes formation of breast cancer through modulating Akt activity. *J Cancer* 9, 2012–2023, doi: 10.7150/jca.24275 (2018). [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

97. Han L, Liang XH, Chen LX, Bao SM & Yan ZQ SIRT1 is highly expressed in brain metastasis tissues of non-small cell lung cancer (NSCLC) and in positive regulation of NSCLC cell migration. *Int J Clin Exp Pathol* 6, 2357–2365 (2013). [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

98. Lin Z & Fang D The Roles of SIRT1 in Cancer. *Genes Cancer* 4, 97–104, doi: 10.1177/1947601912475079 (2013). [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

99. Ohanna M et al. SIRT1 promotes proliferation and inhibits the senescence-like phenotype in human melanoma cells. *Oncotarget* 5, 2085–2095, doi: 10.18632/oncotarget.1791 (2014). [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

100. Wilking MJ, Singh C, Nihal M, Zhong W & Ahmad N SIRT1 deacetylase is overexpressed in human melanoma and its small molecule inhibition imparts anti-proliferative response via p53 activation. *Archives of biochemistry and biophysics* 563, 94–100, doi: 10.1016/j.abb.2014.04.001 (2014). [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

101. Yuan J, Minter-Dykhouse K & Lou Z a c-Myc-SIRT1 feedback loop regulates cell growth and transformation. *The Journal of cell biology* 185, 203–211, doi: 10.1083/jcb.200809167 (2009). [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

102. García-Martínez JM et al. Vitamin D induces SIRT1 activation through K610 deacetylation in colon cancer. *BioRxiv*, 2023.2002.2022.529558, doi: 10.1101/2023.02.22.529558 (2023). [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

103. O'Mahony C et al. Dietary-Induced Bacterial Metabolites Reduce Inflammation and Inflammation-Associated Cancer via Vitamin D Pathway. *International journal of molecular*

sciences 24, doi: 10.3390/ijms24031864 (2023). [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

104. Zhao J et al. p53 promotes peroxisomal fatty acid beta-oxidation to repress purine biosynthesis and mediate tumor suppression. *Cell Death Dis* 14, 87, doi: 10.1038/s41419-023-05625-2 (2023). [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

105. Zhang Y, Zhang J, Xia Y & Sun J Bacterial translocation and barrier dysfunction enhance colonic tumorigenesis. *Neoplasia* 35, 100847, doi: 10.1016/j.neo.2022.100847 (2023). [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

106. Dasari S et al. Neferine, an alkaloid from lotus seed embryo targets HeLa and SiHa cervical cancer cells via pro-oxidant anticancer mechanism. *Phytotherapy research: PTR* 34, 2366–2384, doi: 10.1002/ptr.6687 (2020). [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

107. Yang J et al. Combined effects of vitamin D and neferine on the progression and metastasis of colorectal cancer. *Journal of cancer research and clinical oncology*, doi: 10.1007/s00432-022-04552-7 (2023). [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

108. Saginala K, Barsouk A, Aluru JS, Rawla P & Barsouk A Epidemiology of Melanoma. *Med Sci (Basel)* 9, doi: 10.3390/medsci9040063 (2021). [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

109. Kanasuo E, Siiskonen H, Haimakainen S, Komulainen J & Harvima IT Regular use of vitamin D supplement is associated with fewer melanoma cases compared to non-use: a cross-sectional study in 498 adult subjects at risk of skin cancers. *Melanoma Res* 33, 126–135, doi: 10.1097/CMR.0000000000000870 (2023). [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

110. Gracia-Darder I et al. Vitamin D deficiency in melanoma patients is associated with worse overall survival: a retrospective cohort study. *Melanoma Res* 32, 384–387, doi: 10.1097/CMR.0000000000000842 (2022). [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

111. Reichrath J et al. Low Vitamin D Status Predicts Poor Clinical Outcome in Advanced Melanoma Treated With Immune Checkpoint or BRAF/MEK Inhibitors: A Prospective Non-Interventional Side-by-Side Analysis. *Front Oncol* 12, 839816, doi: 10.3389/fonc.2022.839816 (2022). [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

112. Sutedja EK et al. Calcitriol Inhibits Proliferation and Potentially Induces Apoptosis in B16-F10 Cells. *Med Sci Monit Basic Res* 28, e935139, doi: 10.12659/MSMBR.935139 (2022). [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

113. Shariev A et al. PTEN: A novel target for vitamin D in melanoma. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology* 218, 106059, doi: 10.1016/j.jsbmb.2022.106059 (2022). [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

114. Zhang W et al. Global, regional and national incidence, mortality and disability-adjusted life-years of skin cancers and trend analysis from 1990 to 2019: An analysis of the Global Burden of Disease Study 2019. *Cancer Med* 10, 4905–4922, doi: 10.1002/cam4.4046 (2021). [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

115. Whitfield GK et al. Functionally relevant polymorphisms in the human nuclear vitamin D receptor gene. *Molecular and cellular endocrinology* 177, 145–159, doi: 10.1016/s0303-7207(01)00406-3 (2001). [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

116. Bullock TA et al. Significant association of Poly-A and Fok1 polymorphic alleles of the vitamin D receptor with vitamin D serum levels and incidence of squamous cutaneous neoplasia. *The Journal of investigative dermatology*, doi: 10.1016/j.jid.2023.01.028 (2023). [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

117. Uitterlinden AG, Fang Y, Van Meurs JB, Pols HA & Van Leeuwen JP Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. *Gene* 338, 143–156, doi: 10.1016/j.gene.2004.05.014 (2004). [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

118. Zhang X et al. DNA damage-inducible transcript 4 is an innate guardian for human squamous cell carcinoma and an molecular vector for anti-carcinoma effect of 1,25(OH)(2) D(3). *Experimental dermatology* 28, 45–52, doi: 10.1111/exd.13815 (2019). [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

119. Voutilainen A et al. Multiplicative, additive, and interactive associations of 25-hydroxyvitamin D with lung and prostate cancer. *International journal for vitamin and nutrition research. Internationale Zeitschrift fur Vitamin- und Ernahrungsforschung. Journal international de vitaminologie et de nutrition*, doi: 10.1024/0300-9831/a000780 (2023). [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

120. Kato I et al. Association of calcium and vitamin D supplementation with cancer incidence and cause-specific mortality in Black women: Extended follow-up of the Women's Health Initiative calcium-vitamin D trial. *Int J Cancer*, doi: 10.1002/ijc.34436 (2023). [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

121. Visvanathan K et al. Circulating vitamin D and breast cancer risk: an international pooling project of 17 cohorts. *Eur J Epidemiol* 38, 11–29, doi: 10.1007/s10654-022-00921-1 (2023). [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

122. Bouillon R et al. Vitamin D and cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 102, 156–162, doi: S0960–0760(06)00258–5 [pii] 10.1016/j.jsbmb.2006.09.014 (2006). [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

123. Holick MF Vitamin D: evolutionary, physiological and health perspectives. *Curr Drug Targets* 12, 4–18, doi: BSP/CDT/E-Pub/00159 [pii] (2011). [PubMed] [Google Scholar]

124. Holick MF Vitamin D and sunlight: strategies for cancer prevention and other health benefits. *Clin J Am Soc Nephrol* 3, 1548–1554, doi: CJN.01350308 [pii] 10.2215/CJN.01350308 (2008). [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

125. Wheeler BJ et al. A Brief History of Nutritional Rickets. *Front Endocrinol (Lausanne)* 10, 795, doi: 10.3389/fendo.2019.00795 (2019). [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]