

Vitamin D a jeho význam u maligních lymfomů

Vitamin D and its importance in lymphomas

Hájek M., Janíková A.

Interní hematologická a onkologická klinika LF MU Brno

SOUHRN: Vitamin D je skupina steroidních hormonů. Většina v těle vzniká za pomoci UV záření ze slunce, ale je obsažen v různých potravinách, jako jsou oleje z mořských ryb apod. V těle je postupně hydroxylován na účinný metabolit v játrech a ledvinách. V krvi je transportován bílkovinou VDBP (vitamin D binding protein). Váže se v jádře buňky na receptor VDR (vitamin D receptor). Na koncentraci vitamínu D má vliv mnoho faktorů jako zeměpisná poloha, sezóna (délka slunečního svitu), pigmentace kůže i množství tukové a svalové tkáně. Jeho nejznámější funkcí je regulace kalcio-fosfátového metabolismu, avšak podílí se rovněž na regulaci buněčného cyklu, indukci apoptózy a také hraje roli v regulaci imunitního systému. Obecně lze říci, že jeho působení vede spíše k imunotoleranci. Nedostatek vitamínu D se v populaci projevuje stále častěji, dnes jím trpí až téměř 50 % evropské populace. Deficience se spojuje s vyšší agresivitou nádorů vč. Nehodgkinových lymfomů a je prokázáno, že pacienti s vyššími hladinami vitamínu D vykazují lepší celkové přežití i dobu do progresu. Nabízí se tedy otázka, zda by suplementace vitamínem D mohla příznivě ovlivnit prognózu pacienta s lymfomem. Výsledky publikovaných studií jsou v tomto ohledu dosud rozporuplné. Navzdory ne zcela jednoznačným výsledkům se uvádí, že suplementace by měla být zvažována u pacientů s insuficientními hladinami vitamínu D.

KLÍČOVÁ SLOVA: lymfomy – vitamin D – prognóza – suplementace – VDR

SUMMARY: Vitamin D is a group of steroid hormones, produced with the help of UV radiation of the sun in the skin. It is also contained in various foods such as marine fish oils etc. In the body, it is subsequently transformed into its active form in the liver and kidneys. In the blood, it is transported by the VDBP (vitamin D binding protein). In the cell nucleus, it is bound to the VDR receptor (vitamin D receptor). The concentration of vitamin D in plasma is influenced by many factors: geographical latitude, season (length of sunshine), skin pigmentation, amount of fat, and muscle tissue. The best-known function of vitamin D is the regulation of calcium-phosphate metabolism, but it is involved in many processes such as the regulation of the cell cycle and the induction of apoptosis. It plays a role in the regulation of the immune system as well. Its immunomodulatory action is required for adequate anti-infectious and anti-tumoral immune response. It prevents an exaggerated inflammatory reaction and leads to immunotolerance. Deficiency has become more common in our population, affecting up to 50% of Europeans. Deficiency is also associated with a higher aggressiveness of tumours, including non-Hodgkin lymphomas. It has been shown that higher levels of vitamin D are associated with better overall survival and time to progression. The question is, whether vitamin D supplementation could impact and improve prognosis. Despite the ambiguous results of published studies, vitamin D supplementation should be considered in patients with diagnosed deficiency.

KEY WORDS: lymphomas – vitamin D – prognosis – supplementation – VDR

ÚVOD

Vitamin D je souhrnný název pro skupinu steroidních v tučích rozpustných molekul, z nichž vlastní účinný metabolit představuje kalcitriol. Nejvýznamnějším zdrojem vitamínu D je pro většinu lidské populace (kolem 90 %) sluneční záření, jehož účinkem vzniká v kůži tzv. pre-D3, který je dále postupně hydroxylován v játrech a ledvinách [1]. Vitamin D je rovněž obsažen v potravě, jeho zdrojem jsou především tučné ryby,

fortifikované potraviny a potravinové doplňky.

V populaci zejména Evropy je pozorován globálně poměrně velký deficit vitamínu D bez ohledu na pohlaví, věk, etnikum a zeměpisnou šířku. Mnozí dokonce hovoří o „pandemii nedostatku vitamínu D“, přičemž dle jedné velké studie (n = 55 844 osob) asi 40 % vyšetřených měla hladiny pod dolní hranici normy (< 50 nmol) a asi 13 % populace vykazovala těžký deficit (< 30 nmol/l)

průměrně v průběhu roku, s o něco lepšími výsledky v letních měsících (17,7 vs. 8,3 %) [2].

Biologické účinky vitamínu D jsou velmi široké a zahrnují kromě velmi dobře známého řízení metabolismu kalcia a kostí rovněž regulaci buněčného cyklu, indukci apoptózy a buněčných diferenačních signálů v buňkách imunitního systému. Efekt vitamínu D je zprostředkován vazbou na tzv. nukleární receptor pro vitamin-D (*vitamin D-*

-binding receptor – VDR), který je přítomen ve většině tělních buněk. Existují také důkazy o imunomodulačním efektu D3 na aktivované lymfocyty a dendritické buňky, který způsobuje změnu Th1-lymfocytární inflamatorní odpovědi a snížení antigenní prezentace na dendritických buňkách [3].

Poprvé byl publikován vztah mezi expozicí slunečnímu záření, hladinami vitamínu D a snížením mortality karcinomu tlustého střeva v roce 2004 [4]. Předpokládá se, že expozice slunečnímu záření (primární zdroj vitamínu D) zajišťuje také ochranu proti vzniku lymfomů, limitovaná data z literatury jsou ale rozporuplná [5]. Existují však důkazy biologického účinku 1,25-dihydroxyvitamínu D (kalcitriol) na proliferaci a diferenciaci na lymfomových buněčných liniích [6,7]. V řadě různých studií byla pozorována asociace nízké koncentrace vitamínu D v krvi a horšího přežití pacientů jak s agresivními (difúzní velkobuněčný B-lymfom, DLBCL), tak i indolentními lymfoproliferacemi (chronická lymfocytární leukemie – CLL, folikulární lymfom – FL) [8–11]. Vzhledem k asociaci hladin vitamínu D s prognózou pacientů s lymfomy se nabízí možnost substituční léčby jako podpůrného terapeutického prostředku.

V přehledovém článku bychom tedy chtěli shrnout poznatky o této zajímavé molekule, zdrojích, možnostech, ale i o úskalí monitorování jeho koncentrací, dále poznatky o biologickém významu na úrovni imunitního systému a v etiopatogenezi lymfoidních malignit. V neposlední řadě bychom se také zaměřili na problematiku substituce vitamínu D u pacientů s lymfomy.

CHEMICKÁ STRUKTURA A METABOLIZMUS VITAMINU D

Zcela na úvod je třeba vědět, že existují dvě hlavní formy vitamínu D: ergokalciferol (vitamin D2), který vzniká účinkem UV záření z ergosterolu a který je obsažen v některých rostlinách, ale také v houbách. Dále je to cholekalciferol (vi-

tamin D3), který je syntetizován rovněž účinkem UVB záření v kůži některých živočichů (vč. člověka) ze 7-dehydrocholesterolu. Obě formy se označují jako kalciferol, výraz „vitamin D“ bývá porůznu používán jak pro vitamin D2 nebo D3 nebo obojí.

Lidé disponují zpravidla kombinací obou vitamínů D2 i D3 v různém poměru, který závisí na životním stylu, tedy zejména na expozici slunečnímu záření (vitamin D3) a obvyklých dietních návycích v souvislosti s příjmem potravin bohatých na D3 (vaječný žloutek, tučné ryby), fortifikovaných potravin (margaríny apod, zejména D2) a potravinových doplňků (D2 i D3) [12]. Oba vitamíny fungují jako prohormony, které jsou v organismu dále aktivovány stejným způsobem (molekuly se liší pouze v postranních řetězcích) [13].

Konverze vitamínů D2 a D3 (bez ohledu na zdroj, dále budeme používat termín „vitamin D“) vyžaduje dvoustupňovou enzymatickou hydroxylaci. Vitamin D (kalciferol, bývá označován jako pre-D3), který je uvolněn z kůže do cirkulace, je nejprve v játrech hydroxylován 25-hydroxylázou na kalcidiol (25(OH)D), což je hlavní cirkulující forma vitamínu, často měřená v plazmě, avšak bez biologického efektu. V ledvinách následně dochází k další hydroxylaci enzymem 1- α -hydroxylázou na vlastní účinný kalcitriol (1,25(OH)D). Míra konverze je pod komplikovanou homeostatickou kontrolou, do níž vstupuje parathormon. Samotná hladina kalcitriolu rovněž zpětně negativně ovlivňuje aktivitu 1- α -hydroxylázy (obr. 1) [14]. V kůži probíhá současně fotokonverze pre-D3 na tachysterol s lumisterolem (mají antagonistický efekt). Jedná se o jednu z forem regulace syntézy produktů vitamínu D, která brání „intoxikaci“ vitamínem D při slunění [15].

V krvi je vitamin D2 i D3 transportován převážně pomocí speciální bílkoviny *vitamin D binding protein* (VDBP) [16], jehož syntéza probíhá rovněž v játrech. Vitamin D se v jádře váže na strukturu *vitamin D receptor* (VDR) a heterodimerizuje s retinoid-X-receptorem

(RXR). Vytvořený komplex D-VDR/RXR se poté váže na promotorovou oblast cílových genů (*vitamin D responsive element* – VDRE) a působí jako významný transkripční faktor mnoha genů. Takto ovlivňuje např. geny pro osteokalcin a osteopontin [17].

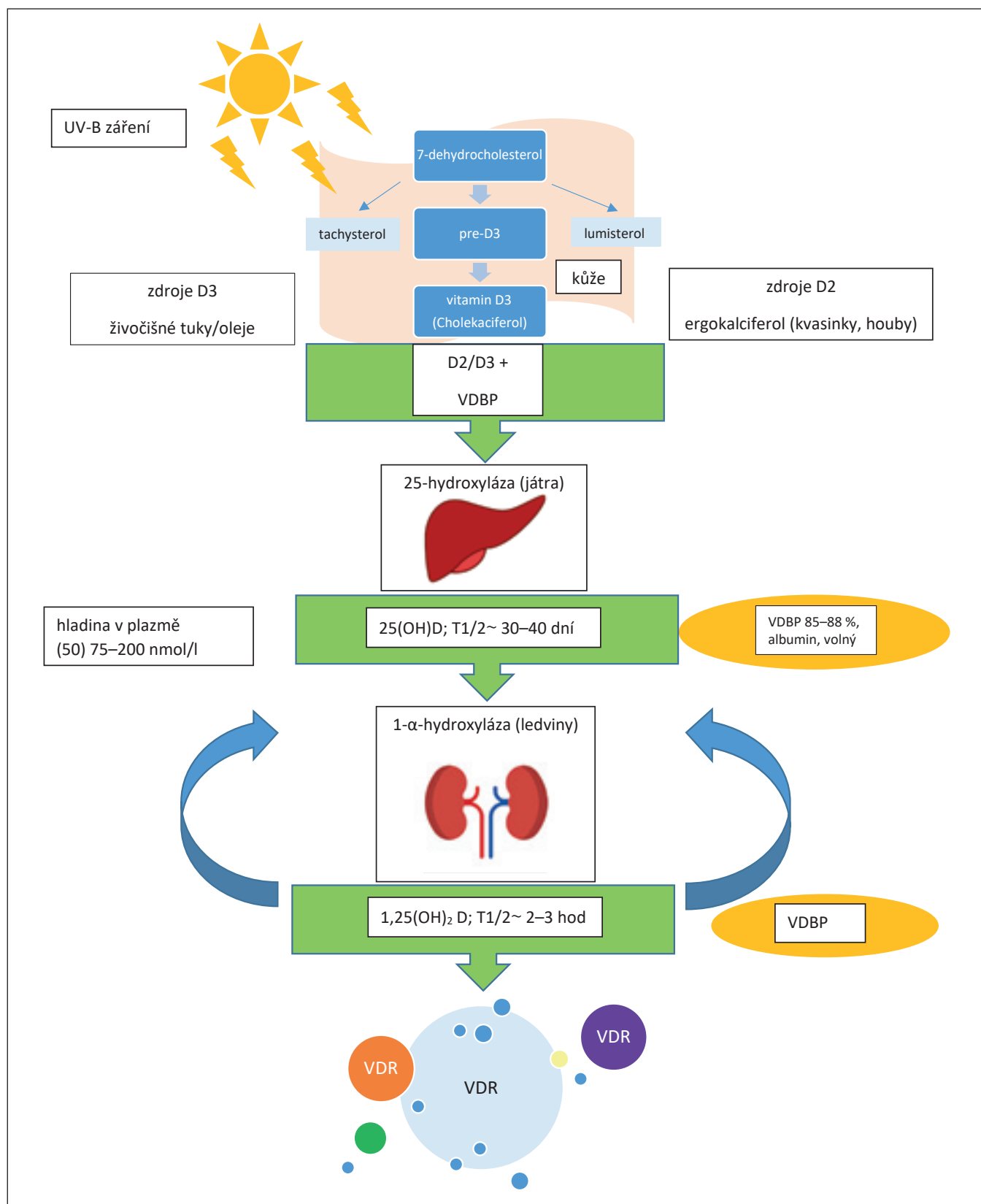
HLADINY (KONCENTRACE) VITAMINU D

Pokud se chceme věnovat hladinám či množství vitamínu D v lidském těle, je třeba si uvědomit, co vlastně měříme, jaké k tomu máme metody (i s jejich limitacemi) a co hladinu vitamínu D v těle zásadně ovlivňuje.

Množství vitamínu D v těle se odvíjí od koncentrace vitamínu 25(OH)D v plazmě. Měření trihydroxyformy 1,25(OH)D je obtížné, neboť je homeostaticky regulována a její polčas v plazmě se pohybuje kolem 4–8 h. Velkým problémem je standardizace testovacích metod. K dispozici jsou principiálně dvě metodiky: 1) kompetitivní imunoassay a 2) postupy založené na plynové chromatografii. Zlatý standard představuje varianta přímé detekce likvidní chromatografií s tandemovou spektrometrií [18,19].

Rovněž nejsou zcela shodné názory na optimální koncentrace vitamínu D v krvi. Endokrinologická společnost (Endocrine Society; USA) považuje za deficit/nedostatek 25(OH)D koncentrace menší než 20 ng/ml (50 nmol/l) a insuficienci 21–29 ng/ml (51–72 nmol/l), Medicínský institut (Institute of Medicine; IOM USA) považuje za deficit 12 ng/ml (30 nmol/l) a za insuficienci 12–20 ng/ml (30–50 nmol/l), hodnoty nad 50 nmol nejsou dle autorů spojeny s dalšími benefity. Intoxikace vitamínem D je pozorována u koncentrací vyšších než 150 ng/ml (374 nmol/l) [20,21]. Analogická česká data jsme na relevantních stránkách českých odborných společností v době psaní manuskriptu nenalezli.

Ať jsou hladiny Vitamínu D měřeny jakkoli a ačkoli jsou použity různé limity, lze říci, že v současné populaci zejména Evropy a Spojených států je pozorován



Obr. 1. Zjednodušený přehled syntézy vitamínu D (upraveno dle [16]).

Metabolismus vitamínu D je složitě regulován, vč. negativních zpětných vazeb prakticky na každém stupni syntézy. Při slunění brání hypervitáminóze D současná produkce antagonistických látek tachysterolu, lumisterolu. Rovněž vlastní kalcitriol inhibuje 1- α -hydroxylázu. Dalším regulačním enzymem je 24-hydroxyláza, účinkem které vzniká z kalcitriolu neúčinný 24,25(OH)D.

VDBP – vitamin D binding protein; VDR – vitamin D receptor

globálně poměrně velký deficit vitamínu D bez ohledu na pohlaví, věk, etnikum a zeměpisnou šířku. Mnozí dokonce hovoří o „pandemii nedostatku vitamínu D“ [2], přičemž dle jedné velké studie s více než 55 000 osob asi 40 % vyšetřených mělo hladiny pod dolní hranici normy (< 50 nmol) a asi 13 % populace vykazovala těžký deficit (< 30 nmol/l), průměrně v průběhu roku s o něco lepšími výsledky v letních měsících (17,7 vs. 8,3 %). Tento trend patrně souvisí se stále klesající přirozenou expozicí slunečnímu záření spolu s masovým používáním ochranných prostředků proti UV záření, poklesem outdoorových volnočasových aktivit a nárůstem nadvýživy a obezity. S intenzitou a délkou slunečního svitu souvisí sezóna (zima/léto), v zemích mírného pásu je typické významné kolísání hladin vitamínu D [8].

Sluneční záření a délka osvitů je spjata se zeměpisnou šířkou [22]. V jedné srovnávací studii byla zeměpisná šířka identifikována (Bradenton, Florida vs. Erie, Pennsylvania) jako stěžejní rizikový faktor pro rozdílnou koncentraci vitamínu D u 359 studentů medicíny, přičemž obezita a černá rasa byly také významným faktorem asociovaným s deficitem vitamínu D [22]. Na druhou stranu existuje tzv. severo-jihní gradient pro deficienci vitamínu D, který u lidí žijících severněji a s nižší expozicí slunečnímu záření (Norsko) ukazuje vyšší hladiny vitamínu D než u lidí žijících jižněji (Itálie) [5]. Lidé ze severněji situovaných lokalit totiž přijímají až dvojnásobek vitamínu D v potravě než lidé v jižnějších zemích [5]. Tento rozdíl v konzumaci je dán jednak přirozeným složením stravy (tučné ryby), v neposlední řadě také masovou fortifikací mléčných výrobků v posledních desetiletích [13].

Jelikož vitamin D je lipofilní látka, velmi dobře se ukládá/rozpouští do tuku v těle. Tělní tuková tkáň tedy funguje jako jednosměrný rezervoár, do něž se vitamin D snadno dostane, ale zpět do oběhu se již neuvolní [23,24]. Deficit vitamínu D je proto častěji a více pozorován u obézních jedinců. Na druhou

stranu na hladiny vitamínu D má také zásadní vliv množství kosterní svaloviny. Jedná se o cyklus, kdy buňky kosterní svaloviny aktivně resorbují vitamin D navázaný na VDBP [25]. VDBP je zde vázán s aktinem a po zániku této vazby její buňka opět vyplaví zpět do krevního oběhu, což se děje, když je nízká intenzita UV záření [26]. Tyto úvahy jsou v korelaci s pozorováním, že svalnatější lidé v zimě mají vyšší hladiny vitamínu D, poněvadž kosterní svaly váží vitamin D, ale jsou schopny jej opět vyplavit zpět do oběhu (na rozdíl od tukové tkáně). Ženy mají obvykle méně svalů a také vyšší zastoupení tukové tkáně, jsou tudíž náchylnější k deficitu vitamínu D. Kosterní svaly tedy fungují jako určitá „konzerva“ vitamínu D v těle. Populace s černou pletí trpí častěji hypovitaminózou D. Tento jev souvisí s vysokým množstvím pigmentu v kůži, který brání syntéze pre-D3 [27].

VLASTNOSTI A ÚČINKY VITAMINU D

Jedna z nejvíce známých funkcí vitamínu D je homeostáza hladiny kalcia a fosfátů. Již v 19. století byla pozorována asociace mezi nedostatkem slunečního záření u dětí žijících ve znečištěných industriálních částech Londýna a Glasgow a masivním výskytem kostních deformit v důsledku křivice, zatímco u mnohdy malnutričních dětí z venkovských oblastí Indie a Číny se křivice prakticky nevyskytovala [1]. Zásadním rozdílem byla expozice slunečnímu záření. Obecně lze říci, že vitamin D vede ke zvýšení hladin obou iontů resorpcí v ledvinách a ve střevě [28]. Vzhledem k zaměření článku se však dále nebudeme věnovat metabolickým účinkům vitamínu D a přesuneme se k jeho úloze v imunitním systému a funkci fyziologických i nádorových lymfocytů.

Vitamin D a imunitní systém

Vitamin D hraje roli v regulaci jak vrozené, tak i získané imunity. Expresí VDR receptoru byla pozorována prakticky u všech buněk imunitního systému. Je

známo, že insuficientní hladiny vitamínu D (< 30 ng/ml) jsou sdruženy se zvýšeným rizikem tuberkulózy. Septičtí pacienti, pacienti s respiračními infekcemi a současně nízkou hladinou vitamínu D, mají horší průběh a prognózu [3]. Vitamin D je silný stimulant asociovaný s eliminací patogenů, jeho interakce s TLR2/1 (*toll-like receptor*) stimuluje expresi antibakteriálního proteinu cathelicidinu [18]. Aktivované T-lymfocyty v řádu hodin zvyšují expresi VDR, zatímco monocyty s postupující diferenciací (do makrofágů nebo dendritických buněk) VDR receptor ztrácejí. Velmi zjednodušeně řečeno má vitamin D imunomodulační efekt s navozením imunitní odpovědi, avšak i jisté imunotolerance, která brání poškození tkání excesivní zánětlivou reakcí [29]. Tento účinek je v souladu s pozorovaným protektivním vlivem vitamínu D na incidenci revmatoidní artritidy [30].

Makrofágy exprimují ve srovnání s monocytami VDR méně intenzivně. Vazba vitamínu D má za následek antiinflatorní odpověď se vzestupem IL-10 a snížením zánětlivých proteinů (IL-1b, IL-6, TNF α , RANKL a COX2) [3].

Dendritické buňky (DC) jsou dvojího druhu – myeloidní (produkující IL-12) a plazmocytoidní (uvolňují interferon, INF) s různým dopadem na T-buňky. Vitamin D brání maturaci především dendritických buněk z monocytů (myeloidní DC), což snižuje jejich antigen-přezentující schopnost T-lymfocytům a vede k imunotoleranci (indukce anergních CD4+ buněk). Dochází ke snížení exprese MHC II, CD86, CD80, CD54 (adhezní molekula), cytokinů IL-6 a IL-12 a současně zvýšení sekrece IL-10 [18,31].

Vazba vitamínu D na VDR neutrofilů vede k minimalizaci škod způsobených patogeny. Na jednu stranu se zvyšuje destruktivní síla neutrofilů (zvýšením exprese cathelicidinu, defenzinů) při současně sníženém tzv. bystander efektu na okolní buňky/tkáně. Vitamin D má imunomodulační účinek na NK buňky snížením exprese granzymů A a B, IFN gama a CD107 [18,31].

T-lymfocyty jsou ovlivněny vitamínem D dvojnásobně, nepřímo přes snížení aktivace makrofágů a dendritických buněk a přímým efektem. Jak bylo řečeno, exprese VDR u T-lymfocytů je závislá na jejich aktivaci (neaktivní T-lymfocyty VDR prakticky neexprimují). Působením vitamínu D dochází ke snížení proliferace autoagresivních T-lymfocytů prostřednictvím zvýšení časné i pozdní apoptózy a k vzestupu regulačních lymfocytů (Treg buněk). Cytokiny uvolněné z dendritických buněk mění rovnováhu z převažujících Th1+ a Th17+ buněk směrem Th2+ fenotypu [31].

B-lymfocyty silně exprimují VDR i 1-alfa-hydroxylázu, což implikuje pravděpodobně velký význam vitamínu D v regulaci B-buněk. Vitamin D indukuje apoptózu aktivovaných B-lymfocytů a současně brání vyzrávání do plazmatických buněk a tzv. post-switch paměťových buněk, avšak bez vlivu na B-lymfocytární diferenciaci. Předpokládá se navození B-lymfocytární homeostázy u autoimunitních reakcí zvýšením produkce IL-10 a tlumením aktivity T-lymfocytů [18].

Nedostatek vitamínu D a jeho dopad na imunitní systém

S účinkem vitamínu D souvisí také imunitní kontrola nádorů (tedy protinádorová imunita), která se děje prostřednictvím několika různých mechanismů [32]. Na buněčné úrovni kalcitriol ovlivňuje transkripci a tím regulaci řady metabolických drah vč. proliferace a zvýšení citlivosti buněk vůči apoptóze. Kalcitriol je schopen rovněž inhibovat angiogenezi patrně přes aktivaci VDR, stimuluje vrozené imunitní reakce proti infekci i nádorovým buňkám aktivací zejména makrofágů, NK buněk a neutrofilů. V souladu s jeho protizánětlivým účinkem (chronický zánět často indukuje růst nádoru) často působí jako represor adaptivní imunitní odpovědi deaktivace antigenprezentujících buněk a Th1 odpovědi. Naopak podporuje Th2 a Treg reakci. Doplnění vitamínu D může posilovat účinky některých léčebných postupů

u pacientů s nádorovým onemocněním [32,33]. Studie také naznačují, že dostatečné množství vitamínu D může snižovat riziko některých typů nádorových onemocnění [32].

Vitamin D je schopen také ovlivňovat proliferaci jak lymfocytů, tak buněčných linií lymfomů [8]. Mechanizmy na molekulární úrovni zkoumala experimentální práce s pěti leukemickými a čtyřmi lymfomovými buněčnými liniemi (MV-4-1, Thp-1, HL-60, K562, KG-1 a Raji, Daudi, Jurkat, U2932). Autoři sledovali vybrané miRNA a jimi regulované proteiny (CYP24A1, Bak1, Bim, p21, p27, p53 a NF-kB) a zjistili, že miRNA-27b a 125b by mohly být zodpovědné za protinádorový efekt aktivní formy vitamínu D3 [34].

Hladiny vitamínu D a riziko vzniku lymfomu

Někteří autoři se zabývali rizikem vzniku lymfomů v souvislosti s nízkými hladinami vitamínu D. Interpretace je však obtížná, problémem je především definovat relevantní časovou periodu kritikou pro vznik lymfomu [10]. Autoři metaanalýzy 30 studií zaměřených na vztah vitamínu D a lymfomů pozorovali, že expozice slunečnímu záření by mohla být protektivním faktorem vzniku NHL (Nehodgkinovy lymfomy). Jako jeden z možných mechanismů uvádějí expresi VDR v aktivovaných T- a B-lymfocytech, tedy autokrinní a parakrinní roli vitamínu D v regulaci buněčné proliferace a také v indukci apoptózy a diferenciace [35]. Naopak jiná velká evropská studie srovnávající 1127 pacientů s lymfomy vs. 1127 kontrol s průměrným sledováním 7,1 roku žádnou korelaci mezi hladinami vitamínu D a pozdějším vznikem lymfomu nenalezla. Výjimku tvořili pacienti s CLL, u kterých byla nižší incidence spojena s vyššími koncentracemi 25(OH)D [5].

Hladiny vitamínu D a prognóza pacientů s lymfomy

Vitamin D jako prognostický faktor u lymfomů je široce zpracované téma.

I přes velký objem dat je však těžké říct, zda a jakými mechanismy přesně vitamin D ovlivňuje prognózu. Je však jasné, že nízké hladiny vitamínu D nějakým způsobem souvisí s horší prognózou v intencích OS (celkové přežití) i s dobou do události (EFS) u pacientů jak s agresivními, tak i indolentními lymfomy [8,10,36]. Studie zahrnující pacienty s agresivními i indolentními lymfomy (n = 983; medián věku 62 let; 55 % mužů) pozorovala významný vliv vitamínu D na prognózu u DLBCL a T-lymfomů, u ostatních podtypů rozdíl v EFS nebyl. V této analýze rovněž korelovala hladina vitamínu D s agresivitou lymfomu, u pacientů s DLBCL trpělo deficiencí vitamínem D cca 52 %, u T-lymfomů 57 %, zatímco u FL jen 38,6 %. Autoři rovněž prokázali, že pokročilejší stadium onemocnění koreluje s nižšími hladinami vitamínu D [8].

Recentní data ukazují, že mechanismus vlivu vitamínu D na prognózu u lymfomů je značně komplexní. Deficit vitamínu D bývá častěji sdružen také s imunodeficitem, jehož podkladem je zvýšená hladina imunitních supresorových buněk ve srovnání se „zdravými“ kontrolami s normálními hladinami vitamínu D. V klinické studii s R/R DLBCL léčenými kombinací lenalidomid a R-GDP (rituximab, gemcitabin, platina, dexametazon) byl deficit vitamínu D asociován s vyššími hladinami / expresí MDSCs (*myeloid-derived suppressor cells*), Treg buněk a obou podskupin vyčerpaných T-lymfocytů (PD-1+OX40- a CTLA-4+OX40-). Suplementace vitamínem D zvyšuje expresi některých markerů, jako jsou CD25, CTLA-4, PD-1 nebo FOXP-3 [37]. Jiná studie pozorovala inverzní korelaci mezi koncentrací vitamínu D v krvi a hladinami proinflatorních cytokinů, které stimulují růst lymfomů [38].

Vitamin D a biologická léčba lymfomů (rituximab, CAR-T, transplantace kostní dřeně)

S přibývajícím množstvím nových cílených léčiv, která zasahují do regu-

lace imunitního systému, se jistě nabízí otázka možné interference s metabolismem a účinky vitaminu D.

Nejdéle používanou biologickou léčbou u lymfomů je nepochybně rituximab, monoklonální chimerický imunoglobulin IgG1 namířený proti antigenu CD20 B-lymfocytů. Pacienti s DLBCL, kteří byli dostatečně suplementováni vitaminem D, profitovali z léčby s rituximabem více než pacienti s deficitem. Speciálně to platilo pro ženy. Jeden z nejsilnějších účinků rituximabu je založen na tzv. cytotoxicitě zprostředkované protilátkami (*antibody-dependent cytotoxicity* – ADCC), kterou zajišťují NK buňky. Na buněčné úrovni dochází vlivem vitaminu D u NK buněk ke zvýšení exprese řady podtypů IFN- α , což vede ke zvýšení jejich ADCC [39]. Toto tvrzení podporují i data *in vitro* inkubace stimulovaných $\gamma\delta$ T a NK buněk s kalcitriolem, přičemž u $\gamma\delta$ T buněk došlo k inhibici, ale u NK buněk ke zvýšení ADCC [40]. Tímto mechanismem autoři vysvětlují imunomodulační efekt kalcitriolu vč. protinádorového efektu.

Velmi slibná je léčba tzv. CAR-T (*chimeric antigen T-cell receptor*), což jsou geneticky modifikované autologní T-lymfocyty cílené na antigeny nádorových buněk. V současné době je patrně nejvíce zkušeností s CAR-T proti CD19 u B-lymfomů, případně B-akutní lymfoblastické leukemie. Studie 111 pacientů s B-lymfomem, podstupujících léčbu CAR-T, ukázala, že „pre-CART“ insuficience vitaminu D (≤ 30 ng/ml) byla sdružena s horší odpovědí den +100 (55 vs. 76 %; $p = 0,029$) a horším 2letým přežitím 41 vs. 71 % ($p = 0,061$). Insuficience vitaminu D byla rovněž spojena se signifikantně nižší viabilitou CAR-T produktu ($p = 0,015$) [41].

Metaanalýza 30 studií u pacientů s hematologickými malignitami potvrdila, že nízké hladiny vitaminu D jsou také před transplantací kostní dřeně sdruženy s horším celkovým přežitím i přežitím bez progresu u myeloidních i lymfoidních malignit, a to jak po autologní, tak i alogenní transplantaci kostní dřeně [42].

VÝZNAM SUPLEMENTACE VITAMINU D V PREVENCI A LÉČBĚ LYMFOMŮ

Pokud je nedostatek vitaminu D spojen s horší prognózou, nabízí se otázka, zda jsme schopni jeho substitucí tuto prognózu ovlivnit. Za ideální denní příjem vitaminu D se u běžné populace do věku 70 let považuje 600 IU, u lidí starších 70 let je to až 800 IU/den. Jedna z možných cest suplementace (asi aktuálně nejběžnější forma) je podání vitaminu D₃ (cholecalciferol) ve formě kapek (např. Vigantol®). V 1 ml preparátu Vigantol je asi 40 kapek, což je 20 000 IU, v 1 kapce je tedy cca 500 IU [37]. Molekuly D₂ a D₃ jsou velmi podobné (liší se pouze v postranních řetězcích, jak bylo uvedeno výše) a mají v těle prakticky stejný metabolismus. Dle metaanalýzy randomizovaných studií se však jeví suplementace cholecalciferolem (D₃) jako efektivnější [38]. Rozdíly mezi oběma kalciferoly mohou být dány odlišnou afinitou k VDR, alternativní hydroxylací, ale i rozdílnou inaktivací kalcitriolu apod.

U agresivních NHL se ukazuje, že suplementace může výrazně zlepšit prognózu pacientů [43,44]. V prospektivní studii pacientů s DLBCL ($n = 155$; medián věku 65 let; 57 % žen) byl medián hladiny vitaminu D 14,4 ng/ml, suplementace vitaminem D byla podána u 116 pacientů s deficitem. Pacienti s těžkým deficitem dostávali první týden vysycovací dávku 25 000 UI denně a pokračovali udržovací dávkou 3575 UI/den. Předběžná data potvrzují, že pacienti s těžkým deficitem 25(OH)D (< 10 ng/ml) nedosáhli dolní hranici normy ani po týdnu vysokého dávkování. Nicméně ani při takto vysokých dávkách nebyly pozorovány žádné projevy intoxikace. Ukázalo se, že určujícím faktorem pro normalizaci hladin vitaminu D je body mass index (BMI). Strategie suplementace podle BMI vedla k úpravě hladin vitaminu D u většiny pacientů. S mediánem 6 týdnů od zahájení suplementace byl pozorován významný vzestup průměrné hladiny 25(OH)D z 14,4 na $33 \pm 1,4$ ng/ml u 81 pacientů

($p < 0,0001$). Autoři analyzovali přínos suplementace vitaminem D dle EFS. Pacienti suplementovaní (s vyššími hladinami vitaminu D) měli významně lepší přežití bez události než pacienti s trvale nízkými hladinami [43].

U indolentních lymfoproliferací jsou publikovány rozporuplné výsledky. Dle prospektivní randomizované studie zahrnující pacienty s folikulárním, malobuněčným lymfomem a lymfomem marginální zóny ($n = 206$) s mediánem věku 62 let (30–80 let), 57 % žen a 76 % subjektů s nadváhou/obézou se nezdá, že by suplementace vitaminem D měla zásadní význam. Medián vstupní hladiny vitaminu D byl 33 ng/ml (81,5 nmol/l), v týdnu 13 pak 41,6 ng/ml (104 nmol/l) pro substituční rameno vs. 31,3 ng/ml (78,25 nmol/l) pro rameno s placebem. Léčba zahrnovala monoterapii rituximabem/biosimilar 4 dávky à 375 mg/m² týdně. Pacienti byli randomizováni (poměr 2 : 1) do suplementačního ramene (vitamin D 2 000 UI/den) a rameno s placebem (zde byl povolen příjem vitaminu do 1 000 UI/den). Jako hlavní endpoint studie byl definován EFS (*event-free survival*), kde událostí byla stabilní choroba nebo progresse. S mediánem sledování 19,5 měsíce byl medián EFS 34,5 měsíce bez rozdílu mezi skupinami dle substituce [45]. Je nutné podotknout, že ve studii měli pacienti nezvykle dobré hladiny vitaminu D již vstupně a že u tohoto typu lymfomů (navíc s ne příliš pokročilou chorobou) je doba sledování poněkud krátká (cca 1,5 roku).

V jiné robustní retrospektivní analýze u pacientů s dosud neléčenou asymptomatickou CLL ($n = 3 474$) byl zkoumán dopad suplementace vitaminem D na TTFT (*time to first treatment*) a TFS (*treatment-free survival*). Do analýzy bylo zařazeno celkem 3474 pacientů, přičemž 931 (26,8 %) pacientů dostávalo suplementaci vitaminem D po dobu alespoň 6 měsíců (medián dávky 400 UI; rozmezí 200–600 UI/den). Medián vstupních hodnot vitaminu D byl 25,2 ng/ml (bez substituce) a 24,9 ng/ml (suplementace

vitaminem D). Medián sledování celé kohorty (od vstupu do studie do zahájení léčby nebo smrti) byl 58,2 měsíců. Bylo zjištěno, že skupina se suplementací měla významně delší TFS pro všechny věkové skupiny ($p < 0,04$; medián 169 vs. 84 měsíců) a TTFT pro pacienty mladší 65 let [11].

Význam suplementace vitaminem D byl pozorován v prospektivní studii u pacientů po alogenní transplantaci kostní dřeně ($n = 150$). Pacienti byli rozděleni do 3 kohort: kontrolní (bez substituce), nízkodávková (1 000 UI vitaminu D/den) a vysokodávková (5 000 UI vitaminu D/den). Ve skupinách se substitucí byla pozorována významně nižší incidence chronické GVHD (67,5 vs. 42,4 vs. 37,5 %; $p < 0,05$) [46].

Navzdory ne zcela jednoznačným výsledkům se uvádí, že suplementace by měla být zvážena u pacientů s insuficientními hladinami vitaminu D [10]. Kvalitní suplementace je však prováděna řadou nesnáží. Je např. známo, že obézní pacienti mají potřebu vyšších dávek substituce [43]. Kromě nadváhy nebo obezity mohou pacienti na stejné dávky odpovídat různým způsobem (tzv. *high, mid, a low vitamin D responderi*) v důsledku mutací v genech pro metabolismus vitaminu D, případně VDR [47].

ZÁVĚR

Deficit vitaminu D je poměrně častý jev. Jeho výskyt patrně ne zcela jasným mechanismem usnadňuje vznik hematologických malignit vč. lymfomů. Rovněž je opakovaně a poměrně robustně prokázána asociace mezi nízkými hladinami vitaminu D a horší prognózou. Navzdory tomu, že výsledky se suplementací vitaminem D nejsou zcela konzistentní, což může být dáno řadou faktorů (krátká doba sledování, nedostatečně rychlá a kvalitní substituce apod.), přinejmenším některé studie přinášejí doklady o smysluplnosti suplementace vitaminu D u hematologických malignit a příznivém dopadu na další průběh a prognózu.

Literatura

- Holick MF. Biological effects of sunlight, ultraviolet radiation, visible light, infrared radiation and vitamin D for health. *Anticancer Res.* 2016;36(3):1345–1356.
- Cashman KD, Dowling KG, Škrabáková Z, et al. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *Am J Clin Nutr.* 2016;103:1033–1044.
- Medrano M, Carillo-Cruz E, Montero I, Perez-Simon JA. Vitamin D: effect on haematopoiesis and immune system and clinical application. *Int J Mol Sci.* 2018;19:2663; doi: 10.3390/ijms19092663.
- Grant WB, Garland CF. A critical review of studies on vitamin D in relation to colorectal cancer. *Nutr Cancer.* 2004;48(2):115–123. doi: 10.1207/s15327914nc4802_1.
- Łuczyńska A, Kaaks R, Rohrmann S, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and lymphoma risk: results of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Clin Nutr.* 2013;98(3):827–838.
- Consolini R, Pala S, Legitimo A, et al. Effects of vitamin D on the growth of normal and malignant B-cell progenitors. *Clin Exp Immunol.* 2001;126:214–219.
- Hickish T, Cunningham D, Colston K, et al. The effect of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on lymphoma cell lines and expression of vitamin D receptor in lymphoma. *Br J Cancer.* 1993;68:668–672.
- Drake MT, Maurer MJ, Link BK, et al. Vitamin D deficiency is associated with inferior event-free and overall survival in diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2010;28:4191–4198.
- Bittenbring JT, Neumann F, Altmann B, et al. Vitamin D deficiency impairs rituximab-mediated cellular cytotoxicity and outcome of patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with but not without rituximab. *J Clin Oncol.* 2014;32:3242–3248.
- Kelly JL, Salles G, Goldman B, et al. Low serum vitamin D levels are associated with inferior survival in follicular lymphoma: a prospective evaluation in SWOG and LYSA studies. *J Clin Oncol.* 2015;33:1482–1490.
- Tadmor T, Melamed G, Alapi H, et al. Vitamin D supplement for patients with early-stage chronic lymphocytic leukemia is associated with a longer time to first treatment. *Blood Adv.* 2024;8(14):3840–3846.
- Ross CA, Taylor CL, Yaktime AL, Del Valle HB, eds. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. Institute of Medicine. Washington, DC. National Academies Press, 2010.
- Mithal A, Wahl DA, Bonjour J, et al. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporosis Int.* 2009;20(11):1807–1820.
- Bikle DD. Vitamin D: production, metabolism and mechanisms of action. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR eds. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000.
- Hosseini-Nezhad A, Holick MF. (2013) Vitamin D for health: a global perspective. *Mayo Clin Proc.* 2013;88:720–755.
- Rozmus D, Ciesielska A, Plominska J, et al. Vitamin D binding protein (VDBP) and its gene polymorphisms - the risk of malignant tumors and other diseases. *Int J Mol Sci.* 2020;21(21):7822. doi: 10.3390/ijms21217822.
- Hausler MR, Hausler CA, Jurutka PW, et al. The vitamin D hormone and its nuclear receptor: Molecular actions and disease states. *J Endocrinol.* 1997;154(Suppl.):S57–S73.
- Martens PJ, Gysemans C, Verstuyf A, Mathieu C. Vitamin D's effect on immune function. *Nutrients.* 2020;12(5):1248.
- Fraser WD, Tang JCY, Dutton JJ, Schoenmakers I. Vitamin D measurement, the debates continue, new analytes have emerged, developments have variable outcomes. *Calcified Tissue Int.* 2020;106:3–13.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):1911–1930.
- IOM (Institute of Medicine). Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington DC: The National Academy press 2011.
- Leary PF, Zamfirova I, Au J, McCracken WH. Effect of latitude on vitamin D levels. *J Am Osteopath Assoc.* 2017;117(7):433–439. doi:10.7556/jaoa.2017.089.
- Bennour I, Haroun N, Sicard F, Mounien L, Landrier JF. Vitamin D and obesity/adiposity – a brief overview of recent studies. *Nutrients.* 2022;14(10):2049. doi: 10.3390/nu14102049.
- Agoncillo M, Yu J, Gunton JE. The role of vitamin D in skeletal muscle repair and regeneration in animal models and humans: a systematic review. *Nutrients.* 2023;15(20):4377. doi: 10.3390/nu15204377.
- Rybchyn MS, Abboud M, Puglisi DA, et al. Skeletal muscle and the maintenance of vitamin D status. *Nutrients.* 2020;12(11):3270. doi: 10.3390/nu12113270.
- Girgis CM, Brennan-Speranza TC. Vitamin D and skeletal muscle: current concepts from preclinical studies. *JBM Plus.* 2021;5(12):e10575. doi: 10.1002/jbm4.10575.
- Harris SS. Vitamin D and african americans. *J Nutr.* 2006;136(4):1126–1129. <https://doi.org/10.1093/jn/136.4.1126>.
- Fleet JC. The role of vitamin D in the endocrinology controlling calcium homeostasis. *Mol Cell Endocrinol.* 2017;453:36–45. doi: 10.1016/j.mce.2017.04.008.
- Aranow C. Vitamin D and the immune system. *J Invest Med.* 2011;59(6):881–886. doi: 10.2310/JIM.0b013e31821b8755.
- Deane KD. Rheumatoid arthritis: prediction of future clinically-apparent disease, and prevention. *Curr Opin Rheumatol.* 2024;36(3):225–234.
- Daryabor G, Gholijani N, Kahmini F R. A review of the critical role of vitamin D axis on the immune system. *Exp Mol Pathol.*

- 2023;132–133:104866. <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2023.104866>.
32. Muñoz A, Grant WB. Vitamin D and cancer: an historical overview of the epidemiology and mechanisms. *Nutrients*. 2022;14(7):1448. doi: 10.3390/nu14071448.
33. Drábová K. Vitamin D – jeho fyziologie, patofyziologie a význam v etiopatogenezi nádorových onemocnění. *Čas Lék Čes*. 2013;152:20–30.
34. Gleba JJ, Kłopotowska D, Turlej E, et al. Micro-RNAs in response to active forms of vitamin D3 in human leukemia and lymphoma cells. *Int J Mol Sci*. 2022;23:5019. <https://doi.org/10.3390/ijms23095019>
35. Park HY, Hong Y-C, Lee K, Koh J. Vitamin D status and risk of non-Hodgkin lymphoma: An updated meta-analysis. *PLoS ONE*. 2019;14(4):e0216284. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0216284>
36. Jiménez-Cortegana C, Sánchez-Martínez PM, Palazón-Carrión N, et al. Lower survival and increased circulating suppressor cells in patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma with deficit of vitamin D levels using R-GDP plus lenalidomide (R2-GDP): Results from the R2-GDP-Gotel trial. *Cancers*. 2021;13(18):4622.
37. Sovová E. Suplementace vitamínu D – aktuální poznatky. *Med Prax*. 2022;19:304–307.
38. Tripkovic L, Lambert H, Hart K, et al. Comparison of vitamin D2 and vitamin D3 supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2012;95(6):1357–1364. doi: 10.3945/ajcn.111.031070.
39. Christofyllakis K, Neumann F, Bewarder M, et al. Vitamin D enhances immune effector pathways of NK cells thus providing a mechanistic explanation for the increased effectiveness of therapeutic monoclonal antibodies. *Nutrients*. 2023;15(16):3498. doi: 10.3390/nu15163498.
40. Bold A, Gross H, Holzmann E, et al. Immune activating and inhibiting effects of calcitriol on $\gamma\delta$ T cells and NK cells. *Immunobiol*. 2022;227(6):152286. doi: 10.1016/j.imbio.2022.152286.
41. Nath K, Tomas AA, Flynn J, et al. Vitamin D insufficiency and clinical outcomes with chimeric antigen receptor T-cell therapy in large B-cell lymphoma. *Transplant Cell Ther*. 2022;28(11):751.e1–751.e7. doi:10.1016/j.jtct.2022.08.001.
42. Ito Y, Honda A, Kurokawa M. Impact of vitamin D level at diagnosis and transplantation on the prognosis of hematological malignancy: a meta-analysis. *Blood Adv*. 2022;6(5):1499–1511.
43. Hohaus S, Tisi MC, Bellesi S, et al. Vitamin D deficiency and supplementation in patients with aggressive B-cell lymphomas treated with immunochemotherapy. *Cancer Med*. 2018;7(1):270–281. doi: 10.1002/cam4.1166.
44. Potre C, Borsi E, Potre O, et al. A systematic review assessing the impact of vitamin D levels on adult patients with lymphoid malignancies. *Curr Oncol*. 2023;30(4):4351–4364.
45. Friedberg JW, Brady MT, Strawderman M, et al. Ilyad: a phase III double blind, randomized trial evaluating vitamin D (cholecalciferol) in patients with low tumor-burden indolent non-Hodgkin lymphoma treated with rituximab therapy. *Blood*. 2023;142(Suppl 1):606. <https://doi.org/10.1182/blood-2023-178088>.
46. Caballero-Velasquez Z, Montero I, Sanchez-Guijo F, et al. Immunomodulatory effect of vitamin D after allogeneic stem cell transplantation: results of a prospective multicenter clinical trial. *Clin Cancer Res*. 2016;22:5673–5681.
47. Järvelin UM, Järvelin JM. Significance of vitamin D responsiveness on the etiology of vitamin D-related diseases. *Steroids*. 2024;207:109437. doi: 10.1016/j.steroids.2024.109437.

PODÍL NA PŘÍPRAVĚ RUKOPISU

M.H. tvorba manuskriptu
A.J. ideové vedení, korekce a revize manuskriptu.

ČESTNÉ PROHLÁŠENÍ

Autoři práce prohlašují, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto článku nejsou ve střetu zájmů a vznik ani publikace článku nebyly podpořeny žádnou farmaceutickou firmou.

Doručeno do redakce dne: 27. 9. 2024.

Přijato po recenzi dne: 5. 11.2024.

doc. MUDr. Andrea Janíková, Ph.D.
Interní hematologická a onkologická
klinika

LF MU Brno
Jihlavská 20
625 00 Brno

e-mail: janikova.andrea@fnbrno.cz