

VAI TRÒ CỦA VITAMIN D TRONG UNG THƯ ĐẠI TRỰC TRÀNG

Nguyễn Trọng Nghĩa¹

DOI: 10.38103/jcmhch.2020.60.15

TÓM TẮT

Các chất chuyển hóa và chất tương tự vitamin D có một vai trò quan trọng trong phát triển và phòng ngừa các bệnh khoáng xương và gãy xương. Tuy nhiên, vitamin D tham gia vào một loạt các quá trình tế bào bao gồm miễn dịch bẩm sinh, tăng sinh, biệt hóa tế bào và quá trình chết tế bào theo chương trình. Đã có nhiều nghiên cứu về vai trò của vitamin D trong nguy cơ phát triển ung thư, đặc biệt là ung thư đại trực tràng. Các nghiên cứu cho thấy chất chuyển hóa vitamin D có hoạt tính ($1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D3 hoặc calcitriol) ức chế sự tăng sinh và thúc đẩy sự biệt hóa biểu mô của các dòng tế bào ung thư biểu mô đại tràng ở người biểu hiện thụ thể vitamin D thông qua sự điều hòa của một số lượng lớn gen. Một hoạt động quan trọng nhấn mạnh hiệu ứng này là sự ức chế đa cấp đối với con đường tín hiệu Wnt/ β -catenin, gây hoạt hóa bất thường trong các tế bào biểu mô đại tràng khởi đầu và thúc đẩy ung thư đại trực tràng. Calcitriol tham gia điều chỉnh biểu hiện gen và ức chế các đặc tính bảo vệ của nguyên bào sợi liên quan đến ung thư đại trực tràng. Sự biểu hiện thụ thể vitamin D cao trong các nguyên bào sợi mô khối u có liên quan đến sự sống lâu hơn ở người mắc ung thư đại trực tràng. Hơn nữa, nhiều loại tế bào miễn dịch biểu hiện thụ thể vitamin D và được điều hòa bởi calcitriol, có thể góp phần vào hoạt động chống lại ung thư đại trực tràng của nó. Vitamin D còn ảnh hưởng đến hệ vi sinh đường ruột, là một vai trò được quy cho trong ung thư đại trực tràng.

Từ khóa: vitamin D, ung thư đại trực tràng

ABSTRACT

THE ROLE OF VITAMIN D IN A VERY GREAT CANCER

Nguyen Trong Nghia¹

Vitamin D metabolites and analogs are known to play an important role in the development and prevention of bone mineral diseases and bony fractures. However, vitamin D is involved in a variety of cellular processes including innate immunity, cell proliferation, differentiation, and apoptosis. There have been a variety of studies investigating the role of vitamin D in the risk of developing cancer, particularly colorectal cancer. Many mechanistic studies show that the active vitamin D metabolite ($1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D3 or calcitriol) inhibits proliferation and promotes epithelial differentiation of human colon carcinoma cell lines that express vitamin D receptor via the regulation of a high number of genes. A key action underlining this effect is the multilevel inhibition of the Wnt/ β -catenin signaling pathway, whose abnormal activation in colon epithelial cells initiates and promotes colorectal cancer. Calcitriol modulates gene expression and inhibits protumoral properties of patient-derived colon cancer-associated fibroblasts. High vitamin D receptor

1. Khoa Nội tiết- Thần kinh- Hô hấp, BVTW Huế - Ngày nhận bài (Received): 21/2/2020; Ngày phản biện (revised):
- Ngày đăng bài (Accepted): 24/4/2020
- Người phản hồi (Corresponding author): Nguyễn Trọng Nghĩa
- Email: trongnghia180179@gmail.com; ĐT: 0914 457 896

Vai trò của Vitamin D trong ung thư đại trực tràng

expression in tumor stromal fibroblasts is associated with longer survival of colorectal cancer patients. Moreover, many types of immune cells express vitamin D receptor and are regulated by calcitriol, which probably contributes to its action against colorectal cancer. Vitamin D also affects the gut microbiota that given the role attributed to the intestinal microbiota in colorectal cancer.

Key words: vitamin D, colorectal cancer

I. GIỚI THIỆU

Ung thư đại trực tràng là kết quả của sự biến đổi ác tính ở biểu mô của ruột già. Đây là một vấn đề sức khỏe lớn và nguyên nhân hàng đầu gây tử vong liên quan đến ung thư trên toàn thế giới. Ruột là cơ quan có biểu hiện thụ thể vitamin D cao nhất và vitamin D có nhiều hoạt động cân bằng nội môi quan trọng trong cơ quan này. Nhiều nghiên cứu quan sát và dịch tễ học đã đề xuất ung thư đại trực tràng là sự tân sinh có liên quan ưu tiên đến thiếu hụt vitamin D về tỷ lệ mắc và/hoặc tỷ lệ tử vong. Một số nghiên cứu đã liên kết đa hình gen của hệ thống vitamin D (VDR, CYP27B1, CYP24A1, GC, DHCR7 và CYP2R1) với tiên lượng ung thư đại trực tràng hoặc đáp ứng với điều trị [3], [4], [11], [15].

II. CƠ SỞ DI TRUYỀN CỦA UNG THƯ ĐẠI TRỰC TRÀNG

Ung thư đại trực tràng là khối u rắn được biết đến nhiều nhất dựa trên các biến đổi di truyền. Mô hình di truyền đầu tiên cho hình thành khối u đại trực tràng, dựa trên về sự tích lũy lũy tiến của các đột biến trong các gen ức chế khối u (APC, TP53) và gây ung thư (RAS), được đề xuất bởi Fearon và Vogelstein vào năm 1990. Sự kiện quan trọng ban đầu trong mô hình này được biết đến là con đường ức chế, là sự hoạt hóa của con đường tín hiệu Wnt/ β -catenin, là kết quả của sự đột biến gen loại trừ lẫn nhau của các gen ức chế khối u APC hay AXIN2 hoặc gen gây ung thư CTNNB1/ β -catenin. Một quá trình đột biến thứ hai, ít thường xuyên hơn trong ung thư đại trực tràng là con đường đột biến được đề xuất bởi Perucho và các đồng nghiệp vào năm 1991 dựa trên việc mất biểu hiện (do đột biến hoặc im lặng) ở các gen thuộc hệ thống sửa chữa không khớp (MLH1,

MSH2...) hoặc thay thế cơ sở (POLE, POLD1) và có liên quan đến sự không ổn định trình tự lặp lại đơn (MSI: Microsatellite instability). Đáng chú ý, con đường này có thể ảnh hưởng đến các gen như RNF43 hoặc ZNRF3 theo cách làm tăng cường tín hiệu Wnt/ β -catenin. Do đó, việc hoạt hóa bất thường con đường Wnt/ β -catenin là rất quan trọng trong ung thư đại trực tràng [9]. Sự hoạt hóa bất thường này ngụ ý sự tích lũy protein β -catenin trong nhân tế bào, thường liên kết với E-cadherin trong khu vực tế bào chất dưới vỏ. β -catenin nhân liên kết các thành viên gia đình yếu tố tế bào T gắn DNA (TCF: T-cell factor) và hoạt động như một chất đồng hoạt hóa phiên mã làm mất đi một số lượng lớn gen mà biểu hiện bị ức chế bởi TCF khi không có β -catenin. Đáng chú ý, nhiều gen mục tiêu β -catenin-TCF thúc đẩy tế bào tăng sinh và di cư, trong khi một tỷ lệ nhỏ các mục tiêu do TCF gây ra và bị ức chế bởi β -catenin-TCF duy trì kiểu hình khác biệt của tế bào biểu mô ruột. Trình tự gen của hàng trăm khối u đại trực tràng ở người đã xác nhận rằng hơn 94% trong số chúng chứa một hoặc nhiều đột biến gen của con đường Wnt/ β -catenin, xác nhận tầm quan trọng của nó trong ung thư đại trực tràng.

III. SỰ BIỂU HIỆN CỦA THỤ THỂ VITAMIN D VÀ HYDROXYLASE VITAMIN D BỊ THAY ĐỔI TRONG UNG THƯ ĐẠI TRỰC TRÀNG

Sự đáp ứng tế bào với vitamin D chủ yếu được xác định bởi mức độ thụ thể vitamin D và nồng độ calcitriol trong nhân, phụ thuộc vào sự biểu hiện và hoạt tính của CYP27B1 và CYP24A1. Calcidiol trải qua quá trình hydroxyl hóa để tạo ra calcitriol và xúc tác oxy hóa calcitriol tiếp theo thành các hợp

Bệnh viện Trung ương Huế

chất ít hoạt tính hơn. CYP27B1 được tạo ra nhiều trong các ung thư biểu mô biệt hóa tốt và vừa phải nhưng hầu như không phát hiện được trong các tế bào ung thư đại trực tràng di căn đến các hạch bạch huyết vùng trong sinh thiết người. Ngược lại, biểu hiện CYP24A1 có thể phát hiện thấp trong các tế bào biểu mô đại tràng bình thường nhưng nó được tạo ra nhiều trong u tuyến và khối u đại trực tràng [9]. Khoảng 60% khối u đại trực tràng có số lượng bản sao gen CYP24A1 tăng cao tương quan trực tiếp với biểu hiện CYP24A1. Ngoài ra, sự biểu hiện CYP24A1 trong các tế bào ung thư đại trực tràng được gây ra bởi các chất ức chế đối với methyltransferase DNA thông qua sự thay đổi biểu hiện của một số chất điều hòa ngược dòng của CYP24A1 nhưng không phải do sự methyl hóa của chính gen đó.

Trong các tổn thương tiền ung thư và giai đoạn đầu của ung thư đại trực tràng từ sinh thiết ở người, biểu hiện thụ thể vitamin D được điều hòa tăng nhưng nó bị giảm thấp ở giai đoạn khối u tiến triển hoặc mất trong ung thư đại trực tràng di căn hạch bạch huyết. SNAIL1 và SNAIL2, hai yếu tố phiên mã gây ra sự chuyển đổi từ biểu mô sang trung mô (EMT: epithelial-to-mesenchymal transition), tìm thấy biểu hiện gen thụ thể vitamin D trong quá trình ung thư đại trực tràng.

Do đó, biểu hiện CYP27B1, thụ thể vitamin D thấp và biểu hiện CYP24A1 cao trong các tế bào ung thư biểu mô đại trực tràng có thể dẫn đến kháng tác dụng của calcitriol. Gần đây đã có đề xuất rằng nồng độ calcidiol cao hơn tương quan với nguy cơ ung thư đại trực tràng thấp hơn bất kể mức độ thụ thể vitamin D.

IV. CƠ CHẾ TÁC DỤNG CỦA CALCITRIOL TRONG UNG THƯ ĐẠI TRỰC TRÀNG

Phù hợp với biểu hiện phổ biến của thụ thể vitamin D, calcitriol có tác dụng đối với hầu hết các loại tế bào ruột và trên nhiều dòng tế bào ung thư biểu mô đại tràng có đủ mức thụ thể vitamin D.

4.1. Tác dụng lên tế bào ung thư biểu mô đại tràng - Sự đối kháng của con đường Wnt/ β -catenin

Tương tự như hoạt động của nó trong các loại tế bào khối u khác, calcitriol ức chế sự tăng sinh, nhạy cảm với quá trình chết tế bào được lập trình và thúc đẩy biệt hóa các tế bào ung thư biểu mô đại tràng thông qua sự điều hòa của gen và điều biến các con đường truyền tín hiệu liên quan đến các quá trình này.

* **Sự tăng sinh.** Calcitriol làm giảm sự tăng sinh tế bào qua một số cơ chế: điều hòa giảm các kinase phụ thuộc cyclin (CDKs: Cyclin-dependent kinases), cảm ứng các chất ức chế CDK (p21^{CIP1} và p27^{KIP1}) và ngăn chặn sự tăng trưởng và gen 45 α (GADD45A) làm hỏng DNA, gây ngăn chặn chu kỳ tế bào trong G0/G1, sự ức chế trực tiếp và gián tiếp của c-MYC và sự điều biến của gen JUN và FOS. Ngoài ra, calcitriol can thiệp vào các con đường tín hiệu tăng sinh được kích hoạt bởi yếu tố tăng trưởng biểu bì (EGF: Epidermal growth factor) và yếu tố tăng trưởng giống như insulin II, và làm nhạy cảm các tế bào với các tác động ức chế tăng trưởng đối với sự biến đổi yếu tố tăng trưởng β (TGF: Transforming growth factor) [9].

Calcitriol hoạt động đối kháng với con đường tín hiệu Wnt/ β -catenin ở một số cấp độ: a) Phá vỡ các phức hợp phiên mã TCF/ β -catenin do cảm ứng của thụ thể vitamin D liên kết với β -catenin, b) Làm giảm hàm lượng β -catenin nhân tế bào bằng cách tăng cường liên kết tại các điểm nối của sự tổng hợp mới β -catenin thành E-cadherin, được gây ra bởi calcitriol và c) Điều hòa tăng chất ức chế Wnt ngoại bào Dickkopf-1 (DKK). Ngoài ra, con đường Wnt/ β -catenin bị ức chế bởi calcitriol trong các tế bào ung thư biểu mô theo cách cận tiết thông qua sự ức chế tổng hợp và tiết interleukin-1 β (IL) của các đại thực bào lân cận giúp ổn định β -catenin trong các tế bào ung thư biểu mô, kết quả gây tăng kích hoạt gen phụ thuộc-TCF của gen mục tiêu con đường Wnt/ β -catenin. Sự thiếu hụt thụ thể vitamin D làm tăng tải

khối u và sự tích lũy protein β -catenin trong nhân tế bào ung thư biểu mô đại tràng ở chuột chứa gen Apc đột biến. Đáng chú ý, bổ sung vitamin D làm giảm nồng độ β -catenin và tăng E-cadherin, APC và p21^{CIP1} ở vùng niêm mạc trực tràng xuất hiện bình thường của người mắc ung thư đại trực tràng [9].

Tác dụng không gen (không phụ thuộc phiên mã) của calcitriol, qua trung gian cả thụ thể vitamin D ngoài nhân tế bào hoặc các thụ thể thay thế, đã được báo cáo trong một số hệ thống. Trong các tế bào ung thư biểu mô đại tràng, calcitriol gây ra con đường tín hiệu không phụ thuộc phiên mã liên quan đến sự gia tăng nhanh chóng nồng độ nội bào của Ca^{2+} (từ môi trường bên ngoài) và sự hoạt hóa tiếp theo của GTPase RhoA nhỏ và kinase ROCK, p38MAPK và MSK1. Đáng chú ý, việc hoạt hóa con đường này phụ thuộc vào thụ thể vitamin D và được yêu cầu bởi sự ức chế của con đường Wnt/ β -catenin.

*** Sự biệt hóa.** Là kết quả của tác động điều hòa gen trực tiếp và can thiệp vào con đường tín hiệu Wnt/ β -catenin, calcitriol thúc đẩy sự biệt hóa biểu mô của các tế bào ung thư biểu mô đại tràng. Trong số các gen biệt hóa được điều hòa bởi calcitriol là một số chất đánh dấu biểu mô đường ruột (alkaline phosphatase, maltase, thụ thể nhạy cảm calci) và sự kết dính giữa các tế bào và các protein (E-cadherin, occludin, claudins, plectin, filamin A, Zonula occludens (ZO-1/2) cytoskeleton (mạng lưới các sợi và ống kéo dài khắp một tế bào, thông qua tế bào chất, là tất cả các vật liệu trong một tế bào ngoại trừ nhân). Sự gia tăng hàm lượng tế bào của một số protein có các mối nối chặt chẽ, các mối nối và hemidesmosome góp phần duy trì hàng rào biểu mô ruột bảo vệ chống nhiễm trùng [9].

Ngoài ra, calcitriol điều chỉnh biểu hiện của phạm vi rộng của bộ điều hòa sự biệt hóa tế bào. Calcitriol gây ra biểu hiện của CST5/cystatin D, được biết đến theo cách cổ điển để mã hóa một chất ức chế protease cysteine nội sinh của họ cathepsin, một phần định vị trong nhân và điều hòa sự biểu hiện của một số gen liên quan đến nhiều chức năng

tế bào. Hơn nữa, sự biểu hiện quá mức của cystatin D trong các tế bào ung thư đại trực tràng ức chế sự tăng sinh và di cư, nhưng làm tăng sự kết dính tế bào - tế bào. Trong sinh thiết ung thư đại trực tràng ở người, cystatin D và mức độ protein thụ thể vitamin D tương quan trực tiếp. Calcitriol ức chế sự biểu hiện của Sprouty-2, một chất ức chế gây ung thư của kiểu hình biểu mô, trong các tế bào đại trực tràng. Sprouty-2 hủy điều hòa E-cadherin và các mối nối chặt chẽ và các gen phân cực biểu mô thông qua điều hòa tăng ZEB1, thúc đẩy EMT và sự tăng sinh. Biểu hiện quá mức của Sprouty-2 có liên quan đến kết cục lâm sàng kém của người mắc ung thư đại trực tràng. Đáng chú ý, calcitriol làm tăng biểu hiện của histone H3 lysine-27 demethylase Jumonji C domain-containing protein 3 (JMJD3 hoặc KDM6B) và điều chỉnh các yếu tố điều hòa biểu sinh khác có ảnh hưởng sâu sắc đến quá trình sinh học của các tế bào ung thư đại trực tràng. Điều quan trọng, JMJD3 làm trung gian một phần tác dụng của calcitriol trong các tế bào ung thư đại trực tràng: tiền biệt hóa, chống tăng sinh, điều hòa gen và đối kháng con đường Wnt/ β -catenin. Ngoài ra, việc ức chế JMJD3 điều hòa tăng một số chất gây cảm ứng EMT và các dấu hiệu trung mô và điều hòa giảm sự biểu hiện của protein biểu mô. Theo đó, tình trạng JMJD3RNA tương quan trực tiếp thụ thể vitamin D trong khối u đại trực tràng người. Nhìn chung, các dữ liệu này cho thấy calcitriol là một chất gây cảm ứng mạnh mẽ của sự biệt hóa biểu mô ruột ngăn ngừa EMT bằng cách điều hòa các gen liên quan đến một số cơ chế và con đường tín hiệu.

*** Quá trình chết tế bào được lập trình.** Calcitriol khiến các tế bào ung thư biểu mô đại tràng nhạy cảm với quá trình chết tế bào được lập trình bằng một số tác nhân thông qua điều hòa tăng các gen tiền quá trình chết tế bào được lập trình (BAK1, BAG1 và G0S2), việc điều hòa giảm các gen sinh tồn (sự sống và thymidylate synthase) thông qua sự can thiệp với tiết IL-1 β bởi các đại thực bào. Như vậy, chất chủ vận thụ thể vitamin D tăng cường hiệu

quả của các tác nhân hóa trị liệu trong các tế bào được nuôi cấy và mô hình động vật đối với ung thư đại trực tràng [2].

* **Sự di cư, xâm lấn và tân sinh mạch.** Calcitriol ức chế biểu hiện của DKK-4, thúc đẩy sự xâm lấn, tân sinh mạch và kháng hóa chất trong tế bào ung thư biểu mô đại tràng và được điều hòa tăng ở khối u đại tràng người có tương quan nghịch với biểu hiện RNA thụ thể vitamin D. Ngoài ra, calcitriol điều hòa kiểu hình tân sinh mạch của tế bào ung thư biểu mô đại tràng bằng cách kiểm soát sự biểu hiện của một số gen như: yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu (VEGF: Vascular endothelial growth factor), chất ức chế biệt hóa-1/2 (ID-1/2: Inhibitor of differentiation-1/2) và thrombospondin-1 (TSP-1). Calcitriol làm giảm VEGF và tân sinh mạch trong mô hình chuột có khối u đại tràng gây bởi hóa chất [9].

* **MicroRNAs.** Calcitriol điều hòa biểu hiện của một số microRNA (miRs) trong tế bào ung thư biểu mô đại tràng người SW480-ADH. Một trong số đó là miR-22, được gây ra bởi calcitriol theo cách phụ thuộc vào thời gian, liều lượng và thụ thể vitamin D và trung gian một phần tác dụng chống tăng sinh và di cư của calcitriol trong các tế bào ung thư đại trực tràng. MicroRNA-22 ức chế sự tăng sinh, di cư, xâm lấn, EMT và tăng trưởng khối u di thể trong một số hệ thống ung thư bao gồm ung thư đại trực tràng [12], [17] biểu hiện miR-22 thấp hơn ở khối u so với mô bình thường phù hợp ở 78% người mắc ung thư đại trực tràng, gợi ý thêm rằng miR-22 góp phần hoạt động chống khối u của calcitriol trong mô đại tràng người.

4.2. Tác dụng đối với nguyên bào sợi đại tràng liên quan đến ung thư và bình thường

Mô khối u hoặc vi môi trường khối u bao gồm một số loại tế bào và ma trận ngoại bào (ECM: Extracellular matrix), và gây ảnh hưởng lớn đến hành vi ung thư biểu mô. Nguyên bào sợi là thành tố tế bào chính của mô khối u, sau khi thay đổi kiểu hình (hoạt hóa) được kích hoạt bởi các tín hiệu nhận được từ các tế bào ung thư, được cho là thúc đẩy quá

trình tạo khối u. Nguyên bào sợi làm thay đổi cấu trúc ECM và tiết ra các yếu tố làm tăng sự ác tính và kháng hóa chất của các tế bào ung thư, gây ra việc tuyển dụng các tế bào tủy xương, và thay đổi hành vi của các tế bào miễn dịch [1], [13].

Nuôi cấy sơ cấp của nguyên bào sợi bình thường đại tràng người (NFs: Normal fibroblasts) và nguyên bào sợi đại tràng liên quan đến ung thư (CAFs: Cancer-associated fibroblasts) bắt nguồn từ sinh thiết mới ở người mắc ung thư đại trực tràng biểu hiện thụ thể vitamin D và đáp ứng với calcitriol. Điều quan trọng là calcitriol làm thay đổi mạnh mẽ cấu hình biểu hiện gen của NFs và CAFs điều hòa khoảng một nghìn các gen với sự trùng lặp 21% giữa cả hai loại nguyên bào sợi. Thật thú vị, chữ ký gen được áp đặt bởi calcitriol trong CAFs tương quan với kết cục thuận lợi ở người mắc ung thư đại trực tràng. Theo đó, calcitriol ức chế hai đặc tính bảo vệ của nguyên bào sợi hoạt hóa: khả năng thay đổi ECM (ước tính bằng sự co bóp của keo collagen) và khả năng gây ra sự di cư của các tế bào ung thư biểu mô đại tràng. Các ảnh hưởng của calcitriol điều hòa biểu hiện gen và tái lập trình hoạt hóa CAFs thêm vào hoạt động bảo vệ của nó trên các tế bào ung thư biểu mô đại tràng. Một nghiên cứu hệ lớn ở người mắc ung thư đại trực tràng di căn cho thấy thụ thể vitamin D được biểu hiện thay đổi trong các tế bào ung thư biểu mô và trong các nguyên bào sợi khối u, và mức độ thụ thể vitamin D cao có liên quan đến thời gian sống dài hơn ở những người bệnh này [8].

4.3. Tác dụng đến hệ thống miễn dịch

Calcitriol có tác dụng điều hòa miễn dịch rộng bằng cách tác động lên nhiều loại tế bào miễn dịch. Theo kinh điển, calcitriol đã được xem như chất gây cảm ứng bẩm sinh và một chất ức chế đáp ứng miễn dịch thích nghi và là tác nhân chống viêm. Tuy nhiên, calcitriol có vai trò điều hòa cân bằng nội môi trong phạm vi rộng với hiệu năng ban đầu tiếp xúc hệ thống miễn dịch và như một chất ức chế phản ứng miễn dịch ở giai đoạn sau và ức chế tự phản ứng để ngăn chặn sự hoạt hóa quá mức dẫn

đến các hậu quả không mong muốn (viêm, tự miễn) [5]. Ảnh hưởng được chấp thuận của viêm mạn tính trong ung thư đại trực tràng, cho thấy bởi sự gia tăng nguy cơ ung thư đại trực tràng ở người mắc bệnh viêm ruột (viêm loét đại tràng, bệnh Crohn) và vai trò quan trọng của sự kiểm soát miễn dịch chống lại điều này và các tân sinh khác, làm cho nó có khả năng rất cao là calcitriol ảnh hưởng đến ung thư đại trực tràng thông qua sự điều hòa các tế bào miễn dịch.

Đáng chú ý, bổ sung vitamin D ở người mắc ung thư biểu mô tuyến đại trực tràng làm giảm viêm với các dấu hiệu tiền viêm như protein phản ứng C, TNF- α , IL-6, -1 β và -8, và dấu hiệu chống viêm IL-10 trong huyết tương. Tác dụng của calcitriol trên các chất này và các cytokin khác (IL-12, TGF- β) được biểu hiện quá mức ở người mắc ung thư đại trực tràng qua trung gian ít nhất một phần bởi sự ức chế đa cấp yếu tố phiên mã yếu tố nhân-kappa B (NF κ B: Nuclear factor- κ B) [7]. Ở tế bào đặc hiệu tủy xương và biểu mô không phải đường ruột đã xóa thụ thể vitamin D làm nặng thêm triệu chứng lâm sàng trong mô hình viêm đại tràng thí nghiệm trên chuột và làm tăng biểu hiện của các cytokin tiền viêm ở đại tràng. Trong mô hình viêm đại tràng thực nghiệm chuột, xóa thụ thể vitamin D biểu mô ruột làm nặng thêm tình trạng chết tế bào biểu mô được lập trình, làm thay đổi tính thấm hàng rào niêm mạc và thúc đẩy viêm [10]. Ngược lại với các kết quả này, một nghiên cứu gần đây đã chỉ ra rằng bổ sung chế độ ăn ít vitamin D kiểu phương Tây với calcitriol ở các đối tượng khỏe mạnh gây ra sự biểu hiện của các gen liên quan đến tình trạng viêm và đáp ứng miễn dịch, cho thấy calcitriol gây miễn dịch thích nghi [14]. Điều này cho thấy sự phức tạp của mối liên quan giữa tình trạng vitamin D và hệ thống miễn dịch có lẽ phụ thuộc vào liều lượng và đặc tính của chất chủ vận thụ thể vitamin D (vitamin D/cholecalciferol, calcitriol) và phương thức quản lý.

Một cơ chế miễn dịch có lợi khác của calcitriol trong ung thư đại trực tràng là tăng khả năng gây độc tế bào phụ thuộc kháng thể ở những người bệnh được điều trị bằng kháng thể đơn dòng (thụ thể chống-EGF, chống-VEGF). Điều này dựa trên các báo cáo cho thấy thiếu hụt vitamin D làm giảm đáp ứng với trị liệu chống khối u ở người bệnh ung thư vú và hạch.

4.4. Tác dụng gián tiếp: sự giải độc và điều chỉnh hệ vi sinh đường ruột

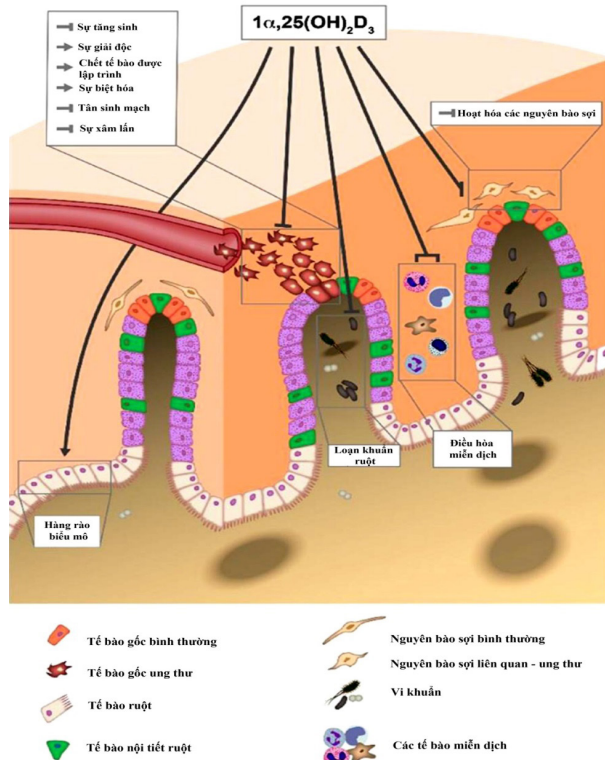
Calcitriol góp phần vào quá trình giải độc ở ruột bằng cách kiểm soát sự biểu hiện của các chất chống oxy hóa, enzym pha I và pha II liên quan đến quá trình dị hóa đối với các xenobiotic, steroid, acid mật và các hợp chất khác thúc đẩy phát triển ung thư đại trực tràng. Do đó, một số thành viên của cytochrom P450 (CYP) và các họ protein liên quan đến kháng đa thuốc (MRP: Multi-drug resistance-associated protein) như CYP3A4, MRP3 và sulfotransferases như SULT2A1, có liên quan đến việc loại bỏ acid mật thứ phát acid lithocholic (LCA: lithocholic acid), được gây ra bởi calcitriol trong các tế bào ung thư đại trực tràng [9].

Ngày càng có nhiều bằng chứng về mối liên kết giữa sự thay đổi của hệ vi sinh đường ruột (loạn khuẩn ruột) và nhiều bệnh lý trong đó có ung thư đại trực tràng [6]. Đáp ứng miễn dịch liên quan đến viêm mạn tính và nhiễm vi khuẩn/virus ảnh hưởng lẫn nhau và có thể làm thay đổi hàng rào biểu mô. Ngoài ra, hệ vi sinh chuyển hóa các xenobiotic và cũng có thể điều hòa đáp ứng với một số loại hóa trị ung thư. *Fuso-bacterium nucleatum* thúc đẩy gây ung thư biểu mô đại trực tràng bằng cách hoạt hóa con đường tín hiệu Wnt/ β -catenin.

Chế độ ăn ít vitamin D và thiếu hụt thụ thể vitamin D gây ra loạn khuẩn ruột ở chuột, vì vi khuẩn không có biểu hiện thụ thể vitamin D, phải qua trung gian bởi vật chủ nhưng sự nhiễm khuẩn gây điều hòa giảm biểu hiện thụ thể vitamin D. Các nghiên cứu được thực

Bệnh viện Trung ương Huế

hiện ở người, cả các phân tích liên quan đến bộ gen và thực nghiệm xác minh sự điều hòa lẫn nhau giữa tình trạng thụ thể vitamin D/vitamin D và hệ vi sinh đường ruột [16].



Hình 1. Tác dụng của calcitriol trên các loại tế bào ở đại tràng [9]

V. CHẤT CHỦ VẬN THỤ THỂ VITAMIN D TRONG CÁC THỬ NGHIỆM LÂM SÀNG UNG THƯ ĐẠI TRỰC TRÀNG

Chỉ có một số ít thử nghiệm được công bố về các tác dụng của bổ sung vitamin D trên ung thư đại trực tràng. Hơn nữa, các hạn chế hoặc thiếu sót

gây khó khăn để có được một kết luận mạnh mẽ và nhất quán như: liều thấp không đủ để tăng calcidiol máu đến mức đáng kể, thời gian ngắn, tuân thủ thấp, nhóm giả dược không phù hợp, hạn chế do dân số già, thiếu sự đánh giá khả năng đáp ứng của từng cá thể và xem xét tính di truyền cá thể (đa hình trong các gen liên quan đến vitamin D) và chế độ quản lý và phối hợp thuốc cần được tối ưu hóa [9].

Nhiều chất tương tự vitamin D đã được tổng hợp để tìm ra chất chủ vận thụ thể vitamin D với tỷ lệ tốt hơn của hoạt tính/tác dụng phụ (tăng calci máu, tăng calci niệu) ở liều điều trị cao. Một số trong đó cho thấy một triển vọng đầy hứa hẹn trong các thiết lập tiền lâm sàng. Hiện tại, có khoảng 20 thử nghiệm lâm sàng đang được thực hiện để đánh giá các tác dụng của các hợp chất vitamin D đối với ung thư đại trực tràng, hầu hết là các nghiên cứu phòng ngừa hoặc trị liệu.

VI. KẾT LUẬN

Calcitriol tạo ra một loạt các hiệu ứng phức tạp trên các tế bào ung thư biểu mô đại tràng và trên một số loại tế bào bình thường ở đại tràng. Nhìn chung, các tác dụng mạnh mẽ này cho thấy hoạt động phòng ngừa có lợi của calcitriol đối với ung thư đại trực tràng, có tiềm năng trong trị liệu chống ung thư. Kết quả này phù hợp với dữ liệu dịch tễ học có liên quan đến thiếu hụt vitamin D với nguy cơ mắc ung thư đại trực tràng cao hơn. Các tác dụng đặc hiệu của calcitriol có lẽ phản ánh vai trò cân bằng nội môi ở đại tràng để bảo vệ chống lại sự phát triển của sự tăng sinh đại trực tràng hủy hoại.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Augsten M. (2014), "Cancer-associated fibroblasts as another polarized cell type of the tumor microenvironment", *Frontiers in oncology*. 4, pp. 62-62.
2. Barbáchano A. et al. (2018), "Chapter 99 - Vitamin D and Colon Cancer", *Vitamin D (Fourth Edition)*. David Feldman, Academic Press: 837-862.
3. Barry E. L. et al. (2017), "Vitamin D Receptor Genotype, Vitamin D3 Supplementation, and Risk of Colorectal Adenomas: A Randomized Clinical Trial", *JAMA oncology*. 3 (5), pp. 628-635.
4. Berger M. D. et al. (2018), "A polymorphism within the vitamin D transporter gene predicts outcome in metastatic colorectal cancer patients treated with

- FOLFIRI/bevacizumab or FOLFIRI/cetuximab”, *Clinical cancer research*. 24 (4), pp. 784-793.
5. Dankers W. et al. (2017), “Vitamin D in Autoimmunity: Molecular Mechanisms and Therapeutic Potential”, *Frontiers in immunology*. 7, pp. 697-697.
 6. Dzutsev A. et al. (2017), “Microbes and Cancer”, *Annual Review of Immunology*. 35 (1), pp. 199-228.
 7. Fekrmandi F. et al. (2015), “The hormone-bound vitamin D receptor enhances the FBW7-dependent turnover of NF- κ B subunits”, *Scientific reports*. 5, pp. 13002-13002.
 8. Ferrer-Mayorga G. et al. (2017), “Vitamin D receptor expression and associated gene signature in tumour stromal fibroblasts predict clinical outcome in colorectal cancer”, *Gut*. 66 (8), pp. 1449-1462.
 9. Ferrer-Mayorga G. et al. (2019), “Mechanisms of action of vitamin D in colon cancer”, *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 185, pp. 1-6.
 10. He L. et al. (2017), “Gut Epithelial Vitamin D Receptor Regulates Microbiota-Dependent Mucosal Inflammation by Suppressing Intestinal Epithelial Cell Apoptosis”, *Endocrinology*. 159 (2), pp. 967-979.
 11. Jiang X. et al. (2018), “Genome-wide association study in 79,366 European-ancestry individuals informs the genetic architecture of 25-hydroxyvitamin D levels”, *Nature communications*. 9 (1), pp. 260-260.
 12. Liu Y. et al. (2018), “The Jun/miR-22/HuR regulatory axis contributes to tumourigenesis in colorectal cancer”, *Molecular cancer*. 17 (1), pp. 11-11.
 13. Öhlund D. et al. (2014), «Fibroblast heterogeneity in the cancer wound», *The Journal of experimental medicine*. 211 (8), pp. 1503-1523.
 14. Protiva P. et al. (2016), “Calcium and 1,25-dihydroxyvitamin D3 modulate genes of immune and inflammatory pathways in the human colon: a human crossover trial”, *The American journal of clinical nutrition*. 103 (5), pp. 1224-1231.
 15. Vaughan-Shaw P. G. et al. (2017), “The impact of vitamin D pathway genetic variation and circulating 25-hydroxyvitamin D on cancer outcome: systematic review and meta-analysis”, *British journal of cancer*. 116 (8), pp. 1092-1110.
 16. Wang J. et al. (2016), “Genome-wide association analysis identifies variation in vitamin D receptor and other host factors influencing the gut microbiota”, *Nature genetics*. 48 (11), pp. 1396-1406.
 17. Xu M. et al. (2018), “MiR-22 suppresses epithelial–mesenchymal transition in bladder cancer by inhibiting Snail and MAPK1/Slug/vimentin feedback loop”, *Cell Death & Disease*. 9 (2), pp. 209.