

Peran Vitamin D Terhadap Kanker: Sebuah Tinjauan Literatur

The Role of Vitamin D on Cancer: A Literature Review

Zahra Umami ^{1*}, Suharjono ¹

¹ Magister Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga, Surabaya, Jawa Timur Indonesia

*Corresponding author

Email: zahra.umami-2023@ff.unair.ac.id

A b s t r a c t

Keyword :
Cancer,
Tumor,
Vitamin D

Vitamin D is a potent steroid hormone precursor that regulates a broad spectrum of physiological processes in the body. Besides its general role in bone metabolism, vitamin D plays an important role in the prevention and treatment of many diseases such as cancer. The aim of this literature review is to examine in more depth the role of vitamin D as an anticancer. There are studies that reveal biological mechanisms mediated by vitamin D in regulating cancer cells, such as cell renewal, cell proliferation, cell differentiation, cell transformation, and cell death. Other studies have also revealed a link between the immune system and the anti-neoplastic effects of vitamin D. Research shows that low levels of vitamin D in circulation are associated with an increased risk of cancer. The use of supplementation alone or in combination with immunotherapy or other chemotherapy may promote better clinical outcomes. These promising results still require further development and research through novel approaches targeting vitamin D signaling and metabolic systems to improve cancer therapeutic outcomes.

A B S T R A K

Kata kunci :
Kanker,
Tumor,
Vitamin D

Vitamin D merupakan prekursor hormon steroid poten dengan spektrum luas pada proses fisiologis tubuh. Selain peran umumnya dalam metabolisme tulang, vitamin D memainkan peran penting dalam pencegahan dan pengobatan penyakit seperti kanker. Tujuan literatur review ini untuk mengkaji lebih dalam terkait peran vitamin D sebagai antikanker. Terdapat penelitian yang mengungkapkan mekanisme biologis yang dimediasi oleh vitamin D dalam mengatur sel kanker yaitu meningkatkan pembaharuan sel, proliferasi, diferensiasi, transformasi, dan kematian sel kanker. Penelitian lain mengungkapkan hubungan antara sistem imun tubuh dan sifat anti-neoplastik vitamin D. Penelitian menunjukkan bahwa kadar vitamin D yang rendah dalam sirkulasi berhubungan dengan peningkatan risiko kanker. Penggunaan suplementasi tunggal atau kombinasi dengan imunoterapi atau kemoterapi lainnya dapat meningkatkan hasil klinis yang lebih baik. Hasil yang menjanjikan ini masih memerlukan pengembangan dan penelitian lebih lanjut melalui pendekatan baru dengan target sinyal vitamin D dan sistem metabolisme untuk meningkatkan hasil terapi kanker.

How To Cite : Umami, Z., et al. (2024). Peran Vitamin D Terhadap Kanker: Sebuah Tinjauan Literatur. *Journal of Islamic Medicine*, 8(2), 83-94. <https://doi.org/10.18860/jim.v8i2.26058>

Copyright © 2024

LATAR BELAKANG

Vitamin D adalah vitamin yang larut dalam lemak yang dapat diperoleh dari makanan. Vitamin D merupakan prohormon seko-steroid yang diproduksi di kulit oleh ultraviolet B (UVB 290-320 nm) dari sinar matahari. Vitamin D sebagai prekursor hormon steroid yang poten, mengalami metabolisme dua langkah di hati dan ginjal untuk sintesis bentuk aktifnya yang dapat berikatan dengan reseptor vitamin D untuk mengaktifkan berbagai fungsi fisiologis tubuh.¹ Terdapat dua bentuk utama vitamin D yaitu vitamin D2 (*ergocalciferol*) dan vitamin D3 (*cholecalciferol*). Vitamin D3 dihasilkan pada kulit manusia sebagai respons terhadap radiasi UVB, sedangkan vitamin D2 berasal dari sumber tanaman seperti jamur yang dapat dimakan (yang terpapar sinar UV) dalam makanan sehari-hari dengan konsentrasi dan efektivitas yang berbeda.² Kedua bentuk vitamin D tersebut secara fisiologis tidak aktif dan harus diubah melalui proses hidroksilasi menjadi 25(OH)D di dalam hati oleh vitamin D-25-hidroksilase. 25(OH)D adalah bentuk utama vitamin D dalam sirkulasi darah dan pengukurannya memberikan informasi tentang status vitamin D seseorang dalam keadaan klinis.³

Secara umum, kadar normal untuk 25(OH)D adalah 30-50 ng/mL, sedangkan defisiensi didefinisikan dengan kadar <20 ng/mL. 25(OH)D dihidroksilasi lebih lanjut di ginjal atau di dalam tipe sel khusus oleh 25(OH)D-1-OHase (CYP27B1) untuk membuat 1-alfa, 25-dihidroksivitamin D (1,25(OH)₂D atau kalsitriol) yaitu bentuk vitamin D yang aktif secara fisiologis.⁴ Peran utama vitamin D adalah mengatur metabolisme kalsium dan fosfat yang penting untuk pembentukan tulang. Paparan sinar matahari yang rendah dan defisiensi vitamin D dikaitkan dengan peningkatan risiko banyak penyakit seperti kanker.⁵ Efek kalsitriol dimediasi oleh reseptor vitamin D yang dapat menginduksi penghentian siklus dan kematian sel kanker melalui mekanisme pasca-transkripsi,

pasca-translasi, dan regulasi gen.^{6,7} Terapi antikanker dengan blokade *immune-checkpoint* telah meningkatkan prognosis yang baik pada keganasan yang agresif, namun banyak pasien kanker yang mengalami resistensi imunologis dan tidak bereaksi terhadap pengobatan ini. Menurut penelitian terbaru, terapi kombinasi berbasis vitamin D dapat mengatasi resistensi imunologis yang dialami oleh pasien yang menjalani imunoterapi.^{8,9}

Banyak data epidemiologi dan eksperimental yang menunjukkan manfaat vitamin D sebagai pencegahan dan pengobatan beberapa jenis kanker. Sel kanker memiliki berbagai mekanisme yang dapat mengurangi kadar kalsitriol dalam darah sehingga sel kanker terhindar dari efek antitumorigenik vitamin D.¹⁰ Perlu pengembangan strategi terapeutik yang efisien dengan memahami metabolisme dan pensinyalan vitamin D sebagai disregulasi sel kanker untuk tujuan terapi. Kajian literatur ini memberikan gambaran umum tentang jalur metabolisme vitamin D, merangkum fungsi dan mekanisme antitumorigenik vitamin D pada kanker, serta keterbatasan dalam pengembangan terapi kanker berbasis vitamin D di masa yang akan datang.

METODE

Studi pustaka digunakan sebagai metode dalam pembuatan artikel ini. Penelusuran artikel dilakukan secara online pada database Science Direct dan PubMed pada Januari 2024. Kata kunci yang digunakan dalam pencarian pustaka yaitu "vitamin D" AND "cancer". Penelusuran artikel menggunakan kata kunci yang mirip dengan "vitamin D" seperti "cholecalciferol" OR "ergocalciferols" OR "calcitriol". Untuk kata kunci yang mirip dengan "cancer" yaitu "carcinoma" OR "malignancy" OR "tumor". Berdasarkan penelusuran yang dilakukan, terdapat sebanyak 49 artikel yang sesuai topik yang dibahas. Kriteria inklusi adalah artikel internasional yang membahas aktivitas vitamin D dan kanker, berbahasa Inggris,

diterbitkan pada periode 10 tahun terakhir (2013-2023), dapat diakses secara lengkap (full text), original artikel. Kriteria eksklusi adalah artikel yang tidak relevan, artikel bukan teks lengkap, artikel duplikat dan review artikel.

HASIL DAN DISKUSI

Sifat Antikanker Vitamin D

Manfaat dari vitamin D sebagai pencegahan dan pengobatan kanker telah diamati dalam berbagai penelitian. Terdapat berbagai mekanisme yang menjelaskan efek antikanker dari vitamin D. Vitamin D dapat mengatur seluruh proses tumorigenesis, mulai dari inisiasi hingga metastasis dan interaksi sel dengan lingkungan mikro.¹⁰ Mekanisme ini mencakup regulasi perilaku sel seperti proliferasi, diferensiasi, apoptosis, autofagi, transisi epitel-mesenkim, dan modulasi interaksi sel dengan lingkungan mikro seperti angiogenesis, antioksidan, inflamasi, dan sistem imun.^{3,10}

1. Efek Antiinflamasi

Inflamasi kronis merupakan respons inflamasi tingkat rendah dan berkepanjangan yang dapat mengakibatkan kerusakan progresif dan regenerasi jaringan oleh spesies oksigen reaktif. Hal tersebut mengakibatkan sitokin disekresikan di area inflamasi. Inflamasi kronis merupakan salah satu kontributor utama pada inisiasi tumorigenesis.¹¹ Vitamin D memberikan efek antiinflamasi melalui beberapa mekanisme.

Mekanisme pertama, kalsitriol menghambat jalur prostaglandin (PG) yang terlibat pada respons proinflamasi melalui penghambatan ekspresi siklooksigenase-2 (COX-2), reseptor PG, dan degradasi PG.¹² Pada sel kanker prostat, kalsitriol mengurangi tingkat ekspresi COX-2 dan reseptor PG EP2 dan FP. Sedangkan kalsitriol meningkatkan ekspresi 15-hidroksi-prostaglandin-dehidrogenase (15-PGDH) yaitu enzim NAD⁺-dependent yang berperan untuk degradasi PGE₂.¹³ Selain itu, penurunan ekspresi mRNA COX-2 dan

produksi PGE₂ juga telah dilaporkan pada sel kanker payudara yang diobati dengan kalsitriol.¹⁴

Mekanisme kedua, vitamin D dapat menekan jalur sinyal proinflamasi yang diperantarai oleh p38 MAPK. Pada sel epitel prostat normal dan sel kanker prostat, kalsitriol menghambat produksi sitokin proinflamasi seperti IL-6 dengan menginduksi ekspresi MAPK phosphatase-5 (MKP-5), yang mencegah fosforilasi dan aktivasi p38 MAPK.¹⁵ Selain sel prostat, kalsitriol juga menghambat Lipopolisakarida (LPS) yang diinduksi oleh produksi interleukin-6 (IL-6) dan faktor nekrosis tumor (TNF)- α melalui induksi MKP-1 pada monosit manusia.¹⁶

Mekanisme ketiga, kalsitriol dapat menghambat jalur pensinyalan *nuclear factor kappa B* (NF κ B) melalui beberapa mekanisme. Kalsitriol menekan fosforilasi AKT dan target *downstream* I kappa B α (I κ B α) dalam makrofag melalui regulasi *thioesterase superfamily member 4* (THEM4) yaitu sebuah protein modulator AKT yang menghambat ekspresi NF κ B dan COX-2.¹⁶ Kalsitriol meningkatkan stabilitas protein I κ B α dan juga menginduksi pengikatan reseptor vitamin D ke I κ B α kinase (IKK) dalam fibroblast untuk mencegah fosforilasi dan menghambat translokasi nuklear subunit p65 dari NF κ B.¹⁷

Mekanisme keempat, vitamin D dapat mengatur interaksi antara sel imun dan kanker untuk menekan produksi sitokin proinflamasi. Eksperimen co-kultur menggunakan *peripheral blood mononuclear cells* (PBMC) dan sel kanker kolon menunjukkan bahwa pengobatan vitamin D secara signifikan menurunkan produksi sitokin pro-inflamasi seperti TNF- α , IL-6 dan meningkatkan IL-10 yang mendukung efek antiinflamasi vitamin D dalam lingkungan mikro tumor.¹⁸

2. Pertahanan Antioksidan dan Perbaikan Kerusakan DNA

Reactive oxygen species (ROS) berperan dalam banyak aspek tumorigenesis dengan meningkatkan mutasi DNA, proliferasi sel, dan kematian sel yang juga memicu respons pro-inflamasi. Oleh karena itu, menjaga sistem pertahanan antioksidan harus merupakan langkah penting dalam mencegah perkembangan tumor. Vitamin D dapat melindungi dari kerusakan DNA yang disebabkan oleh stres oksidatif dengan meningkatkan pertahanan antioksidan. Suplementasi vitamin D harian pada manusia dapat melindungi terhadap kerusakan DNA yang diinduksi oleh stres oksidatif pada manusia.¹⁹

Proteksi yang dimediasi oleh vitamin D pada kerusakan DNA karena ROS dapat dikaitkan dengan perannya dalam menginduksi ekspresi berbagai enzim yang terlibat dalam detoksifikasi ROS. Kalsitriol menginduksi ekspresi *superoxide dismutase* 1 (SOD1) dan 2 (SOD2) pada sel epitel prostat.¹³ Selain itu, kalsitriol menginduksi ekspresi *thioredoxin reductase* 1 (TXNRD1) yang mengurangi thioredoxin sebagai fungsi antioksidan dalam sel kanker prostat dan payudara.²⁰ Kalsitriol juga menginduksi glukosa-6-fosfat-dehidrogenase (G6PD) yang menghasilkan NADPH untuk regenerasi glutathione (GSH) dalam sel kanker prostat dan ovarium.²¹

Selain mencegah kerusakan DNA dengan meningkatkan kapasitas antioksidan, vitamin D juga dapat secara langsung mengatur proses perbaikan kerusakan DNA.²² Vitamin D meningkatkan ekspresi gen yang terlibat dalam perbaikan kerusakan DNA seperti p53 yaitu *proliferating cell nuclear antigen* (PCNA) dan gen breast cancer 1 (BRCA1) pada sel kanker payudara.²³ Vitamin D juga meningkatkan ekspresi gen pada kanker ovarium yaitu *ataxia-telangiectasia mutated* (ATM) dan protein perbaikan DNA rekombinan (RAD50) dalam PEC, serta penghambatan pertumbuhan dan α yang dapat diinduksi kerusakan DNA

(GADD45 α).²⁴ Dengan demikian, vitamin D dapat mencegah mutasi genetik pada tahap inisiasi tumor dengan menginduksi fungsi anti-inflamasi, antioksidan, dan memperbaiki kerusakan DNA.

3. Proliferasi dan Diferensiasi Sel

Kalsitriol memiliki sifat anti-proliferasi dan pro-diferensiasi pada sel normal maupun ganas. Induksi diferensiasi oleh vitamin D dikaitkan dengan sifat anti-proliferasi dan regulasi jalur pensinyalan intraseluler yang beragam seperti fosfatidylinositol 3 kinase / AKT, MAPK, NF-kB, dan pensinyalan Ca²⁺.²⁵ Selain kalsitriol, metabolit vitamin D yang diproduksi oleh CYP11A1 seperti 20(OH)D₃; 20(OH)D₂; dan 1,20(OH)₂D₃ juga menghambat proliferasi sel dan menginduksi diferensiasi sel melalui reseptor vitamin D.¹⁹

Sifat antiproliferasi vitamin D dimediasi oleh berbagai mekanisme seperti regulasi faktor pertumbuhan, siklus sel, dan jalur pensinyalan. Vitamin D meningkatkan ekspresi protein pengikat faktor pertumbuhan seperti (IGF)-*binding protein* 3, inhibitor *cyclin-dependent kinase* (CDK), p21 dan p27. Selain itu, vitamin D mengaktifkan faktor transkripsi *forkhead box O3/4* (FoxO3/4) yang memicu transkripsi gen target yang terlibat dalam penghentian siklus sel dan anti-proliferasi dengan menginduksi deasetilasi dan defosforilasi dalam sel neuroblastoma.²⁶

4. Apoptosis dan Autofagi

Apoptosis yang diinduksi vitamin D dimediasi oleh penurunan regulasi dari protein anti-apoptosis *Bcl-2* dan *Bcl-XL*, dan peningkatan regulasi protein pro-apoptosis *Bax*, *Bak*, dan *Bad*.²⁷ Vitamin D dapat menghambat jalur pensinyalan anti-apoptosis yang dimediasi oleh AKT dengan meningkatkan ekspresi fosfatase dan tensin homolog (PTEN).²⁸ Selain itu, vitamin D juga dapat menginisiasi proses apoptosis dengan merekrut efektor apoptosis yang bergantung pada Ca²⁺ seperti Ca²⁺-*dependent* μ -calpain dan Ca²⁺/*calpain-dependent* caspase-12.²⁹

Autofagi adalah proses katabolik berperan penting dalam kelangsungan hidup sel dan kematian sel yang tidak bergantung pada apoptosis. Vitamin D dapat mengalihkan mode autofagi dari kelangsungan hidup sel menjadi kematian sel pada sel kanker. Vitamin D menimbulkan autofagi sitotoksik.³⁰ Kematian sel autofag yang diinduksi vitamin D dapat dikaitkan dengan peningkatan regulasi *beclin 1* yaitu gen yang berhubungan dengan autofagi.³¹

Efek Vitamin D Sebagai Antikanker

Terdapat banyak jenis kanker namun belum semua diteliti terhadap efek antikanker vitamin D. Penelitian efek vitamin D sebagai antikanker cukup terbatas. Beberapa jenis kanker yang sudah dilakukan penelitian dengan vitamin D sebagai antikanker antara lain kanker payudara, kanker ovarium, glioblastoma, kanker prostat, kanker kandung kemih, osteosarkoma, dan kanker kolorektal.

1. Kanker Payudara

Kanker payudara adalah penyebab utama kematian wanita di seluruh dunia, dengan 2,3 juta kasus baru didiagnosis setiap tahun.³² Studi klinis mengungkapkan bahwa kekurangan 25(OH)D umum terjadi pada pasien kanker payudara. Defisiensi 25(OH)D dikaitkan dengan tingkat yang lebih tinggi dan subtipe kanker payudara ER negatif, yang secara tidak langsung mengakibatkan hilangnya efek perlindungan vitamin D.³³

Dalam penelitian retrospektif terhadap 48 pasien kanker payudara, terdapat 44% kekurangan 25(OH)D. Ada ekspresi protein *vitamin D receptor* (VDR) positif yang kuat pada 56% kasus yang secara signifikan terkait dengan ekspresi *insulin-like growth factor 1 receptor* (IGF1R) yang tinggi juga ($p = 0.031$). Hasil tersebut menunjukkan interaksi aksial hormon yang dapat memengaruhi pensinyalan VDR dan IGF1R yang mempunyai sifat anti-kanker. Tingkat sirkulasi hormon vitamin D dan IGF1 yang berbeda dapat menentukan perkembangan

kanker payudara. Implikasi translasi dari modulasi hormon IGF1-vitamin D menjanjikan untuk pengobatan kanker payudara.³⁴ Penelitian terbaru juga menunjukkan dan mengkarakterisasi efek antitumor anti-estrogen, kalsitriol, dan EB1089 (agonis VDR sintesis yang poten) pada model kanker payudara *triple-negative* (TNBC). Kalsitriol menginduksi ekspresi reseptor estrogen alfa (ERa) pada TNBC sehingga dapat memulihkan respons antitumor terhadap anti-estrogen.³⁵

2. Kanker Ovarium

Kanker ovarium merupakan penyebab paling umum kematian akibat kanker dari tumor ginekologi dengan insiden global sebesar 313.000 kasus baru per tahun.³⁶ Terdapat penelitian yang melakukan meta-analisis terhadap database yang dapat diakses (seperti *MEDLINE* dan *Web of Sciences*) untuk menelusuri hubungan antara asupan vitamin D makanan dan kadar serum 25(OH)D serta risiko relatif kanker ovarium (RR). Berdasarkan 15 studi observasional (gabungan RR=0,63) menyatakan bahwa orang dengan kadar 25(OH)D yang tinggi dalam darah memiliki risiko kanker ovarium 37% lebih rendah dibandingkan orang dengan kadar 25(OH)D yang rendah. Secara keseluruhan, kadar serum 25(OH)D dapat digunakan sebagai titik akhir prognosis yang lebih baik untuk memprediksi efek pada kanker ovarium.³⁷

3. Glioblastoma

Glioblastoma adalah kanker otak primer yang paling umum, terhitung sekitar 250.000 kasus baru setiap tahun.³⁸ Pada sel glioblastoma dalam tikus dan manusia, diketahui bahwa 1,25(OH)₂D dapat menghambat siklus sel, menginduksi kematian sel secara terprogram seperti mekanisme autofagi sitotoksik. Vitamin D juga menghambat migrasi dan invasi glioblastoma melalui *auto-upregulation* VDR. Analog molekul kecil anti-hiperkalsemia dari 1,25(OH)₂D memberikan efek anti-kanker yang serupa

terhadap glioblastoma secara *in vivo*, serta efek sinergis dengan agen kemoterapi.³⁹

Selain itu, studi suplementasi vitamin D saat ini sedang dilakukan dalam beberapa uji klinis terapi kombinasi untuk mengatasi resistensi kemoterapi glioma. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa lingkungan mikro asam glioma mendorong pembaruan diri sel dari sel punca yang mirip sel glioma dengan asidosis yang menginduksi ekspresi CYP24A1 dan katabolisme 1,25(OH)₂D. Temuan ini menunjukkan potensi penggunaan analog vitamin D yang resisten terhadap degradasi CYP24A1 dan atau penghambatan CYP24A1 dalam pengobatan glioma di masa yang akan datang.⁴⁰

4. Kanker Prostat

Kanker prostat adalah kanker yang paling umum terjadi pada pria dengan 1,4 juta kasus baru didiagnosis setiap tahunnya.⁴¹ Terdapat penelitian pada prostat normal dan kanker yang mengkarakterisasi hubungan antara kadar testosteron/dihidrotestosteron (DHT) dan transpor seluler yang dimediasi oleh sistem pensinyalan vitamin D pada populasi Afrika-Amerika. Penelitian tersebut menemukan bahwa hilangnya *Lrp2* (transporter megalin) spesifik epitel prostat pada tikus menghasilkan tingkat testosteron dan DHT lebih rendah. Korelasi ini ditemukan pada pria Afrika-Amerika, di mana kadar DHT prostat tinggi berbanding terbalik dengan status serum 25(OH)D. Pengobatan 25(OH)D secara langsung menurunkan *Lrp2* melalui mekanisme anti-tumor / transformasi yang melibatkan eksklusi androgen dengan cara yang bergantung pada megalin dalam sel epitel prostat. Penelitian ini memiliki implikasi klinis untuk pasien kanker prostat, dimana kekurangan vitamin D dapat memengaruhi transportasi androgen yang dimediasi megalin untuk meningkatkan kanker prostat.⁴²

Suplementasi vitamin D dapat melindungi dari kanker prostat seperti yang dijelaskan dalam uji coba suplementasi

VITAL.³ Studi mengungkapkan bahwa 1,25(OH)₂D dapat menghambat perkembangan tumor dengan mengatur pensinyalan reseptor androgenik secara negatif, serta c-MYC dan ekspresi gen transisi *epitel-to-mesenchymal* (EMT) pada sel kanker prostat. 1,25(OH)₂D menginduksi respons protein *unfolded* pada sel kanker prostat melalui jalur PERK/IRE1a endoplasma retikuler yang mengimplikasikan bahwa apoptosis dengan perantara endoplasma retikuler dapat menjadi mekanisme patologis yang potensial untuk menginduksi kematian sel.⁴³

5. Kanker Kandung Kemih

Kanker kandung kemih adalah jenis kanker yang relatif jarang terjadi yang berawal pada lapisan kandung kemih dan berkembang menjadi karsinoma urothelial dengan 573.000 kasus baru yang dilaporkan secara global setiap tahun.⁴⁴ Penelitian menunjukkan bahwa 1,25(OH)₂D meningkatkan efikasi cisplatin pada garis sel kanker kandung kemih T24 dan ECV-304 bila dibandingkan dengan sel HUVEC endotel normal. Penggunaan terapi kombinasi meningkatkan respons apoptosis yang diukur dengan pewarnaan Annexin V dan ekspresi P-gp. Hal ini menunjukkan bahwa kemoterapi cisplatin dapat digunakan pada dosis yang lebih rendah dalam hubungannya dengan terapi vitamin D untuk meningkatkan efikasi serta mengurangi potensi efek samping pada pasien.⁴⁵

6. Osteosarkoma

Osteosarkoma adalah jenis kanker yang paling umum pada sel osteoblas pembentuk tulang dengan 27.000 kasus baru didiagnosis di seluruh dunia setiap tahun.⁴⁶ Osteosarkoma menjadi kebal terhadap sistem imun tubuh dan dapat bermetastasis karena peningkatan *nonsense-mediated RNA decay* (NMD) dan spesies oksigen reaktif (ROS).^{47,48} Peningkatan NMD pada osteosarkoma dikaitkan dengan degradasi berbagai protein yang memberikan proteksi

antikanker, seperti peningkatan adhesi sel-sel, pengenalan kekebalan oleh sel T sitotoksik, dan penekanan tumor p53. Penelitian menunjukkan bahwa vitamin D menghambat osteosarkoma dengan memprogram ulang gen EMT yang dimediasi NMD dan SNAI2 menggunakan pendekatan epigenom dan transkriptom yang memengaruhi hasil seperti fibrosis.⁴⁹

7. Kanker Kolorektal

Kanker kolorektal berkembang dari sel yang melapisi usus besar atau rektum dengan insiden global sebesar 1,9 juta kasus baru per tahun.⁵⁰ Penelitian dari *Norwegian Women and Cancer Cohort Study* dengan 1.774 kasus kanker kolorektal menemukan bahwa pasien dengan asupan vitamin D3 yang lebih tinggi dibandingkan dengan asupan vitamin D3 yang rendah memiliki risiko 17% lebih rendah terkena kanker kolorektal yang terlokalisasi di bagian proksimal tetapi tidak di bagian distal atau rektal (HR = 0,83, 95% CI, 0,68-1,02).⁵¹

Studi ekspresi gen dari jalur metabolisme vitamin D pada jaringan kanker kolorektal mengungkapkan bahwa VDR dan CYP3A4 mengalami penurunan regulasi pada populasi dengan penyakit kanker kolorektal.⁵² CYP3A4 di hati terlibat dalam transformasi xenobiotik dan degradasi banyak obat, seperti 4/24-hidroksilasi dan 25-hidroksilasi vitamin D3 dan D2.⁵³ Penelitian menunjukkan bahwa 1,25(OH)₂D menekan *colorectal cancer stem cells* (CCSC) dengan menginduksi ferroptosis yaitu proses kematian sel terprogram yang diperantarai oleh zat besi. Penelitian lain menunjukkan bahwa 1,25(OH)₂D dapat menekan proliferasi CCSC dan jumlah sferoid tumor dalam sistem *in vitro* dan *in vivo* dengan menghasilkan ROS dan menurunkan regulasi SLC7A11 (antiporter yang meningkatkan penyerapan sistein antioksidan).⁵⁴

Penelitian lain menemukan bahwa ablasi VDR mengakibatkan penurunan ekspresi protein persimpangan ketat *Claudin-10* di epitel usus yang

menyebabkan peningkatan permeabilitas, jumlah tumor, dan infiltrasi bakteri. Sampel kanker kolorektal manusia menunjukkan pathogenesis yang sama dengan peningkatan invasi bakteri tumor serta penurunan VDR kolon, ekspresi mRNA dan protein *Claudin-10*. Hal ini menunjukkan bahwa VDR adalah faktor inang yang penting yang dapat ditargetkan untuk mengurangi risiko perkembangan dan progresi kanker kolon.⁵⁵

Terapi Kanker Berbasis Vitamin D

Beberapa data epidemiologi, klinis, praklinis, dan eksperimental *in vitro* menunjukkan bahwa aktivasi sinyal vitamin D dapat menjadi strategi yang menjanjikan untuk pencegahan dan pengobatan berbagai jenis kanker meskipun data uji klinis masih kurang. Terdapat intervensi terapeutik yang menargetkan metabolisme atau aktivitas vitamin D yang sedang diteliti dan dikembangkan untuk terapi kanker.¹⁰ Namun ada beberapa potensi keterbatasan dari terapi kanker berbasis vitamin D yang harus dipertimbangkan untuk merancang strategi terapi yang lebih baik.

Salah satu potensi dari aktivasi sistemik sinyal vitamin D adalah risiko hiperkalsemia yang dapat memberikan efek merugikan bagi kesehatan.⁵⁶ Salah satu upaya untuk meminimalkan efek hiperkalsemia dengan mengembangkan agonis bias VDR yang memiliki sedikit efek dalam menginduksi hiperkalsemia dan tetap mempertahankan aktivitas antikanker yang sebanding dengan kalsitriol.⁵⁷ Hingga saat ini, hampir 1500 analog vitamin D telah diuji untuk efek tersebut, tetapi hanya beberapa di antara senyawa tersebut yang telah disetujui untuk evaluasi lebih lanjut dalam uji klinis pada pasien dengan kanker leukemia, payudara, prostat, dan kolon.¹⁰

Selain itu, metabolit yang dihasilkan dari jalur metabolisme alternatif vitamin D yang digerakkan oleh CYP11A1 telah terbukti menjadi agonis VDR dengan efek kalsemia yang lebih sedikit dan bisa mempertahankan sifat anti-proliferasi pada kanker yang sebanding dengan kalsitriol.¹⁹

Karena jalur metabolisme alternatif vitamin D melalui CYP11A1 baru diteliti, perannya dalam kanker dan kontribusi relatif VDR sebagian besar belum diketahui. Oleh karena itu, penelitian lebih lanjut mengenai jalur metabolisme alternatif vitamin D dan keberhasilan penerapan jalur ini untuk terapi kanker sangat diperlukan di masa depan.

Enzim pengurai kalsitriol yaitu CYP24A1 sering diekspresikan secara berlebihan pada banyak jenis kanker. Penghambatan CYP24A1 dapat meningkatkan konsentrasi kalsitriol dalam sel kanker.⁵⁸ Pada pasien kanker, kadar vitamin D yang rendah serta peningkatan enzim vitamin D 24-hidroksilase (CYP24A1) berhubungan dengan prognosis yang buruk. Akibatnya, molekul yang menghambat aktivitas CYP24A1 dapat digunakan sebagai agen antiproliferatif dalam pengobatan kanker. Dengan menggunakan metode *Systematic Evolution of Ligands by Competitive Selection* (SELCOS) menghasilkan Apt-7 yaitu aptamer DNA 70-nukleotida (hasil metabolit konversi dari aktivitas inhibitori CYP24A1) yang diendositososis dapat menghambat aktivitas CYP24A1 dalam sel adenokarsinoma paru dan sensitif terhadap efek antiproliferasi 1,25(OH)2D. Hal tersebut dapat disimpulkan bahwa strategi pengobatan bersama dengan aptamer DNA yang menargetkan CYP24A1 dapat menjadi terapi kanker berbasis vitamin D yang menjanjikan.^{59,60}

KESIMPULAN

Vitamin D dapat mempengaruhi regulasi gen dan protein sehingga mempunyai sifat antikanker. Berbagai sifat antikanker vitamin D yaitu memberikan efek antiinflamasi, mempertahankan antioksidan dan memperbaiki kerusakan DNA, menghambat proliferasi dan diferensiasi sel, serta memicu apoptosis dan autofagi. Terdapat korelasi antara kadar vitamin D dengan resiko kanker yaitu asupan vitamin D yang lebih tinggi memiliki resiko lebih rendah terkena kanker

dibandingkan dengan asupan vitamin D yang rendah.

Banyak penelitian terbaru tentang vitamin D dan analognya, serta manipulasi spesifik komponen sistem sinyal dan metabolisme, dengan tujuan untuk memajukan penggunaannya sebagai agen terapi kanker. Sifat anti-kanker vitamin D, serta keberadaan biologisnya, menunjukkan bahwa vitamin D memiliki dampak jangka panjang pada kehidupan manusia seiring bertambahnya usia. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mendalami dan mengembangkan peran vitamin D untuk penyakit kanker.

DAFTAR PUSTAKA

1. Wang H, Chen W, Li D, Yin X, Zhang X, Olsen N, et al. Vitamin D and Chronic Diseases. *Aging Dis.* 2017;8(3):346.
2. 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.* 2021;23(11):1–15.
3. Feldman D, Krishnan A V., Swami S, Giovannucci E, Feldman BJ. The role of vitamin D in reducing cancer risk and progression. *Nat Rev Cancer.* 2014 May 4;14(5):342–57.
4. Zhou R, Chun RF, Lisse TS, Garcia AJ, Xu J, Adams JS, et al. Vitamin D and alternative splicing of RNA. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2015 Apr;148:310–7.
5. Bikle DD. Extraskelletal actions of vitamin D. *Ann N Y Acad Sci.* 2016 Jul 20;1376(1):29–52.
6. Bacchetta J, Sea JL, Chun RF, Lisse TS, Wesseling-Perry K, Gales B, et al. Fibroblast growth factor 23 inhibits extrarenal synthesis of 1,25-dihydroxyvitamin D in human monocytes. *Journal of Bone and Mineral Research.* 2013 Jan 18;28(1):46–55.
7. 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*. 2013 Jun 21;28(6):1478–88.
8. Verma A, Vincent-Chong V, DeJong H, Hershberger P, Seshadri M. Impact of Dietary Vitamin D on Initiation and Progression of Oral Cancer. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2020;199.
 9. Zhang X, Luo F, Li J, Wan J, Zhang L, Li H, 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)2D3. *Exp Dermatol*. 2019 Jan 5;28(1):45–52.
 10. Giammanco M, Di Majo D, La Guardia M, Aiello S, Crescimanno M, Flandina C, et al. Vitamin D in cancer chemoprevention. *Pharm Biol*. 2015 Oct 3;53(10):1399–434.
 11. El-Sharkawy A, Malki A. Vitamin D Signaling in Inflammation and Cancer: Molecular Mechanisms and Therapeutic Implications. *Molecules*. 2020 Jul 15;25(14):3219.
 12. Xie DD, Chen YH, Xu S, Zhang C, Wang DM, Wang H, et al. Low vitamin D status is associated with inflammation in patients with prostate cancer. *Oncotarget*. 2017 Mar 28;8(13):22076–85.
 13. Stroomberg HV, Vojdeman FJ, Madsen CM, Helgstrand JT, Schwarz P, Heegaard AM, et al. Vitamin D levels and the risk of prostate cancer and prostate cancer mortality. *Acta Oncol (Madr)*. 2021 Apr 3;60(3):316–22.
 14. Qin W, Smith C, Jensen M, Holick MF, Sauter ER. Vitamin D favorably alters the cancer promoting prostaglandin cascade. *Anticancer Res*. 2013 Sep;33(9):3861–6.
 15. Liu W, Zhang L, Xu HJ, Li Y, Hu CM, Yang JY, et al. The Anti-Inflammatory Effects of Vitamin D in Tumorigenesis. *Int J Mol Sci*. 2018 Sep 13;19(9):2736.
 16. Wang Q, He Y, Shen Y, Zhang Q, Chen D, Zuo C, et al. Vitamin D Inhibits COX-2 Expression and Inflammatory Response by Targeting Thioesterase Superfamily Member 4. *Journal of Biological Chemistry*. 2014 Apr;289(17):11681–94.
 17. Chen Y, Zhang J, Ge X, Du J, Deb DK, Li YC. Vitamin D Receptor Inhibits Nuclear Factor κ B Activation by Interacting with κ B Kinase β Protein. *Journal of Biological Chemistry*. 2013 Jul;288(27):19450–8.
 18. Rong K, He Q, Chen S, Yu Y, Mei L, Mi Y, et al. The mechanism of vitamin D3 in preventing colorectal cancer through network pharmacology. *Front Pharmacol*. 2023 May 17;14.
 19. Slominski AT, Brożyna AA, Skobowiat C, Zmijewski MA, Kim TK, Janjetovic Z, et al. On the role of classical and novel forms of vitamin D in melanoma progression and management. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018 Mar;177:159–70.
 20. Jeon SM, Shin EA. Exploring vitamin D metabolism and function in cancer. *Exp Mol Med*. 2018 Apr 16;50(4):1–14.
 21. Song J, Sun H, Zhang S, Shan C. The Multiple Roles of Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase in Tumorigenesis and Cancer Chemoresistance. *Life*. 2022 Feb 12;12(2):271.
 22. Wang EW, Collins AR, Pang MYC, Siu PPM, Lai CKY, Woo J, et al. Vitamin D and oxidation-induced DNA damage: is there a connection? *Mutagenesis*. 2016 Nov;31(6):655–9.
 23. O'Brien KM, Sandler DP, Xu Z, Kinyamu HK, Taylor JA, Weinberg CR. Vitamin D, DNA methylation, and breast cancer. *Breast Cancer Research*. 2018 Dec 11;20(1):70.
 24. Ji M, Liu L, Hou Y, Li B. 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D3 restrains stem cell-like properties of ovarian cancer cells by enhancing vitamin D

- receptor and suppressing CD44. *Oncol Rep.* 2019 Jun 1;41(6):3393–403.
25. Fernández-Barral A, Bustamante-Madrid P, Ferrer-Mayorga G, Barbáchano A, Larriba MJ, Muñoz A. Vitamin D Effects on Cell Differentiation and Stemness in Cancer. *Cancers (Basel)*. 2020 Aug 25;12(9):2413.
 26. Nemeth Z, Patonai A, Simon-Szabó L, Takács I. Interplay of Vitamin D and SIRT1 in Tissue-Specific Metabolism—Potential Roles in Prevention and Treatment of Non-Communicable Diseases Including Cancer. *Int J Mol Sci.* 2023 Mar 24;24(7):6154.
 27. safarzadeh gargari samad, matin homaei hassan, azarbayjani mohamad ali. The response of BAX, BCL-2 ratio to vitamin D consumption with concurrent training in rat males. *Medical Journal of Tabriz University of Medical Sciences and Health Services.* 2020 May 19;42(2):194–9.
 28. Sergeev IN. Vitamin D-mediated apoptosis in cancer and obesity. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2014 Nov 1;20(2):43–9.
 29. Fenner A. Calcium promotes cancer; vitamin D decelerates. *Nat Rev Urol.* 2017 Feb 6;14(2):68–68.
 30. Sharma K, Goehe RW, Di X, Hicks MA, Torti S V, Torti FM, et al. A novel cytostatic form of autophagy in sensitization of non-small cell lung cancer cells to radiation by vitamin D and the vitamin D analog, EB 1089. *Autophagy.* 2014 Dec 2;10(12):2346–61.
 31. Buthia SK. Vitamin D in Autophagy Signaling for Health and Diseases: Insights on Potential Mechanisms and Future Perspectives. *J Nutr Biochem.* 2022 Jan;99:108841.
 32. Arnold M, Morgan E, Rungay H, Mafra A, Singh D, Laversanne M. Current and future burden of breast cancer: Global statistics for 2020 and 2040. *The Breast.* 2022;66:15–23.
 33. 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.* 2023 Nov 2;20(6):926–38.
 34. Alnimer A, Bhamidimarri PM, Talaat IM, Alkhayaal N, Eltayeb A, Ali N, et al. Association Between Expression of Vitamin D Receptor and Insulin-Like Growth Factor 1 Receptor Among Breast Cancer Patients. *World J Oncol.* 2023 Feb;14(1):67–74.
 35. Segovia-Mendoza M, García-Quiroz J, Díaz L, García-Becerra R. Combinations of Calcitriol with Anticancer Treatments for Breast Cancer: An Update. *Int J Mol Sci.* 2021 Nov 25;22(23):12741.
 36. Huang J, Chan WC, Ngai CH, Lok V, Zhang L, Lucero-Prisno DE, et al. Worldwide Burden, Risk Factors, and Temporal Trends of Ovarian Cancer: A Global Study. *Cancers (Basel)*. 2022 Apr 29;14(9):2230.
 37. 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.* 2023 May 1;32(5):561–73.
 38. Lin D, Wang M, Chen Y, Gong J, Chen L, Shi X, et al. Trends in Intracranial Glioma Incidence and Mortality in the United States, 1975-2018. *Front Oncol.* 2021 Nov 1;11.
 39. BAK DH, KANG SH, CHOI DR, GIL MN, YU KS, JEONG JH, et al. Autophagy enhancement contributes to the synergistic effect of vitamin D in temozolomide-based glioblastoma chemotherapy. *Exp Ther Med.* 2016 Jun;11(6):2153–62.
 40. Hu P, Li S, Tian N, Wu F, Hu Y, Li D, 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.* 2019 Jan 10;10(1):25.

41. Wang L, Lu B, He M, Wang Y, Wang Z, Du L. Prostate Cancer Incidence and Mortality: Global Status and Temporal Trends in 89 Countries From 2000 to 2019. *Front Public Health*. 2022 Feb 16;10.
42. Garcia J, Krieger KD, Loitz C, Perez LM, Richards ZA, Helou Y, et al. Regulation of Prostate Androgens by Megalin and 25-hydroxyvitamin D Status: Mechanism for High Prostate Androgens in African American Men. *Cancer Research Communications*. 2023 Mar 3;3(3):371–82.
43. Erzurumlu Y, Aydogdu E, Dogan HK, Catakli D, Muhammed MT, Buyuksandic B. 1,25(OH)₂ D₃ induced vitamin D receptor signaling negatively regulates endoplasmic reticulum-associated degradation (ERAD) and androgen receptor signaling in human prostate cancer cells. *Cell Signal*. 2023 Mar;103:110577.
44. Saginala K, Barsouk A, Aluru JS, Rawla P, Padala SA, Barsouk A. Epidemiology of Bladder Cancer. *Medical Sciences*. 2020 Mar 13;8(1):15.
45. Özgen Ö, Özen Eroğlu G, Küçüküşeyin Ö, Akdeniz N, Hepokur C, Kuruca S, et al. Vitamin D increases the efficacy of cisplatin on bladder cancer cell lines. *Mol Biol Rep*. 2023 Jan 12;50(1):697–706.
46. Misaghi A, Goldin A, Awad M, Kulidjian AA. Osteosarcoma: a comprehensive review. *SICOT J*. 2018 Apr 9;4:12.
47. Chen C, Xie L, Ren T, Huang Y, Xu J, Guo W. Immunotherapy for osteosarcoma: Fundamental mechanism, rationale, and recent breakthroughs. *Cancer Lett*. 2021 Mar;500:1–10.
48. Litchfield K, Reading JL, Lim EL, Xu H, Liu P, Al-Bakir M, et al. Escape from nonsense-mediated decay associates with anti-tumor immunogenicity. *Nat Commun*. 2020 Jul 30;11(1):3800.
49. Capobianco E, McGaughey V, Seraphin G, Heckel J, Rieger S, Lisse TS. Vitamin D inhibits osteosarcoma by reprogramming nonsense-mediated RNA decay and SNAI2-mediated epithelial-to-mesenchymal transition. *Front Oncol*. 2023 May 9;13.
50. Rawla P, Sunkara T, Barsouk A. Epidemiology of colorectal cancer: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Gastroenterology Review*. 2019;14(2):89–103.
51. 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). *British Journal of Nutrition*. 2023 Sep 28;130(6):1047–55.
52. Sadeghi H, Hashemnia V, Nazemalhosseini-Mojarad E, Ghasemi MR, Mirfakhraie R. Correlated downregulation of VDR and CYP3A4 in colorectal cancer. *Mol Biol Rep*. 2023 Feb 5;50(2):1385–91.
53. 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. *JAMA Oncol*. 2023 Apr 1;9(4):546.
54. Guo S, Zhao W, Zhang W, Li S, Teng G, Liu L. Vitamin D Promotes Ferroptosis in Colorectal Cancer Stem Cells via SLC7A11 Downregulation. *Oxid Med Cell Longev*. 2023 Feb 16;2023:1–16.
55. Zhang Y, Zhang J, Xia Y, Sun J. Bacterial translocation and barrier dysfunction enhance colonic tumorigenesis. *Neoplasia*. 2023 Jan;35:100847.
56. Mehta RG, Peng X, Alimirah F, Murillo G, Mehta R. Vitamin D and breast cancer: Emerging concepts. *Cancer Lett*. 2013 Jun;334(1):95–100.

57. Chen J, Wang J, Kim TK, Tieu E, Tang EKY, Lin Z, et al. Novel Vitamin D Analogs as Potential Therapeutics: Metabolism, Toxicity Profiling, and Antiproliferative Activity. *Anticancer Res.* 2014 May;34(5):2153–63.
58. Luo W, Hershberger PA, Trump DL, Johnson CS. 24-Hydroxylase in cancer: Impact on vitamin D-based anticancer therapeutics. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2013 Jul;136:252–7.
59. Chandler PD, Chen WY, Ajala ON, Hazra A, Cook N, Bubes V, et al. Effect of Vitamin D₃ Supplements on Development of Advanced Cancer. *JAMA Netw Open.* 2020 Nov 18;3(11):e2025850.
60. Lisse TS. Vitamin D Regulation of a SOD1-to-SOD2 Antioxidative Switch to Prevent Bone Cancer. *Applied Sciences.* 2020 Apr 8;10(7):2554.