

ترجمه: دکتر مرتضی ثمینی

گروه فارما کولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران

سنتر و نقش‌های بیولوژیک ویتامین D₃

در پوست

خلاصه مقاله

خوراکی آن خیلی سالم و موثر است ولی اگر مصرف خوراکی آن دقیق کنترل نشود می‌تواند هیپرکالسی - اوری و هیپرکالسمی شدید ایجاد کند. بنابراین یک داروی ایده‌آل برای درمان سوریاژیس، آنالوگی از ۱ و ۲۵ دی‌هیدروکسی و D₃ خواهد بود که از لحاظ مهار کردن تکثیر سلولهای اپی‌درم موثر باشد ولی روی متابولیسم کلسیم اثر کمی داشته باشد. امروزه آنالوگهای مختلف این هورمون ساخته شده و مورد ارزیابی قرار گرفته‌اند ولی هیچ‌کدام از آنها مزیتی نسبت به هورمون طبیعی نداشته‌اند.

مقدمه

ویتامین D یک ویتامین محلول در چربی است که نقش فیزیولوژیک اصلی آن ابقاء غلظت کلسیم و فسفر مایع خارج سلولی در محدوده نرمال می‌باشد. ویتامین D این نقش خود را با افزایش دادن جذب کلسیم و فسفر موجود در غذا و با تحریک به حرکت درآمدن ذخایر کلسیم و فسفر از استخوان، اعمال می‌کند. در دو دهه گذشته، تحقیقات گسترده درباره ویتامین D، مشخص کرده که ویتامین D از لحاظ بیولوژیک خنثی است و وقتی در کبد و کلیه به ۱ و ۲۵ دی‌هیدروکسی ویتامین D₃ متابولیزه شد به صورت یک هورمون درمی‌آید و این ملکول است که در نهایت با تاثیر روی روده و استخوان مسئول تنظیم متابولیسم کلسیم و فسفر می‌باشد. در دهه گذشته معلوم

ویتامین D یک ویتامین محلول در چربی است که در شیر موجود بوده و در پوست در صورت تماس با آفتاب تولید می‌شود. ویتامین D از لحاظ بیولوژیک خنثی است و برای فعال شدن نیاز به هیدروکسیله شدن دارد. فرم فعال شده ویتامین، ۱ و ۲۵ دی‌هیدروکسی و D₃ است که مسئول اثرات بیولوژیک ویتامین D روی کلسیم و فسفر و متابولیسم استخوان است که از طریق تاثیر روی گیرنده‌های خود در کلیه، روده و استخوان عمل می‌کند. گیرنده ۱ و ۲۵ دی‌هیدروکسی و D₃ و فعالیت‌های بیولوژیک جدید برای آن در انواع بافتها و سلولهای دیگر (مثل پوست و سلولهای لوسمی) نیز شناسایی شده که مستقیماً مربوط به متابولیسم کلسیم و فسفر نمی‌باشند. از نکته‌های جالب درباره این ویتامین، اثر ضد تکثیری ۱ و ۲۵ دی‌هیدروکسی و D₃ است. از این خاصیت به طور موثری در درمان بیماری پرتکثیری غیرتوموری پوست (سوریاژیس) استفاده شده است. همین که سلولهای هیپرپرولیفراتیو در معرض ۱ و ۲۵ دی‌هیدروکسی و D₃ قرار می‌گیرند فعالیت تکثیری آنها کم می‌شود. چون لایه germinative اپی‌درم همیشه حاوی گیرنده‌ای برای ۱ و ۲۵ دی‌هیدروکسی و D₃ است و ایجاد مجموعه سلولهای فاقد این گیرنده را نمی‌کند، در نتیجه، ۱ و ۲۵ دی‌هیدروکسی و D₃ به صورت یک روش جدید درمان برای سوریاژیس درآمده است. گرچه مصرف

شده که گیرنده‌های D_3 (OH) $_2$ 1,25 نه تنها در بافتهای هدف کلاسیک مثل روده، استخوان و کلیه وجود دارند بلکه در تعداد زیادی از بافتهای دیگر مثل غدد پاراتیروئید، پانکراس، مغز، گونادها، غده هیپوفیز و سلولهای تک هسته‌ای و لنفوسیت‌های فعال شده T و B موجود هستند. پوست نه تنها عضو مسئول برای سنتز ویتامین D_3 است بلکه یکی از اعضاء هدف برای تاثیر D_3 (OH) $_2$ 1,25 می‌باشد و گیرنده‌های آن در فیروبلستهای پوست، فولیکول‌های مو و در همه لایه‌های اپی‌درم (روپوست) زنده وجود دارند. نقش فیزیولوژیک دقیق D_3 (OH) $_2$ 1,25 در بافتهائی که ارتباطی به تنظیم متابولیسم کلسیم و فسفر ندارند نامعلوم است ولی مشخص شده که این ویتامین تکثیر را مهار می‌کند و رسیدن یا بلوغ سلولهای نرمال و سلولهای توموری را که حاوی گیرنده‌های آن هستند تحریک می‌کند. در این مقاله تمرکز و توجه به نقش پوست در سنتز ویتامین D_3 و نیز پوست به عنوان یک بافت هدف برای ۱ و ۲۵ دی‌هیدروکسی D_3 ، شده است.

تاریخچه:

گرچه ویتامین D به عنوان یک هورمون ضروری برای تنظیم کلسیم در حیوانات خاکزی و پرندگان می‌باشد، فیتوپلانکتون نیز آن را از یک پروویتامین تولید کرده و گیاهان خاکزی نیز ظرفیت تولید ویتامین D_3 و D_2 را داشته و منبع اصلی ویتامین D برای بیشتر نشخوارکنندگان از جمله گاو، گوسفند و اسب می‌باشند. با اینکه نقش فیزیولوژیک ویتامین D در فیتوپلانکتون و گیاهان خاکزی نامعلوم است ولی فرض شده که پروویتامین D و محصولات نوری آن

(Photoproducts) ممکن است به عنوان یک سان - اسکرین طبیعی، عمل کرده یا نفوذپذیری غشاء به کاتیونها و آنیونها را تغییر دهند.

زوپلانکتون، دوزیستان، خزندگان، پرندگان، پستانداران آبی و پستانداران مودار، همگی توانائی تولید ویتامین D_3 را دارند. پوست ماهی، دوزیست و خزنده حاوی شش نوع مختلف پروویتامینهای ویتامین D هستند که با قرار گرفتن در معرض نور خورشید به Previtamin D مربوطه تبدیل می‌شوند. Hou در سال ۱۹۳۱، تصور می‌کرد که پرندگان با ترشح پروویتامین D از غده روغن (oil or preen gland) روی سطح پرهای خود، ویتامین را تولید می‌کنند به طوری که وقتی پرند در معرض آفتاب قرار می‌گیرد پروویتامین سطح پرهای او تبدیل به ویتامین D می‌گردد. امروزه مشخص شده که ماکیان قسمت اعظم ویتامین D خود را در نواحی که با پر پوشیده نیست (مثل تاج و پاها) تولید می‌کنند.

Sniadecki در سال ۱۸۸۲، نتیجه‌گیری کرد که محرومیت از نور آفتاب ایجاد راشی تیس (rickets) می‌کند و در سال ۱۸۸۹، انجمن پزشکی بریتانیا با انجام یک مطالعه اپیدمیولوژیک نتیجه‌گیری کرد که وقوع راشی تیس در شهرهای صنعتی شده بریتانیا خیلی زیاد بوده و در مناطق روستائی و کشاورزی خیلی کم می‌باشد. در سال ۱۹۲۱، Hess و Unger نتیجه گرفتند که قرار دادن بچه‌های مبتلا به راشی تیس در معرض آفتاب باعث درمان آنها می‌شود. آنها ۸ بچه مبتلا به این بیماری را در پشت‌بام یک بیمارستان در شهر نیویورک در معرض آفتاب قرار دادند و نشان دادند که همین درمان به تنهایی باعث بهبودی این بیماری bone-deforming می‌شود. بعدها، بعنوان درمان، پیش‌سازهای ویتامین D را به غذاها اضافه

فتویولوژی ویتامین D₃

تحت این عنوان (۱) فتوستز پره ویتامین D₃ در پوست و (۲) عوامل تنظیم کننده فتوستز پوستی پره ویتامین D₃ را شرح می دهیم.

۱- فتوستز پره ویتامین D₃ در پوست

وقتی پوست در معرض نور آفتاب قرار می گیرد، اشعه ماوراء بنفش B که انرژی زیادی دارد از رو پوست نفوذ کرده و ۷-دهیدروکلسترل سیتوپلاسمیک روپوست را که پروویتامین D₃ است به پره ویتامین D₃ تبدیل می کند. پره ویتامین D₃ در برابر حرارت ناپایدار است و در عرض ۲ تا ۳ روز به آهستگی ایزومریزه شده و تبدیل به ویتامین D₃ می شود (شکل ۱). وقتی ویتامین D₃ در سلولهای سیتوپلاسم سلولهای اپی درم ساخته شد برای انتقال به بستر مویرگی درم، به فضای خارج سلولی منتقل می شود. درباره نحوه خروج آن از اپی درم، معلوم شده که یک α_1 -گلوبولین موسوم به پروتئین متصل شونده به ویتامین D (DBP) وجود دارد که در مقایسه با پرو- و پره- ویتامین D₃ میل ترکیبی زیادی به ویتامین D₃ موجود در جریان خون درم، دارد و با اینکه به اپی درم وارد نمی شود ولی احتمالاً مثل یک آهن ربا عمل کرده و به طور انتخابی باعث هدایت ویتامین D₃ از اپی درم به جریان خون می شود.

۲- عوامل تنظیم کننده فتوستز پوستی پره ویتامین D₃

Loomis در سال ۱۹۶۷ پیشنهاد کرد که در مردمی که در نزدیک استوا زندگی می کنند ملاتین تولید ویتامین D₃ پوست را به منظور جلوگیری از مسمومیت با ویتامین D₃ محدود می کند. ملاتین یک سان اسکرین طبیعی بسیار مؤثر است که پوست را در

□ **گرچه مصرف خوراکی ویتامین D₃ خیلی سالم و مؤثر است ولی اگر مصرف خوراکی آن دقیق کنترل نشود، می تواند هیپرکالسی اوری و هیپرکالسمی شدید ایجاد کند.**

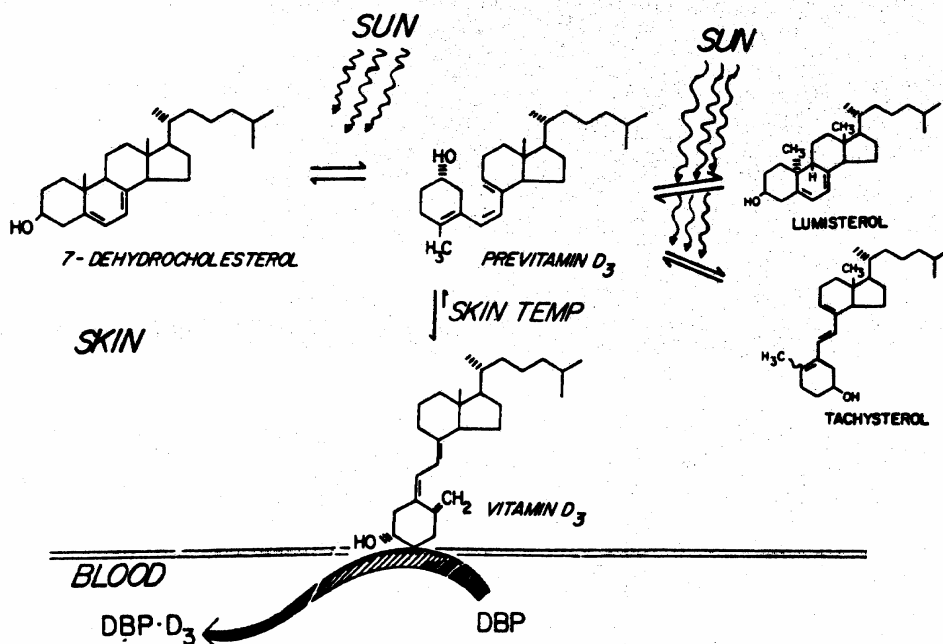
می کردند که پس از تاباندن اشعه ماوراء بنفش به آن، فعالیت ضد راشی تیس (Anti - rachitic) پیدا می کرد. وقتی ساختمان ماده ضد راشی تیس معین شد و از طریق شیمیائی سنتز گردید این روش کنار گذاشته شده و ویتامین D به انواع غذاها اضافه شد. امروزه در آمریکا، تنها غذائی که با ویتامین D سرشار می شود شیر است که به هر لیتر آن تقریباً ۴۰۰ واحد بین المللی (۱۰ مایکروگرم) ویتامین D₂ یا ویتامین D₃ اضافه می شود که معادل دو برابر نیاز روزانه یک بزرگسال به این ویتامین است. در اروپا، سرشارسازی لبنیات توسط ویتامین D مجاز نیست و به جای آن ویتامین D برای سرشار کردن به بعضی از مواد غذائی ساخته شده از غلات و مارگارین اضافه می شود.

□ **یک داروی ایده آل برای درمان**

پسوریازیس، آنالوگی از ۱ و ۲۵ دی هیدروکسی D₃ خواهد بود که از لحاظ مهار کردن تکثیر سلولهای اپی درم مؤثر باشد، ولی روی متابولیسم کلسیم اثر کمی داشته باشد.

مقابل اثرات زیان آور نور خورشید محافظت می کند. این رنگدانه پوستی اشعه خورشید را جذب کرده و لذا تبدیل ۷-دهیدروکلسترل به پره ویتامین D_3 توسط نور را محدود می کند. البته عوامل مختلف دیگر نیز مسئول تنظیم تولید ویتامین D_3 در پوست هستند. در شروع تماس با نور آفتاب، فتونهای خورشیدی با انرژی بین ۲۹۰ تا ۳۱۵ نانومتر به طور موثری ۷-دهیدروکلسترل را به پره ویتامین D_3 فتولیز می کند ولی وقتی که پره ویتامین ساخته شد یا به ویتامین D_3 ایزومریزه شده و یا اشعه خورشید را جذب می کند به لومسترول یا تاکیسترول فتوایزومریزه می شود (شکل ۱) که نتیجه این ایزومریزه شدن ناشی از خورشید، محدود کردن

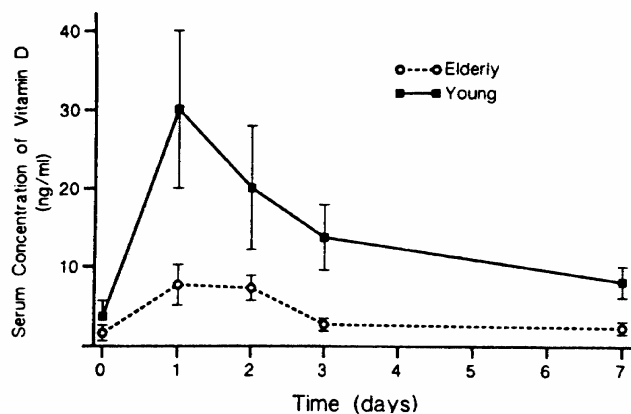
مقابل اثرات زیان آور نور خورشید محافظت می کند. این رنگدانه پوستی اشعه خورشید را جذب کرده و لذا تبدیل ۷-دهیدروکلسترل به پره ویتامین D_3 توسط نور را محدود می کند. البته عوامل مختلف دیگر نیز مسئول تنظیم تولید ویتامین D_3 در پوست هستند. در شروع تماس با نور آفتاب، فتونهای خورشیدی با انرژی بین



شکل (۱): نمایش شماتیک ساخته شدن پره ویتامین D_3 در پوست، موقعی که پوست در معرض آفتاب قرار بگیرد و ایزومریزه شدن حرارتی آن به ویتامین D_3 ، که توسط DBP وارد جریان خون می شود. اگر تماس با آفتاب مداوم باشد پره ویتامین D_3 به لومسترول و تاکیسترول نیز فتوایزومریزه می شود که فتوپروداکت هائی بدون فعالیت بیولوژیک هستند یعنی جذب روده ای کلسیم را تحریک نمی کنند. چون DBP میل ترکیبی به لومسترول ندارد و به تاکیسترول میل ترکیبی کمی دارد انتقال این فتوایزومرها به جریان خون ناچیز است و این فتوپروداکتها در ضمن ریزش طبیعی پوست از بین می روند. چون این فتوایزومرها در حالت تعادل هستند، وقتی ذخیره پره ویتامین D_3 پوست کم شود، تماس اینها با اشعه ماوراء بنفش منجر به تبدیل آنها به پره ویتامین D_3 می گردد.

با افزایش آگاهی از سرطان پوست ناشی از تماس طولانی با آفتاب، توصیه می‌شود که قبل از رفتن به جلو آفتاب از یک سان اسکرین استفاده شود. متاسفانه، اشعه آفتابی که مسئول ایجاد چین و چروک و سرطان پوست می‌باشد همان اشعه‌ای است که مسئول تولید پروویتامین D_3 است. بنابراین تعجب‌آور نیست که بکار بردن یک سان اسکرین با SPF^* ۸، بطور کامل از تولید پوستی پره ویتامین D_3 جلوگیری می‌کند. مصرف بی‌احتیاطانه فرآورده‌های سان اسکرین می‌تواند اثرات سودمند تماس با آفتاب را از بین ببرد یعنی از تولید پوستی ویتامین D_3 جلوگیری کند.

سنتز پره ویتامین D_3 در پوست انسان است. بنابراین تماس طولانی با آفتاب، در کل تولید پره ویتامین D_3 را افزایش نخواهد داد. باین ترتیب علاوه بر ملانین پوست، فتوایزومریزه شدن ناشی از نور آفتاب، نیز از تولید زیادی ویتامین D_3 در پوست جلوگیری می‌نماید. راشی تیسیم در بچه‌ها در پایان تابستان کم و در پایان زمستان یا اوایل بهار بیشتر است. چون آفتاب صبح و اواخر روز حداقل آسیب را به پوست می‌رساند. بهتر است مردم به ویژه افراد مسن را به حمام آفتاب گرفتن در این زمان از روز توصیه نمود. غلظت پروویتامین D_3 در اپی‌درم با افزایش سن کم می‌شود. وقتی افراد جوان و سالم و افراد مسن در



شکل (۲)

توصیه

بیشتر نیاز انسان به ویتامین D از راه تماس با نور آفتاب تامین می‌شود. چون بچه‌ها و افراد بزرگسال جوان غالباً در ساعاتی از روز در بیرون از منزل و در

معرض نور یکسان (اشعه ماوراء بنفش) قرار بگیرند مقدار ویتامین D خون افراد مسن ۳۰ درصد افراد جوان می‌باشد (شکل ۲) یعنی قدرت تولید پوست آنها کم است.

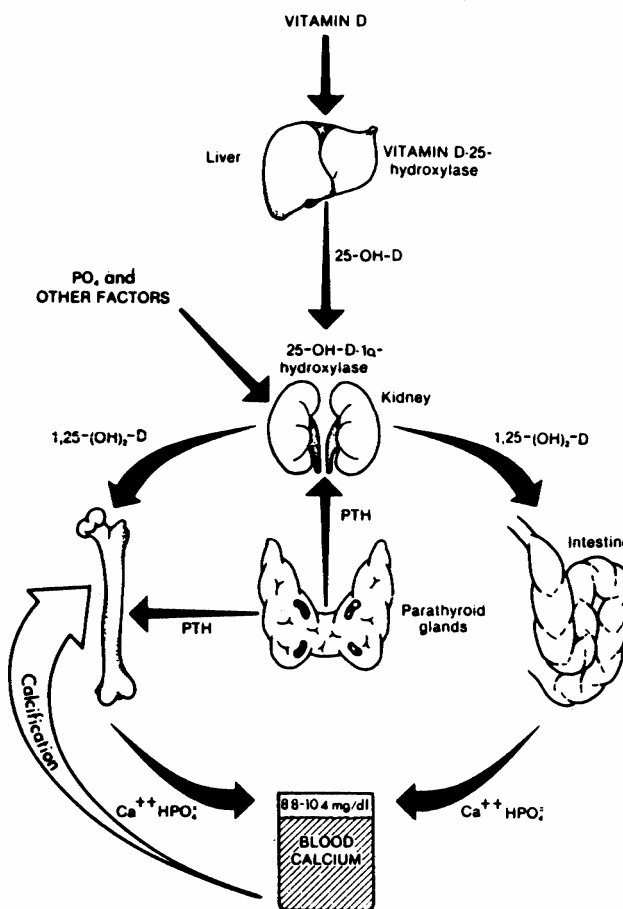
معرض آفتاب قرار می‌گیرند نیاز آنها ویتامین D تامین می‌شود. بعلاوه مصرف شیر نیز یک منبع دیگری از این ویتامین آفتاب (Sunshine Vitamin) می‌باشد. در افراد مسن ضمن کم شدن قدرت تولید ویتامین D₃ در پوست، بعلت اینکه بیشتر خود را از اثرات مضر آفتاب می‌پوشانند، سنتز ویتامین D₃ در پوست آنها کاهش می‌یابد. بیشتر افراد مسن بعلت کمبود لاکتاز یا بعلت این تصور غلط که شیر فقط برای بچه‌های در حال رشد است و آنها دیگر نیاز به شیر ندارند، شیر نمی‌خورند و تنها منبع ویتامین D آنها یا از مصرف مولتی‌ویتامینهای حاوی ویتامین D و یا از طریق تماس با آفتاب می‌باشد. اگر افراد مسن از مزایای آفتاب استفاده نکنند می‌توانند دچار کمبود ویتامین D شوند که منجر به هیپرپاراتیروئیدیسم ثانویه شده و این باعث تشدید پوک استخوانی آنها و نیز موجب نقص میزالیزه شدن در استخوانهای آنها شده و منجر به راشی تیسم بزرگسال یا نرمی استخوان (Adult rickets or osteomalacia) می‌شود. اثر این روند روی استخوان، ضعیف کردن استخوانها و افزایش خطر شکستگی است. امروزه تقریباً ۴۰ درصد افراد مسن که مبتلا به Hip fractures هستند دچار کمبود ویتامین D می‌باشند. افراد مسنی که مکمل ویتامین D خورده یا روزانه ۲ یا ۳ لیوان شیر می‌خورند از لحاظ ویتامین D، تامین می‌باشند. ۸۰ درصد افراد مسنی که مکمل ویتامین نگرفته یا شیر نمی‌خورند در پایان زمستان آشکارا کمبود ویتامین D دارند و توصیه شده که مخصوصاً افراد مسن تماس با آفتاب در صبح یا اواخر روز در بهار و تابستان و پائیز، نیاز ویتامین D آنها را تأمین کرده و به آنها اجازه خواهد داد که زیادی ویتامین D را در چربی بدن خون ذخیره کرده و در ماههای زمستان آن را مصرف نمایند. نیازی نیست که

افراد مسن، به مدت طولانی در معرض آفتاب قرار بگیرند زیرا آنها نمی‌توانند تولید پره ویتامین D₃ خود را افزایش دهند. در ۱۵ تا ۳۰ دقیقه اول، تماس با آفتاب حداکثر سودمندی را دارد. پس از این مدت، آنها باید از سان اسکرین با SPF حداقل ۸ استفاده کنند که آنها را از اثرات مزمن و مضر نور آفتاب محافظت خواهد کرد.

فیزیولوژی و متابولیسم ویتامین D₃

الف - متابولیسم و اعمال ویتامین D: ویتامین D₃ که در پوست ساخته می‌شود دارای هیچ نوع فعالیت بیولوژیکی ذاتی نیست. ویتامین D₃ از پوست به جریان خون وارد شده و راهی کبد می‌شود و در آنجا در هیپاتوسیتها توسط آنزیم‌های میکروزومی و میتوکندریائی به ۲۵ - هیدروکسی ویتامین D₃ تبدیل می‌شود (شکل ۳). ۲۵ - OH-D₃، شکل اصلی ویتامین D در جریان خون است که ضمن عبور از کلیه، توسط یک سیتوکروم P450 اختصاصی (۲۵ - هیدروکسی - D - ۱ α - هیدروکسیلاز) مجدداً هیدروکسیله شده و تبدیل به ۱ و ۲۵ - دی‌هیدروکسی ویتامین D₃ (کلسی تریول) می‌شود که با اثر روی گیرنده‌های ویژه موجود در هسته بافت‌های هدف خود، مسئول فعالیت‌های ویتامین D روی متابولیسم کلسیم و فسفر می‌باشد. تاثیر این ویتامین روی گیرنده‌اش، منجر به فسفریله شدن کمپلکس گیرنده می‌شود که بنوبه خود رونوشت برداری از ژنهای اختصاصی را فعال می‌کند. در استخوان، 25(OH)₂D₃ و ۱، به سلولهای استخوان‌ساز (اوستئوبلاست) اثر کرده و باعث افزایش expression اوستئوکالسن (پروتئین غیرکلاژنی اصلی استخوان)، فسفاتاز قلیائی و انواع سایتوکین‌ها می‌شود. اما نقش فیزیولوژیک اصلی کلسی تریول در استخوان،

بسیج کلسیم به منظور ابقاء کلسیم خارج و داخل سلولی در محدود قابل قبول فیزیولوژیک است. این کار با بسیج کردن منوسیت‌های پیش‌ساز که حاوی گیرنده‌هایی برای کلسی‌تریول هستند انجام می‌شود و باعث می‌شود که آنها به اوستئوکلاست‌های بالغ چند هسته‌ای تبدیل شوند. همین که اوستئوکلاست‌ها بالغ شدند، گیرنده‌های خود برای کلسی‌تریول را از دست داده و لذا دیگر نسبت به این هورمون حساس نمی‌باشند. عقیده بر این



شکل (۳): نمایش شماتیک کنترل هورمونی متابولیسم و عمل ویتامین D. افت غلظت کلسیم سرم به زیر ۸/۸ میلی‌گرم در میلی‌لیتر باعث افزایش ترشح هورمون پاراتیروئید می‌شود که این هورمون باعث تحرک نخاع کلسیم از استخوان می‌گردد. هورمون پاراتیروئید همچنین سنتز ۱ و ۲۵-دی‌هیدروکسی D₃ در کلیه را زیاد می‌کند که آن هم بنوبه خود تحرک کلسیم از استخوان و روده را تحریک می‌کند.

است که کلسی تریول با وادار کردن اوستئوکلاستهای بالغ به سنتز و ترشح سایتوکین‌ها، فعالیت اوستئوکلاستیک را تنظیم می‌کنند.

ب- فعالیت ضد تکثیری ۱ و ۲۵-دی‌هیدروکسی D_3

تا قبل از دهه گذشته، همیشه فرض بر این بوده که تنها عمل بیولوژیکی ویتامین D و متابولیت‌های آن، تنظیم کردن متابولیسم کلسیم و فسفات است. امروزه مشخص شده که انواع مختلف بافت‌ها و سلول‌ها که ارتباطی به متابولیسم کلسیم و فسفر ندارند دارای گیرنده‌های هسته‌ای ۱ و ۲۵-دی‌هیدروکسی D_3 هستند. این بافت‌ها شامل غدد جنسی، معده، عضله اسکلتی، غدد پاراتیروئید، عضله قلب، پانکراس، منوسیت‌ها، لنفوسیت‌های فعال شده T و B، فیروبلست‌های پوستی، کراتینوسیت‌ها و سلول‌های لایه خارجی ریشه مو می‌باشند. به علاوه عده‌ای از سلول‌های توموری که کشت داده شده (مثل ملانومای بدخیم، سرطان پستان و لوسمی) حاوی گیرنده برای این هورمون هستند. گرچه نقش ۱ و ۲۵-دی‌هیدروکسی D_3 در این بافت‌ها و سلول‌ها به خوبی روشن نیست ولی در شرایط تجربی این هورمون اثرات بیولوژیک مختلف از جمله افزایش تولید اینترلوکین I، مهار سنتز گاما گلوبولین، مهار تولید اینترلوکین II، مهار سنتز هورمون پاراتیروئید، افزایش ترشح تیروتروپین، تحریک فعالیت پروتئینی که کلسیم به آن متصل می‌شود و تحریک اوستئوکالسن و فسفاتاز قلیائی در استخوان، را باعث می‌شود. وقتی سلول‌های تومورهای حاوی گیرنده هسته‌ای این هورمون در معرض آن قرار می‌گیرند فعالیت تکثیری آنها را مهار می‌کند. به علاوه maturation سلول‌های تومور و طبیعی کشت داده شده را تحریک می‌کند. به عنوان مثال، وقت ملائوسیت‌های

بدخیم حاوی گیرنده‌های این هورمون در معرض تاثیر آن قرار می‌گیرد فعالیت تکثیری این سلول‌ها کم شده و سنتز ملاتین افزایش می‌یابد. براساس اثر ضد تکثیری قوی مشاهده شده از ۱ و ۲۵-دی‌هیدروکسی D_3 روی سلول‌های کشت داده شده تومورها، محققین احتمال سودمندی آن را در درمان انواع بیماری بدخیم از جمله لوسمی مطرح کردند. در بررسی بالینی برای درمان preleukemia، ابتدا پاسخی به هورمون مشاهده شد ولی اکثر بیماران در نهایت با blastic crisis مردند که دلیل آنها احتمالاً مقاوم شدن سلول‌های تومور به فعالیت ضد تکثیری این هورمون بوده است. سلول‌های لوسمیک اصلی بیمار در موقع مرگ فاقد گیرنده ۱ و ۲۵-دی‌هیدروکسی D_3 بوده و لذا به فعالیت ضد تکثیری آن پاسخ نداده و بدون وقفه تکثیر می‌شوند. به علاوه، بیشتر بیماران دچار هیپرکالسمی اوری و هیپرکالسمی شدید شدند که میزان مصرف دارو را محدود می‌کرد.

فعالیت‌های بیولوژیکی ۱ و ۲۵-دی‌هیدروکسی D_3 در پوست

۱- فعالیت ضد تکثیری

روپوست که محل اصلی تولید ویتامین D_3 است در لایه germinative خود ۱ و ۲۵-دی‌هیدروکسی D_3 را متمرکز می‌کند. جنین انسان از اوایل دوره تکامل خود در پوست دارای گیرنده ۱ و ۲۵-دی‌هیدروکسی D_3 است. با اثر دادن این هورمون روی کراتینوسیت‌ها، تکثیر این سلول‌ها به طور وابسته به دوز مهار شده و در ضمن باعث تحریک تمایز سلولی می‌شود. این هورمون، علاوه بر این دو اثر در کراتینوسیت‌ها، سنتز پروتئین متصل شونده به کلسیم

فعالیت بیولوژیک ۱ و ۲۵-دی هیدروکسی D_3 روی سنتز ملانین و نمو

در سال ۱۹۷۴ گزارش شد که غلظت‌های فارماکولوژیک ویتامین D ساخته شدن ملانین و فعالیت تایروزیناز را در سلولهای ملانومای موش افزایش می‌دهد. بعدها نشان داده شد که هر سلول ملانوما که حاوی گیرنده هسته‌ای برای ۱ و ۲۵-دی هیدروکسی D_3 باشد در پاسخ به این هورمون به طور وابسته به دوز سنتز ملانین را افزایش می‌دهد. ضمناً مشخص شد که در موشهای صحرایی مبتلا به کمبود ویتامین D، اثر تحریکی اشعه ماوراء بنفش روی تایروزیناز به طور مشخصی کم می‌شود. این یافته‌ها نشان می‌دهند که این هورمون می‌تواند نقش تنظیمی روی تولید ملانین داشته باشد. در مقابل این یافته‌ها، مشاهدات بالینی متعددی وجود دارند که موافق با نقش مستقیم ویتامین D در ملانوتیز نمی‌باشند. به عنوان مثال دلیلی وجود ندارد که سیاهان مبتلا به کمبود ویتامین D یا افرادی که غلظت خونی این هورمون در خون آنها خیلی کم باشد نقصی در تولید ملانین داشته باشند.

همینطور بیماران آنفریک و بیماران مبتلا به نارسائی مزمن کلیوی که قادر به ساختن ۱ و ۲۵-دی هیدروکسی D_3 نیستند وقتی در معرض آفتاب قرار می‌گیرند قادر به تولید ملانین هستند. همچنین گزارشی وجود ندارد که نشان دهد در بیماران مبتلا به راشی تیسیم وابسته به ویتامین D نوع II نقصی در تولید ملانین داشته باشند. به علاوه گزارش شده که مصرف دوزهای فارماکولوژیک ۱ و ۲۵-دی هیدروکسی D_3 در پوست بیماران مبتلا به سوریاژیس، به طور موضعی سنتز ملانین را زیاد نکرده در حالی که فعالیت تکثیری

را نیز در روپوست موش صحرایی افزایش داده است. ۱ و ۲۵-دی هیدروکسی D_3 در کراتوسیت‌های انسان گیرنده‌های فاکتور نمو اپی‌درم (EGF) را کم کرده است که این می‌تواند مربوط به مهار تکثیر کراتوسیت‌ها توسط این هورمون باشد.

۲- اثر ۱ و ۲۵-دی هیدروکسی D_3 روی فیبروبلاستها

فیبروبلاستهای پوست انسان دارای گیرنده ۱ و ۲۵-دی هیدروکسی D_3 هستند و وقتی این سلولها در محیط کشت تحت تاثیر این هورمون قرار می‌گیرند، تکثیر آنها را به طور وابسته به دوز مهار می‌کند. در یک بیماری ارثی بسیار نادر، موسوم به راشی تیسیم وابسته به ویتامین D نوع II (VDDR-II) احتمالاً نقص در گیرنده‌های ۱ و ۲۵-دی هیدروکسی D_3 وجود دارد. فیبروبلاستهای این بیماران می‌توانند به عنوان وسیله‌ای برای مشخص کردن نقص ژنتیکی در این بیماری مصرف شوند. این بیماران از هیپوکالسمی شدید، هیپوفسفاتی و راشی تیسیم رنج می‌برند که نشان‌دهنده حالت کمبود ویتامین D است ولی مشخص شده که غلظت ۱ و ۲۵-دی هیدروکسی D_3 در خون آنها بالا است.

اثر صد تکثیری این هورمون روی بیوپسی‌های پوست بیماران مبتلا به سوریاژیس (Psoriasis) مطالعه شده و نشان داده شده که روی فیبروبلاستهای کشت داده شده این بیماران اثر مهاری دارد. حدود ۲۵٪ بیماران مبتلا به سوریاژیس به اثر ضد تکثیری ۱ و ۲۵-دی هیدروکسی D_3 مقاومت نسبی دارند. براساس این مشاهدات، امروزه سعی بر این است که از ۱ و ۲۵-دی هیدروکسی D_3 و آنالوگهای آن (مثل کلسی پوتریول) برای درمان این بیماری هیپرپرولیفراتیو پوست استفاده شود.

را مهار می‌کند. دلایل متعددی درباره اثر ۱ و ۲۵- دی‌هیدروکسی D₃ در تنظیم رشد مو وجود دارد. اکثر افرادی که مبتلا به VDDR-II هستند مبتلا به ریزش تمام موی سر نیز می‌باشند. اما دلیلی وجود ندارد که بچه‌ها و بزرگسالانی که کمبود ویتامین D دارند ریزش موی شدید داشته باشند. بیمارانی که مبتلا به نارسائی مژمن کلوی هستند و نمی‌توانند ۱ و ۲۵- دی‌هیدروکسی D₃ را بسازند دچار طاسی نمی‌شوند. به علاوه گزارش شده که مصرف موضعی غلظت‌های فارماکولوژیک این هورمون به بیماران مبتلا به سوریاژیس منجر به افزایش نمو مو در نواحی مبتلا به سوریاژیس نشده است. امکان دارد که ۱ و ۲۵- دی‌هیدروکسی D₃ بعضی اثرات ظریفی در تکامل فولیکول مو و maturation آن در دوران جنینی داشته باشند.

متابولیسم ویتامین D در پوست

اکثر بافتها و سلولهای هدف که گیرنده ۱ و ۲۵- دی‌هیدروکسی D₃ دارند، توانائی متابولیزه کردن ۲۵- هیدروکسی D₃ را به ۲۴ و ۲۵- دی‌هیدروکسی D₃ را دارند. فیروبلاستها و کراتینوسیت‌های پوست انسان را که دارای گیرنده‌های هسته‌ای برای ۱ و ۲۵- دی‌هیدروکسی D₃ می‌باشند نیز توانائی تبدیل ۲۵- هیدروکسی - D₃ را به ۲۴ و ۲۵- دی‌هیدروکسی D₃ را دارند. این توانائی در فیروبلاستهای بیماران مبتلا به VDDR-II کم شده یا کاملاً از بین می‌رود. احتمال دارد که ۲۴- هیدروکسیل شدن ۲۵- هیدروکسی D₃ و ۱ و ۲۵- دی‌هیدروکسی D₃ برای بی‌خاصیت شدن نهائی می‌باشد. بعضی‌ها نشان داده‌اند که کراتینوسیت‌های انسان، همچنین ۲۵- هیدروکسی D₃ را به ۱ و ۲۵- دی‌هیدروکسی D₃ تبدیل می‌کند و فرض

کرده‌اند که تولید این هورمون در کراتینوسیت‌ها می‌تواند از طریق پاراکرین و اوتوکرین در تنظیم تکثیر و تمایز اپی‌درمی عمل کند.

مصرف بالینی ۱ و ۲۵- دی‌هیدروکسی D₃ برای درمان سوریاژیس

تقریباً ۵۰ میلیون نفر در دنیا از سوریاژیس رنج می‌برند. اتیولوژی این بیماری نامعلوم است ولی آنچه که اتفاق می‌افتد تکثیر زیاد اپی‌درم است. به این جهت انواع مختلف درمان برای آن در نظر گرفته شده تا از طریق فعالیت تکثیری اپی‌درم را مهار کنند. متاسفانه اغلب این نوع درمانها اپی‌درم را نیز آسیب می‌زنند. بنابراین انواع مختلف درمان برای این بیماری (مثل اشعه ماوراء بنفش A با پسورالن، اشعه ماوراء بنفش B، متوترکسات، مصرف موضعی یا تزریقی استروئیدها، رتینوئیدها و سیکلوسپورین) گرچه اثراتی در تسکین علائم سوریاژیس دارند ولی همگی اثرات جانبی قابل توجهی دارند و هیچ‌کدام از این درمانها هم سالم و هم مؤثر نبوده‌اند. چون ۱ و ۲۵- دی‌هیدروکسی D₃ فعالیت تکثیری کراتوسیت‌های کشت داده شده انسان را مهار می‌کند به نظر رسیده که این هورمون می‌تواند در درمان سوریاژیس سودمند باشد. در حال حاضر گزارشاتی مبنی بر سودمند بودن این هورمون وجود دارد. Morimoto و همکارانش گزارش کرده‌اند که در یک بیمار مبتلا به پوکی استخوان که توسط ۱-آلفا- هیدروکسی ویتامین D₃ درمان می‌شد سوریاژیس او به طور مشخصی خوب شده است. این فرآورده آنالوگ ویتامین D₃ است که در کبد هیدروکسیله شده و تبدیل به ۱ و ۲۵- دی‌هیدروکسی D₃ می‌شود.

در درمان سوریاژیس ۱ و ۲۵- دی‌هیدروکسی D₃ از دو طریق (موضعی و خوراکی) بکار گرفته شده

است:

۲- مصرف خوراکی: بیمارانی که سوریاژیس

شدید در بیشتر از ۱۰ درصد سطح بدن خود باشند بهتر است از نوعی درمان خوراکی استفاده کنند ولی این نوع درمان همراه با خطر پیدایش هیپرکالسی اوری و هیپرکالسمی شدید است. به عنوان مثال، در ۵۰٪ بیماران Preleukemia ایجاد هیپرکالسمی شدید کرده و بروز این اثر جانبی از مصرف مقادیر زیاده دارو جلوگیری کرده است. وقتی بیماران سوریاژیک با ۰/۵ مایکروگرم کلسی تریول خوراکی صبح هر روز درمان می‌کنند در اکثریت آنها هیپرکالسی اوری ایجاد می‌شود. از آنجائی که بروز اثر ضد تکثیر کلسی تریول مورد نظر بوده است (نه افزایش جذب روده‌ای کلسیم) استفاده از قرصهای این هورمون شب هنگام، اثر دارو روی کلسیم را به حداقل می‌رساند. گزارش کرده‌اند که دوزهای کمتر از ۱ مایکروگرم در تسکین علایم سوریاژیس بی‌اثر است ولی بین ۱/۵ تا ۲/۵ مایکروگرم هر شب موثر است. در بیماران درمان شده توسط دکتر Holick و همکارانش، ۲۶٪ بیماران درمان شده از راه خوراکی بهبودی کامل و ۴۰٪ آنها کاهش مشخص در میزان فلس‌گذاری و کلفتی پلاک داشته‌اند.

پاورقی:

ه منظور از SPF قدرت سان اسکرین برای حفاظت پوست در برابر آفتاب است.

منبع:

Holick, M.F. and chen, T.C. Vitamin D₃: The Synthesis and Biologic Function in skin, in: Pharmacology of the skin. (Mukhtar, H ed.) CRC press Series in pharmacology and Toxicology USA. 183-202, 1992.

۱- مصرف موضعی: ابتدا در سه بیمار مبتلا به Plaque psoriasis روی یک نسیمه از بدن از فرآورده‌های حاوی ۰/۳ تا ۱۵ مایکروگرم در ۰/۱ گرم پماد ۱ و ۲۵- دی‌هیدروکسی D₃ و در نیمه دیگر وازلین بدون این دارو مالیده شده و در مدت ۲ هفته در هر سه بیمار، اثر دارو کاملاً محسوس بوده (پلاک‌ها نازک و اریتم کاهش پیدا کرده است) و پس از ۶ هفته درمان، بهبودی کامل ایجاد شده است. از ۶۰ بیماری که دکتر Holick و همکارانش به این ترتیب درمان کردند تقریباً در ۶۰ درصد آنها بهبودی کامل ایجاد شده و در ۳۰ درصد بیماران نازک شدن مشخص پلاک آنها و فلس‌فلس شدن و اریتم دیده شده است. در این بیماران در کلسیم و فسفات خون و ادرار تغییری ایجاد نشده است. مقدار ۱ و ۲۵- دی‌هیدروکسی D₃ که در این بیماران مصرف شده بین ۴۰ تا ۶۰ مایکروگرم در روزه بوده است. از آنجائی که کلیه‌ها روزانه فقط ۱ تا ۲ مایکروگرم از این هورمون را می‌سازند، تصور ایجاد اثرات سمی وجود داشت ولی معلوم شد که هیچ تغییری در کلسیم ادرار و سرم بیماران ایجاد نمی‌شود. توضیحات احتمالی مختلفی برای سالم بودن یک چنین دوز بالائی از ۱ و ۲۵- دی‌هیدروکسی D₃ وجود دارد. اولاً، هم کراتینوسیت‌ها در اپی‌درم و هم فیروبلستهای درم دارای گیرنده اختصاصی این هورمون هستند و لذا این گیرنده‌ها می‌توانند به عنوان Scavengers عمل کرده و قسمت اعظم آن را قبل از اینکه وارد جریان خون بشود جمع‌آوری کنند. ثانیاً مصرف طولانی مدت این هورمون می‌تواند فعالیت کاتابولیک سلولهای پوست را افزایش دهد تا از ورود مقادیر زیاد ۱ و ۲۵- دی‌هیدروکسی D₃ به داخل خون جلوگیری کند.