



## Vitamina D y Cáncer

En memoria del Dr Oscar Orozco

Adriana Bermeo, Residente Departamento de Neurología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana. Alberto Pinzón Charry, MD, Investigador Laboratorio de Fisiología Molecular Instituto de Inmunología. Jean Paul Vernot. Biólogo. Ph.D. Profesor asistente Departamento de Ciencias Fisiológicas, Facultad de Medicina Universidad Nacional de Colombia, Investigador Laboratorio de Fisiología Molecular Instituto de Inmunología.

### SUMMARY

Traditionally, vitamin D has been recognized as an endocrine hormone related mainly with calcium homeostasis. Nevertheless striking studies over the past decade have expanded this concept. Calcitriol the most active form of the vitamin D is a molecule that exerts ample effects through genomic mechanisms mediated by the VDR, a receptor that belongs to the steroid-thyroid receptor superfamily; and through non-genomic mechanisms mediated by intracellular calcium-level regulation. Calcitriol is showing now as an important modulator of the immune response at various levels and as an antiproliferative and differentiating promoting factor in a number of human tumoral cell lines. Nonetheless these antineoplastic effects documented in *in vitro* models have been counteracted by the large hypercalcemic effect of the hormone observed *in vivo*, which makes its clinical application a rather difficult goal. Because of that, the development of calcitriol analogues with a diminished hypercalcemic effect that should result in new clinical alternatives in the management of hyperproliferative disorders such as psoriasis and some types of cancer, constitutes a notorious progress with important consequences for the medical practice.

### RESUMEN

Tradicionalmente, la vitamina D ha sido reconocida como una hormona de acción endocrina que se ha relacionado con la homeostasis del calcio. Estudios realizados

durante los últimos 10 años, han permitido ampliar este concepto. El calcitriol, la forma más activa de la vitamina D es una molécula que ejerce amplios efectos a través de mecanismos genómicos mediados por el VDR, (Vitamin D Receptor, un receptor perteneciente a la familia de los receptores de hormonas esteroideas - tiroideas) y mecanismos no genómicos mediante la regulación de los niveles de calcio intracelular. A la luz de estos hallazgos, el calcitriol aparece ahora como un modulador de la respuesta inmune y un factor hormonal con efectos antiproliferativos y prodiferenciadores en diversas líneas tumorales, un hallazgo prometedor. Sin embargo, el efecto antineoplásico observado en modelos *in vitro*, se ha visto opacado en gran medida por el efecto hipercalcémico de la hormona *in vivo*, haciendo de su aplicación clínica, una meta difícil. Por este motivo, el desarrollo de moléculas análogas pero con un efecto hipercalcémico disminuido, que puedan constituirse en alternativas de tratamiento en el manejo de desórdenes hiperproliferativos como la psoriasis y varios tipos de cáncer, constituye un avance novedoso con importantes repercusiones para la práctica médica.

### INTRODUCCIÓN

En 1920 Mallamby y colaboradores, des-

cubrieron un factor plasmático liposoluble, preventivo para algunos desórdenes comunes de la mineralización ósea como el raquitismo y la osteomalacia; al cual denominaron vitamina D. Desde entonces, la vitamina D ha sido reconocida como un factor esencial en el desarrollo normal del esqueleto, en la regulación del metabolismo mineral del calcio y en el mantenimiento de los niveles de calcio y fósforo séricos a través de su acción en diferentes tejidos blanco (1,2).

La vitamina D es un secoesteroide, que se sintetiza en su mayoría como producto de un proceso de fotobiogénesis a nivel del estrato de Malpighi, en la epidermis, y de dos reacciones de hidroxilación adicionales, que se llevan a cabo primero en el hígado y finalmente en el riñón. Este proceso también se ha descrito a nivel de otros órganos como la placenta o inclusive en células aisladas como linfocitos y monocitos activados. El producto final de este complejo proceso enzimático es  $1\alpha, 25$  dihidroxivitamina D<sub>3</sub> o calcitriol, la forma más activa de la vitamina D (3).

El calcitriol, desempeña un papel fundamental en la homeostasis del calcio, permitiendo la absorción intestinal de calcio en contra de un gradiente de concentración al igual que muchos otros procesos relacionados con el crecimiento, la proliferación y la diferen-

ciación de varios tipos celulares (4). Estos procesos son mediados a través de la unión del calcitriol con un receptor específico de alta afinidad (VDR), el cual se encuentra localizado intracelularmente (4). El VDR es un receptor proteico altamente específico que tiene diferentes dominios (5,6), uno de unión al DNA del tipo "dedos de zinc", uno de dimerización y otro de unión al ligando (2), y que le permiten desempeñar su función como receptor y como factor de transcripción inducible por su ligando (6). El VDR pertenece a la superfamilia de receptores de las hormonas esteroideas-tiroideas (3-6), y recientemente se ha descrito que forma homodímeros o heterodímeros con otros receptores de la misma superfamilia (como el receptor de ácido retinoico (RAR), el de ácido 9-cis retinoico (RXR) y el de triiodotironina (T3R)) (1, 7) para unirse como dímero a los elementos de respuesta hormonal y regular la transcripción de genes (4,6) como la osteocalina, la osteopontina, la calbindina, la hormona paratiroidea, la 24-hidroxilasa y diferentes integrinas (1). Adicionalmente a los mecanismos genómicos ya mencionados, el calcitriol también se ha visto involucrado en la mediación de eventos no genómicos, de acción rápida como la movilización del calcio tisular y el transporte de calcio a través de membranas celulares asociado a complejas cascadas de señalización intracelular (1,8). La transcalcachia que se define como el paso de calcio a través del enterocito, bajo estimulación hormonal, es un fenómeno no genómico que ha sido ampliamente caracterizado en relación al papel modulador que cumple el calcitriol. Se ha propuesto para ello la presencia de un tipo de VDR de localización membranal que, una vez unido a su ligando, forma un complejo que media la apertura de canales de calcio sin inducción transcripcional de ningún tipo (1). Se desconoce aún si este tipo de VDR al parecer de localización membranal es idéntico al VDR de localización citoplasmática y nuclear (8).

## INMUNOMODULACIÓN

Existe hoy evidencia creciente acerca de la contribución de diferentes sistemas endocrinos en la regulación de la respuesta inmune, dentro de los cuales el calcitriol parece desempeñar un papel importante.

Inicialmente, se caracterizó la presencia del VDR en el citoplasma de células de los tejidos clásicamente reconocidos como blanco de la acción hormonal. Posteriormente se evidenció la presencia de VDRs en los núcleos de otros tipos celulares como queratinocitos, células pancreáticas, células paratiroideas, células del tejido endocrino asociado a mucosa, células hipofisarias e inclusive, células del tejido nervioso; poniendo de manifiesto un espectro de acción más amplio para el calcitriol (9-11).

Adicionalmente, el descubrimiento hace una década de VDRs, en células mononucleares como monocitos y linfocitos; y el hallazgo de síntesis ectópica de calcitriol por macrófagos activados (12), sugirió la existencia de un nuevo y desconocido papel de la vitamina D en los fenómenos de inmunoregulación (3,9,13). Recientemente, se ha descrito que el calcitriol y sus metabolitos pueden ser sintetizados eficazmente por células del sistema inmune y que pueden inclusive modular la respuesta de estas células, a través de un sistema paracrino de síntesis hormonal muy distinto del clásico sistema de secreción endocrina (13). Esta producción ectópica, localizada y regulada de calcitriol parece contribuir en la constitución del microambiente inmunológico apropiado (10).

Los procesos inflamatorios, sistémicos o localizados, están acompañados de la producción de diversas citoquinas y mediadores inflamatorios por parte de diversos tipos celulares. Al parecer el interferón  $\gamma$  durante el proceso de activación monocítica

permite la inducción enzimática y la producción localizada de calcitriol por parte de los macrófagos. La hormona, al hacer blanco sobre otros macrófagos, estimula la actividad fagocítica, citotóxica, presentadora y secretora de estas células, promoviendo así la inducción de una respuesta inmune inicial (12). El reclutamiento de monocitos, la promoción de la diferenciación de células precursoras hacia células maduras y la activación linfocitaria inducidas todas ellas por el calcitriol contribuyen adicionalmente a este proceso (12-14). Sin embargo, estos efectos estimuladores son contrarrestados por la capacidad que tiene el calcitriol de inhibir directamente, a través de su receptor, la proliferación de los linfocitos T CD4 activados y de suprimir la activación de las células B (13); lo que actúa en parte como un mecanismo de retroalimentación y control de esta respuesta (9,13). Con base en estos hallazgos, actualmente, se considera al calcitriol como un importante mediador inmunológico a través del cual las algunas de las poblaciones celulares que integran el sistema inmune se comunican entre sí permitiendo su adecuado funcionamiento.

## DESORDENES HIPERPROLIFERATIVOS

### PSORIASIS

Estudios recientes han caracterizado la acción prodiferenciadora que el calcitriol cumple en diversos tipos celulares. Un claro ejemplo de esto, lo constituye el modelo de la psoriasis, una enfermedad hiperproliferativa de la piel en la cual se han descrito efectos benéficos y mejoría clínica en respuesta al tratamiento con calcitriol (3). Al parecer, el calcitriol acelera la diferenciación de los queratinocitos inmaduros del estrato basal de la epidermis, promoviendo el desplazamiento de estas células hacia la capa córnea (3) Los

queratinocitos aumentan la expresión en superficie de marcadores de diferenciación en tanto que disminuyen la expresión de los marcadores de proliferación y se minimiza la presencia de algunos indicadores de inflamación tisular como son la presencia de neutrófilos y la infiltración basal de linfocitos T CD4 (1-3). Este efecto se observa tanto en la epidermis de sujetos sanos como en la epidermis de personas con la enfermedad (2).

Dentro de los mecanismos moleculares implicados en la acción del calcitriol como agente prodiferenciador en este modelo, se ha descrito una disminución rápida en la expresión del oncogen *c-myc*, un factor transcripcional involucrado en los procesos de proliferación celular (1). Adicionalmente, una disminución en la expresión de receptores para el factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y un aumento en los procesos de defosforilación de la proteína del gen de retinoblastoma, un antioncogén cuyo producto fosforilado es necesario para el progreso hacia la fase S del ciclo celular en queratinocitos y otros tipos celulares (1).

Otros mecanismos recientemente descritos, y al parecer implicados en los procesos de diferenciación y disminución de la proliferación inducidos por el calcitriol, incluyen la inhibición en la secreción de IL-1 e IL-8, dos citoquinas reconocidas como potentes mitógenos para los queratinocitos, y el aumento en la síntesis del factor de crecimiento transformante beta (TGF $\beta$ ), un inhibidor de proliferación epidérmica (1). Todo esto evidencia un amplio potencial de aplicaciones clínicas para el calcitriol en esta enfermedad.

## CÁNCER

El hallazgo de la expresión de VDR en diferentes tipos celulares neoplásicos como algunas clases de leucemia linfocítica y mielocítica humanas,

melanoma, linfoma, osteosarcoma, cáncer de seno, cáncer colorectal, cáncer de próstata, hepatocarcinoma, cáncer broncogénico y adenomas hipofisarios (9), ha dado lugar al estudio de la relación del calcitriol en la génesis y la progresión de diferentes neoplasias. Se ha reportado que hasta el 60% de las neoplasias estudiadas expresan niveles basales anormales de VDR (16).

En la actualidad se reconoce que el calcitriol tiene la capacidad de suprimir el crecimiento neoplásico de diferentes líneas celulares tumorales, y su papel como agente prodiferenciador y antiproliferativo ha sido caracterizado en un sinnúmero de modelos celulares (17).

La línea de leucemia promielocítica humana HL-60 ha sido uno de los modelos ampliamente caracterizados con respecto al comportamiento *in vitro* de las células neoplásicas en respuesta al calcitriol (3). Las células HL-60 se caracterizan por una deficiencia en los niveles de P53, un potente antioncogén y la sobreexpresión de hasta 4000 copias de VDR en cada célula (3). Esta línea tumoral evidencia cambios morfológicos y funcionales importantes en respuesta al tratamiento con calcitriol, tales como un incremento en la adherencia celular, un aumento en la capacidad de fagocitosis y un incremento en la expresión en superficie de marcadores de maduración asociados a una fuerte inhibición en los niveles de proliferación basal (3). Resultados similares a los descritos en HL-60 se han observado con otras líneas tumorales como la leucemia mielocítica humana-U937 y la leucemia linfocítica humana M1 (1).

*In vivo*, los resultados reportados son similares. Así por ejemplo, la supervivencia de ratones con leucemia mielocítica se ha visto aumentada en respuesta al tratamiento con calcitriol, aunque sin que se haya podido documentar una completa diferenciación de la línea

neoplásica o una protección total contra el desarrollo de la enfermedad (1). Estos resultados han sido reproducidos en otros modelos animales como cáncer de seno, melanoma y osteosarcoma observándose por ejemplo una reducción hasta del 80% en el volumen tumoral y protección relativa contra la recurrencia de la enfermedad (1).

Comprender los mecanismos que explican la acción antineoplásica del calcitriol ha sido objeto de intensa investigación, sin que hasta el momento se haya caracterizado un mecanismo específico (2). Aunque tradicionalmente el calcitriol ha sido considerado como un activador transcripcional que promueve el crecimiento celular, estos nuevos hallazgos sugieren una relación más compleja en la inducción o inhibición por acción genómica, de otras moléculas involucradas en el crecimiento y en el control del ciclo celular.

Con respecto al efecto del calcitriol al interior del ciclo celular, recientemente se ha reportado que el papel prodiferenciador en ciertos tipos celulares está acompañado de permanencia en la fase G1 o detención en la fase G2+M del ciclo celular, periodo de máxima sensibilidad de los tejidos a agentes diferenciadores (2). Considerando (i) el retraso en el tiempo en el que se inician los efectos antimitogénicos-prodiferenciadores y (ii) el incremento significativo en los niveles de RNAm de VDR durante la transición de la expansión neoplásica evidenciando la existencia de un proceso de inducción transcripcional, se ha postulado que estas funciones se realizan a través de mecanismos genómicos mediados por el VDR sintetizado *de novo* (17) regulando la expresión de un extenso número de genes y factores transcripcionales que regulan crecimiento y diferenciación celular como *c-myc*, *c-fos*, *c-fms*, *rbl* y otros como integrinas y sialoforinas (1, 17-18)

Se ha reportado recientemente que la

capacidad de regular la expresión del oncogen *c-myc*, es un marcador de maduración de un extenso número de líneas neoplásicas. Algunas líneas tumorales que no exhiben una clara regulación del oncogen *c-myc* durante la progresión en el ciclo celular expresando niveles elevados de manera constitutiva, son líneas inmaduras que muestran una proliferación celular sostenida (17). En la línea celular HL-60 se ha observado por ejemplo que el calcitriol inhibe la proliferación celular e induce la diferenciación hacia un fenotipo maduro, al parecer un efecto que es precedido por la disminución en la expresión del RNAm de *c-myc* (17), sugiriendo la existencia de un mecanismo de regulación de *c-myc* mediado por el VDR. Se ha descrito que durante la progresión en el ciclo celular, los niveles de expresión del RNAm de *c-myc* varían de manera inversamente proporcional con respecto a la expresión del RNAm del VDR; de tal forma que cuando aumenta la expresión de uno disminuye la expresión del otro (17). Entonces, la expresión disminuida de VDR facilita la progresión en el ciclo celular mediada por *c-myc*, promoviendo el crecimiento neoplásico y de manera inversa la expresión aumentada del VDR promueve la acción antimitogénica del calcitriol interfiriendo con la regulación del crecimiento mediada por *c-myc* (17). Un comportamiento similar se ha observado con el gen del retinoblastoma, otro oncogen fundamental en la regulación del ciclo celular (1). Ya que en algunas líneas neoplásicas, después de la exposición celular a concentraciones elevadas de calcitriol, se ha detectado una rápida disminución en la expresión de este oncogén y una disminución en su actividad biológica por defosforilación de la proteína (1), resultando en una clara inhibición de la proliferación celular.

En contraste con los oncogenes anteriormente mencionados, cuya expresión es inhibida por la exposición al calcitriol, otro grupo de genes muestran un incremento en su expresión tras la estimulación con la hormona (1). Tal es el caso del

oncogen *c-fos* que se ha visto implicado en la respuesta celular a la estimulación con calcitriol en líneas celulares de cáncer de seno (1,2,18). Sin embargo, este incremento es rápido y transitorio por lo que se supone que el efecto que ejerce pueda ser poco significativo. Un efecto más sostenido puede presentarse con el oncogen *c-fms*, que codifica para el receptor del factor estimulante de colonias de monocitos (M-CSF), y cuya expresión es estimulada por el calcitriol, favoreciendo la diferenciación celular (1).

En diversas líneas celulares neoplásicas, después de la exposición a concentraciones elevadas de calcitriol, se ha descrito la inducción transcripcional y la expresión de diferentes proteínas características de un fenotipo maduro. En células HL-60 tratadas con calcitriol, se aumenta entre otras, la expresión y la secreción de TNF  $\alpha$  (1,8). En otros tipos celulares, se describe un incremento en la expresión de mieloblastina, una proteasa cuya expresión se asocia con una respuesta proliferativa disminuida y un fenotipo maduro. También se ha documentado un aumento en la expresión de otras moléculas involucradas en la adhesión celular tales como sialoforinas, el receptor de vibronectina, integrinas  $\alpha$  y  $\beta$  3 y otras moléculas como los ligandos de ICAM-1 y CD54 (1). Estos hallazgos sugieren que el calcitriol tiene la capacidad de regular la inducción de un sinnúmero de genes asociados con la diferenciación celular a través del VDR.

Adicionalmente a los mecanismos genómicos descritos previamente, los efectos antineoplásicos del calcitriol pueden asociarse también con su acción en la regulación de los niveles de calcio intracelular y en los procesos de apoptosis como se ha documentado en líneas tumorales de cáncer de seno (18). El calcio intracelular se ha visto implicado en el crecimiento celular, la diferenciación y la inducción de la muerte celular programada en estas líneas tumorales (18). La regulación del calcio intracelular mediada por el calcitriol ocurre directamente

desde la membrana celular alterando el movimiento de corrientes de calcio a través de canales voltaje dependientes y también por acción de secuestro y liberación del calcio almacenado en organelos intracelulares. Estas variaciones del gradiente de calcio intracelular generan señales que inhiben el crecimiento celular y pueden inclusive activar la compleja cascada enzimática de endonucleasas calcio-dependientes que conduce al proceso apoptótico. (18,19). La inducción de apoptosis, así como la inhibición del crecimiento celular en estas líneas tumorales han mostrado un comportamiento dosis-dependiente (20). Un hallazgo con importantes repercusiones clínicas.

Adicionalmente, otras moléculas como hormonas y citoquinas sinérgicas en la acción antiproliferativa y prodiferenciadora del calcitriol se han descrito recientemente. Se destaca el ácido retinóico, un potente inhibidor de la proliferación de células HL-60 y U937. Sin embargo, se debe señalar que la diferenciación inducida por el ácido retinóico genera características granulocíticas en contraste con la inducción de características monocíticas por el calcitriol (1). Otras moléculas que parecen influir en la diferenciación monocítica de células HL-60 incluyen las citoquinas TGF  $\alpha$ , M-CSF e IFN  $\gamma$ . Estos hallazgos en conjunto confirman una vez más la compleja red de interacciones moleculares en los procesos carcinogénicos, donde el calcitriol parece desempeñar un papel fundamental.

## ANÁLOGOS

Con la evidencia del efecto antiproliferativo y prodiferenciador del calcitriol, su acción antipsoriasis e inmunomoduladora, así como su acción antineoplásica, sería de esperar que se hubiera extendido más su investigación y su uso clínico. Sin embargo, las dosis de calcitriol requeridas para alcanzar las concentraciones efectivas utilizadas *in vitro*, resultan suprafisiológicas y generan efectos hipercalcémicos incompatibles con la vida.

La solución a esta limitante ha sido el desarrollo de moléculas análogas al calcitriol que resultan más potentes en la inhibición del crecimiento y proliferación, así como en la inducción de la maduración de líneas celulares tumorales, pero con una escasa actividad hipercalcémica. Varios análogos han sido sintetizados y estudiados experimentalmente (21). Se destacan dos moléculas, el análogo comúnmente denominado Ro23-7553 (1,25(OH)<sub>2</sub>,16ene-23yneD3) que ha demostrado prolongar la supervivencia de ratones leucémicos y la molécula Ro24-5531(1,25(OH)<sub>2</sub>,16ene-23 y ne, 27hexofluoroD3) que ha mostrado tener una elevada actividad en la inhibición del crecimiento celular en líneas tumorales de cáncer de seno y de leucemia mielocítica aguda (21). Se ha observado que Ro24-5531 inhibe también la expansión clonal de células HL-60 induciendo el desarrollo de unidades formadoras de colonias granulocito-macrófago (21). Un efecto pro-diferenciador

mediado al parecer por la disminución en los niveles de RNAm de *c-myc* (21). Adicionalmente Ro24-5531 parece modificar la progresión de líneas tumorales de cáncer de colon por inhibición en la inducción del oncogen *k-ras*, un evento temprano en la aparición de este tipo de cáncer (22). Mas aún, en células de osteosarcoma humano, este análogo ha mostrado ser 10 a 100 veces más potente en la inhibición de la proliferación celular y en la inducción de diferenciación que la forma más activa de la vitamina D sin mostrar su efecto hipercalcémico (23). Sin embargo, existen inconvenientes prácticos para la utilización terapéutica de estas moléculas ya que el efecto hipercalcémico no puede separarse totalmente de la actividad pro-diferenciadora, así, al disminuir el efecto hipercalcémico se disminuye igualmente la potencia antineoplásica (2). Es claro que el empleo y el desarrollo de estos agentes, ha generado grandes expectativas. La posible utilización clínica de estos análogos

Rev Fac Med UN Col 2001 Vol 49 N°2

como agentes quimioterapéuticos en la inducción de una rápida diferenciación celular, o un proceso apoptótico limitado, en queratinocitos y células neoplásicas durante el tratamiento de la psoriasis y de algunos tipos de cáncer sensibles al efecto de estos análogos es una perspectiva tentadora (1). La potente acción inmunomoduladora, plantea la posibilidad de su empleo en enfermedades con componente autoinmune (8), sin dejar de lado el importante papel que esta hormona desempeña en la regulación y homeostasis del metabolismo mineral útil para el tratamiento de enfermedades como la osteoporosis, osteodistrofia renal y raquitismo hipofosfatémico (8). Investigaciones futuras nos llevarán a entender un poco mejor el mecanismo de interacción entre el sistema endocrino y paracrina de síntesis de calcitriol y su utilidad como agente quimiopreventivo y quimioterapéutico en el manejo del cáncer y otras enfermedades del ser humano.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. **Bouillon R, Okamura W.** Structure function relationships in the vitamin D endocrine system. *Endocrinol Rev* 1995; 16: 200-257.
2. **Studzinski G, McLane J.** Signaling pathways for vitamin D induced differentiation. *Euk Gene Expr* 1993; 3: 279-312.
3. **Reichel H, Norman A.** Systemic effects of vitamin D. *Ann Rev Med* 1998; 40: 71-78.
4. **Beato M.** Gene regulation by steroid hormones. *Cell* 1989; 56: 335-344.
5. **Evans RM.** The steroid and thyroid hormone receptor superfamily. *Science* 1988; 240: 889-895.
6. Tsai MJ, O'Malley B. Molecular mechanisms of action of steroid/thyroid receptor superfamily members. *Annu Rev Biochem* 1994; 63: 451-486.
7. **Yen P, Liu Y.** Vitamin D Receptors repress basal transcription and exert dominant negative activity on triiodothyronine-mediated transcriptional activity. *J Biol Chem* 1996; 271: 10910-10916.
8. **Norman A, Okamura W.** Structure function studies of 1,25 dihydroxyvitamin D3 and the vitamin D endocrine system. *J Biol Chem* 1993; 268: 13811-13819.
9. **De Luca HF, Ostream V.** The relationship between vitamin D system and cancer. *Adv Exp Med* 1986; 206: 413-429.
10. **Lemire J.** Immunomodulatory role of 1,25(OH)<sub>2</sub>D3. *J Cell Biochem* 1992; 49: 26-31.
11. **Manolagas S.** Immunomodulating properties of 1,25 dihydroxyvitamin D3. *Kidney int* 1990; 38-29: 9-16.
12. **Hewison M.** Vitamin D and the immune system. *J Endocrinol* 1992; 132: 173-175.
13. **Rigby W.** Immunobiology of vitamin D. *Immunol Today* 1988; 9: 54-58.
14. **Provvedini DM.** 1,25 Dihydroxyvitamin D3 receptor distribution and effects in subpopulations of normal lymphocytes. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 124: 1532-1538.
15. **Reichel H.** Molecular and cellular regulation of calcium and phosphate metabolism. *Prog Clin Biol Res* 1990; 332: 81-97.
16. Eisman JA. 1,25 dihydroxyvitamin D3 receptor and role of 1,25(OH)<sub>2</sub>D3 in human cancer cells. *Vitamin D* 1984; 209-218.
17. **Hulla W, Kallay E.** Growth control of human colon adenocarcinoma derived Caco2 cells by vitamin D compounds and extracellular calcium in vitro: relation to *c-myc* oncogene and vitamin D receptor expression. *Int J Cancer* 1995; 62: 711-716.
18. **Vanderwalle B, Hornez N.** Vitamin D3 derivatives and breast tumor cell growth: effect on intracellular calcium and apoptosis. *Int J Cancer* 1995; 62: 711-716.
19. **Caffrey JM, Farrach-Carson M.** Vitamin D3 metabolites modulate dihydropyridine-sensitive calcium currents clonal rat osteosarcoma cells. *J Biol Chem* 1989; 264: 20265-20274.
20. **Naveihan P, Berger F.** Induction of glioma cell death by 1,25(OH)<sub>2</sub>D3: Towards an endocrine therapy of brain tumors. *Neurosc Res* 1994; 137: 271-277
21. **Elstner E, Lee Y.** 1alpha, 25 dihydroxy 20 epi vitamin D3: an extraordinarily potent inhibitor of leucemic cell growth in vitro. *Blood* 1994; 84: 1960-1967.
22. **Wali R, Bissonnette M.** 1alpha, 25 dihydroxy 16ene 23yne, 27 hexafluorocholecalciferol a noncalcemic analogue of 1,25 dihydroxyvitamin D3, inhibits azoxymethane induced colonic tumorigenesis. *Cancer Res* 1995; 55: 3050-3054.
23. **He R, Gascon-Barré M.** Influence of the vitamin D status on the early hepatic response to carcinogen exposure in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 281: 464-469.

**AGRADECIMIENTOS:** Al Doctor Oscar Orozco, MD (Instituto Nacional de Cancerología - Facultad de Medicina Universidad Nacional de Colombia) por su crítica revisión y discusión del presente manuscrito.