

Aus dem Institut für  
Physiologie, Physiologische Chemie und Tierernährung  
der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Geschäftsführender Vorstand:  
Prof. Dr. H.-J. Gabius

Arbeit angefertigt unter der Leitung von  
Prof. Dr. W. A. Rambeck

**Vitamin D in Immunologie und Onkologie  
Eine Literaturstudie**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde  
der tierärztlichen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Vorgelegt von  
Herbert Kauer, geb. Päsold  
aus München

München 2006

**Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität München**

Dekan: Univ.-Prof. Dr. E. P. Märtlbauer

Referent: Prof. Dr. W. A. Rambeck

Korreferent: Prof. Dr. M. Goldberg

Tag der Promotion: 9. Februar 2007

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>Abbildungs- und Tabellenverzeichnis</b>	V - 5
<b>Abbildungen</b>	V - 5
<b>Tabellen</b>	V - 7
<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	V - 8
<b>1. Einleitung und Aufgabenstellung</b>	<b>1</b>
<b>2. Vitamin D: Grundlagen</b>	<b>3</b>
2.1. Metabolismus	3
2.2. Wirkungen im Calciumstoffwechsel	5
2.3. Signalübertragungswege	7
2.4. Über- und Unterversorgung	10
2.5. Versorgungslage	12
2.6. Analoga	15
2.6.1. Grundlagen	15
2.6.2. Einordnung der Analoga in Gruppen	18
<b>3. Immunsystem</b>	<b>24</b>
<b>3.1. Immunphysiologie</b>	<b>24</b>
3.1.1. Unspezifische Abwehr	24
3.1.1.1. Humorale unspezifische Abwehr	24
3.1.1.2. Zelluläre unspezifische Abwehr	25
3.1.2. Spezifische Abwehr	29
3.1.2.1. B-Lymphocyten	29
3.1.2.2. T-Lymphocyten	30
<b>3.2. Vitamin D im Immunsystem</b>	<b>33</b>
3.2.1. Vitamin D Rezeptor	33
3.2.2. Vitamin D Metabolismus	35
3.2.3. Wirkungen auf Lymphocyten	36
3.2.3.1. B-Lymphocyten	36
3.2.3.2. T-Lymphocyten	37
3.2.4. Zellen des mononucleären Phagocytensystems	43
3.2.5. Molekulare Wirkungen auf die Genexpression	47
3.2.6. Therapiestrategien und -Probleme mit VDR-Liganden	49
3.2.7. Zusammenfassung	51
<b>3.3. Autoimmunkrankheiten und VDR-Liganden</b>	<b>53</b>
3.3.1. Multiple Sklerose	53
3.3.1.1. Grundlagen	53
3.3.1.2. Wirkungen auf zellulärer Ebene	55
3.3.1.3. Daten aus der Tiermedizin	57
3.3.1.4. Daten aus der Humanmedizin	60
3.3.1.5. Perspektiven	62
3.3.2. Diabetes mellitus	63
3.3.2.1. Grundlagen	63
3.3.2.2. Physiologische Wirkungen auf $\beta$ -Zellen	65
3.3.2.3. Wirkungen auf zellulärer Ebene bei Diabetes	67
3.3.2.4. Daten aus der Tiermedizin	69

3.3.2.5. Humanmedizinische Studien	71
3.3.2.6. Perspektiven	72
3.3.3. Rheumatoide Arthritis	74
3.3.3.1. Grundlagen	74
3.3.3.2. Wirkungen auf zellulärer Ebene	76
3.3.3.3. Daten aus der Tiermedizin	77
3.3.3.4. Daten aus der Humanmedizin	78
3.3.3.5. Perspektiven	79
3.3.4. Systemischer Lupus erythematoses	79
3.3.4.1. Grundlagen	79
3.3.4.2. Wirkungen auf zellulärer Ebene	80
3.3.4.3. Daten aus der Tiermedizin	80
3.3.4.4. Humanmedizinische Studien	82
3.3.4.5. Perspektiven	83
3.3.5. Inflammatory bowel disease	83
3.3.5.1. Grundlagen	83
3.3.5.2. Wirkungen auf zellulärer Ebene	85
3.3.5.3. Daten aus der Tiermedizin	86
3.3.5.4. Humanmedizinische Studien	87
3.3.5.5. Perspektiven	87
3.3.6. Weitere Autoimmunkrankheiten	87
<b>3.4. Transplantations-Reaktionen und VDR-Liganden</b>	<b>88</b>
3.4.1. Grundlagen	88
3.4.2. Wirkungen auf zellulärer Ebene	91
3.4.3. Daten aus der Tiermedizin	94
3.4.4. Klinische Versuche	97
3.4.5. Perspektiven	98
<b>4. Haut und Vitamin D</b>	<b>100</b>
<b>4.1. Physiologische Grundlagen</b>	<b>100</b>
4.1.1. Aufgaben der Haut und Aufbau der Epidermis	100
4.1.2. Ablauf der Differenzierung in der Epidermis	102
<b>4.2. Die Rolle von Vitamin D in der Haut</b>	<b>103</b>
4.2.1. Vitamin D Metabolismus	103
4.2.2. Reaktionen der Keratinocyten auf Calcitriol	105
<b>4.3. Vitamin D und Haarwachstum</b>	<b>108</b>
4.3.1. Grundlagen	108
4.3.2. Die Rolle von Vitamin D	110
<b>4.4. Hauterkrankungen und VDR-Liganden</b>	<b>112</b>
4.4.1. Psoriasis	112
4.4.1.1. Grundlagen	112
4.4.1.2. Psoriasis und Vitamin D	114
4.4.1.3. Psoriasis therapie mit VDR-Liganden	115
4.4.2. Weitere Ekzeme	118
4.4.2.1. Grundlagen	118
4.4.2.2. Wirkungen von Vitamin D	119
4.4.3. Weitere Immunkrankheiten der Haut	120
4.4.3.1. Morphea	120
4.4.3.2. Vitiligo	123
4.4.4. Hauterkrankungen ohne ursächlicher Beteiligung des Immunsystems	124

<b>5. Tumorthherapie</b>	126
<b>5.1. Prostata</b>	129
5.1.1. Grundlagen	129
5.1.2. Die Rolle von Vitamin D bei Prostatavergrößerungen	131
5.1.2.1. Entwicklung der Prostata	131
5.1.2.2. Vitamin D Rezeptor und Vitamin D Metabolismus	132
5.1.2.3. Wirkungen auf zellulärer Ebene	133
5.1.2.4. Daten aus Tierversuchen	135
5.1.2.5. Daten aus der Humanmedizin	135
5.1.3. Perspektiven	138
<b>5.2. Mamma</b>	139
5.2.1. Grundlagen	139
5.2.2. Die Rolle von Vitamin D	140
5.2.2.1. Entwicklung der Brustdrüsen	140
5.2.2.2. Vitamin D Rezeptor und Vitamin D Metabolismus	141
5.2.2.3. Wirkungen auf zellulärer Ebene	142
5.2.2.4. Daten aus Tierversuchen	143
5.2.2.5. Daten aus der Humanmedizin	144
5.2.3. Perspektiven	146
<b>5.3. Colorectales Karzinom</b>	147
5.3.1. Grundlagen	147
5.3.2. Die Rolle von Vitamin D	148
5.3.2.1. Vitamin D Rezeptor und Vitamin D Metabolismus	148
5.3.2.2. Wirkungen auf zellulärer Ebene	149
5.3.2.3. Daten aus Tierversuchen	150
5.3.2.4. Daten aus der Humanmedizin	151
5.3.3. Perspektiven	153
<b>5.4. Tumore der blutbildenden Zellen: Leukämie</b>	154
5.4.1. Grundlagen	154
5.4.2. Die Rolle von Vitamin D	155
5.4.2.1. Vitamin D Rezeptor und Vitamin D Metabolismus	155
5.4.2.2. Wirkungen auf zellulärer Ebene	155
5.4.2.3. Daten aus Tierversuchen	156
5.4.2.4. Daten aus klinischen Versuchen	157
5.4.3. Perspektiven	158
<b>5.5. Tumore der Haut</b>	159
5.5.1. Grundlagen	159
5.5.2. Die Rolle von Vitamin D	160
5.5.2.1. Wirkungen auf zellulärer Ebene	160
5.5.2.2. Daten aus Tierversuchen	161
5.5.2.3. Daten aus humanmedizinischen Studien	161
5.5.3. Perspektiven	162
<b>5.6. Weitere Tumore</b>	163
5.6.1. Hepatocelluläres Karzinom	163
5.6.2. Gehirntumore	165
5.6.3. Tumore der Ovarien	166
5.6.4. Kaposi-Sarkom	167
5.6.5. Pancreas-Karzinom	167
5.6.6. Übergangszellkarzinom	167

---

<b>6. Das Herz-Kreislauf-System</b>	168
<b>6.1. Grundlagen</b>	168
6.1.1. Blutdruckregulation	168
6.1.2. Bluthochdruck	169
<b>6.2. Vitamin D Wirkungen</b>	170
6.2.1. Blutdruckregulation	170
6.2.2. Effekte bei Bluthochdruck	172
<b>6.3. Daten aus Tierversuchen</b>	174
<b>6.4. Daten aus der Humanmedizin</b>	174
6.4.1. Studien	174
6.4.2. Klinische Versuche	175
<b>6.5. Perspektiven</b>	176
<b>7. Das Zentrale Nervensystem</b>	177
<b>7.1. Grundlagen</b>	177
7.1.1. Zelltypen und -funktionen	177
7.1.2. Pathologische Prozesse im ZNS	179
7.1.2.1. Parkinson'sche Krankheit	179
7.1.2.2. Alzheimer'sche Krankheit	180
7.1.2.3. Ischämie und ihre Folgen	180
7.1.2.4. Altersbedingte Degeneration	181
<b>7.2. Die Rolle von Vitamin D im ZNS</b>	182
7.2.1. Vitamin D Rezeptoren	183
7.2.2. Vitamin D Metabolismus	183
7.2.3. Wirkungen auf zellulärer Ebene	184
7.2.4. Daten aus Tierversuchen	188
7.2.5. Daten aus der Humanmedizin	193
<b>7.3. Perspektiven</b>	196
<b>8. Weitere Wirkungen von VDR-Liganden</b>	197
<b>8.1. Muskelzellen</b>	197
<b>8.2. Fettstoffwechsel</b>	197
<b>9. Zusammenfassung</b>	198
<b>10. Summary</b>	201
<b>11. Literaturverzeichnis</b>	204
<b>12. Danksagung</b>	282
<b>13. Lebenslauf</b>	283

---

# Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

<u>Abbildungen</u>		<u>Seite</u>
Abbildung 1a	Vitamin D Metabolismus und Regulation der Calcium-homöostase	6
_____ 1b	Vitamin D Metabolismus auf Basis der Strukturformeln	6
<u>Abbildung 2</u>	<u>Molekulare Regulation der Gentranskription durch Calcitriol</u>	<u>9</u>
<u>Abbildung 3</u>	<u>Historische Aspekte des Plasmaspiegels von Vitamin D</u>	<u>11</u>
Abbildung 4a	Strukturformeln von Cholesterol und Calcitriol	17
_____ 4b	Grundprinzip der Herstellung nicht-steroidaler Analoga	17
Abbildung 5a	Vorschlag für die Einteilung der Analoga in Gruppen	19
_____ 5b	Beispiele von Strukturformeln verschiedener Analoga	19
<u>Abbildung 6</u>	<u>Stufen der Entwicklung von Dendritischen Zellen</u>	<u>28</u>
<u>Abbildung 7</u>	<u>Entwicklungsmöglichkeiten der T-Lymphocyten</u>	<u>32</u>
Abbildung 8	Regulation der Immunantwort durch Calcitriol,	
_____ 8a	in sekundären lymphatischen Organen	34
_____ 8b	in den Zielgeweben	34
<u>Abbildung 9</u>	<u>Wirkungen von Calcitriol auf Dendritische Zellen, Macrophagen und T-Zellen im Rahmen der Multiplen Sklerose</u>	<u>56</u>
<u>Abbildung 10</u>	<u>Behandlung der Experimentellen autoimmunen Encephalomyelitis durch Calcitriol bei bereits gelähmten Mäusen</u>	<u>59</u>
<u>Abbildung 11</u>	<u>Prophylaktische Gabe von Calcitriol und Calcium bei der Experimentellen autoimmunen Encephalomyelitis</u>	<u>59</u>
<u>Abbildung 12</u>	<u>Prophylaktische Gabe von Calcitriol unter Calciummangeldiät bei der Experimentellen autoimmunen Encephalomyelitis</u>	<u>59</u>
<u>Abbildung 13</u>	<u>Nongenomische Signalübertragung durch Calcitriol zur Vermittlung der Insulinsekretion</u>	<u>66</u>
<u>Abbildung 14</u>	<u>Wirkungen von Calcitriol im Schutz der <math>\beta</math>-Zellen bei Diabetes</u>	<u>69</u>
<u>Abbildung 15</u>	<u>Inzidenz und Schwere von Typ I Diabetes bei NOD-Mäusen</u>	<u>70</u>
<u>Abbildung 16</u>	<u>Calcitriol verhindert die Entstehung der Kollagen-Induzierten Arthritis</u>	<u>78</u>

---

Abbildung 17	Fütterung von MRL/MJP-Mäusen mit Calcitriol und Calcium	81
Abbildung 18	Fütterung von MRL/MJP-Mäusen mit Calcitriol unter einer Calciummangeldiät	82
Abbildung 19	Fütterungsversuch von IL-10 -/- Mäusen im Rahmen der Inflammatory Bowel Disease	87
Abbildung 20	Modell des Schichtaufbaus der Epidermis	101
Abbildung 21	Funktioneller Vitamin D-Stoffwechsel in den Keratinocyten	104
Abbildung 22	Modulatorische Rolle von Calcitriol in der Signalübertragung von Calcium in Keratinocyten	104
Abbildung 23	Postnataler Zyklus des Haarfollikels	109
Abbildung 24	Calcitriol reguliert das Wachstum von Prostatazellen	131
Abbildung 25	Wirkungen von Calcitriol und seinen Analoga auf das Herz-Kreislaufsystem	173
Abbildung 26	Stoffwechsel und Wirkungen von Calcitriol im ZNS	187



## Tabellen

Tabelle 1	Wirkungen und Verträglichkeit von Vitamin D-Analoga auf HL-60 Leukämie-Zellen	18
Tabelle 2	Wirkungen von Calcitriol auf T-Lymphocyten	42
Tabelle 3	Wirkungen von Calcitriol auf Zellen des Mononucleären Phagocytensystems	45
Tabelle 4	Effekte der Behandlung von Experimenteller autoimmuner Encephalomyelitis mit Vitamin D-relevanten Methoden	61
Tabelle 5	Vitamin D in der Ätiologie von Typ II Diabetes: humanmedizinische Studien	73
Tabelle 6	Vitamin D in der Ätiologie von Typ I Diabetes: humanmedizinische Studien	74
Tabelle 7	Gene in Keratinocyten unter Calcitriol-Einfluß	107
Tabelle 8	Von Calcitriol regulierte Gene in epithelialen Tumoren	128
Tabelle 9	Zielgene von Vitamin D und seinen Analoga bei Leukämie	156
Tabelle 10	Wirkungen von Calcitriol in der Neuro-Onkologie	165
Tabelle 11	Effekte von Calcitriol auf Nervenzellgewebe	190

## Abkürzungsverzeichnis und Worterklärungen

**-/- oder -KO** = Variante einer Tierart, bei der das voranstehend genannte Gen (z.B. VDR -/- oder IL-4 -/-) auf beiden Allelen defekt ist und nicht exprimiert wird; das Genprodukt wird nicht gebildet.

**1 $\alpha$ ,25(OH) $_2$ D $_3$**  = Calcitriol oder 1 $\alpha$ ,25-Dihydroxycholecalciferol; chemische Summenformel.

**1 $\alpha$ ,25(OH) $_2$ D $_2$**  = Dihydroxyergocalciferol, chemische Summenformel.

**1 $\alpha$ -OHase = 25-Hydroxyvitamin D $_3$ -1 $\alpha$ -OHase = CYP27B1** = 1 $\alpha$ -Hydroxylase (s. Kap. 2.1.).

**1 $\alpha$ -OHase -/-** = Auf beiden Allelen des 1 $\alpha$ -OHase-Gens liegt ein Defekt vor, weswegen das Enzym nicht exprimiert werden kann.

**6-OHDA** = 6-Hydroxydopamin, ein Neurotoxin (siehe Kap. 7.2.3.).

**7-DHC** = 7-Dehydrocholesterol (siehe Kap. 2.1.).

**24,25(OH) $_2$ D $_3$**  = 24,25-Dihydroxycholecalciferol; chemische Summenformel (s. Kap. 2.1.).

**24-OHase = D $_3$ -24-OHase = CYP24** = Vitamin D $_3$  24-Hydroxylase (s. Kap. 2.1.).

**25-OHase = D $_3$ -25-OHase = CYP27** = Vitamin D $_3$  25-Hydroxylase (s. Kap. 2.1.).

**25(OH)D $_3$**  = 25-Hydroxycholecalciferol; chemische Summenformel. Vorstufe von Calcitriol (s. Kap. 2.1.; zur Rolle in der Ermittlung des VD-Versorgungsstatus s. Kap. 2.5.).

**Abb.** = Abbildung.

**ACE** = 'Angiotensin converting enzyme' (s. Kap. 6.1.1.).

**AD** = Atopische Dermatitis (s. Kap. 4.4.2.1.).

**ADH** = Adiuretin (s. Kap. 6.1.1.).

**AIDS** = 'Acquired immune deficiency syndrome', auch HIV (humanes immundefizienz-Virus) genannte Viruserkrankung des Immunsystems.

**Ak** = Antikörper.

**A.n.** = Acanthosis nigricans (s. Kap. 4.4.4.).

**ANA** = Antinukleäre Antikörper; ein Hinweis auf Lupus erythematoses (s. Kap.3.3.4.).

**AP** = Aktivatorprotein; ein Transkriptionsfaktor, also ein an der Steuerung der Transkription beteiligtes Protein, das mit der VD-Genaktivierung zusammenhängende Funktionen hat. Die verschiedenen Aktivatorproteine sind arabisch nummeriert: AP-1, AP-2, usw.

**APC** = Antigen präsentierende Zelle (s. Kap. 3.1.1.2.).

**ApoA** = Apoprotein A, Proteinanteil eines am Fetttransport im Blut beteiligten zusammengesetzten Proteines. Der Proteinanteil eines zusammengesetzten Proteines wird stets als Apoprotein bezeichnet (s. Kap. 8.2.).

**AR** = Androgen-Rezeptor.

**As** = Aminosäure.

**ATP** = Adenosin-Triphosphat; einer der Energieträger im Zellstoffwechsel.

**ATP-ase** = Adenosin-Triphosphat-Phosphatase, eine ATP-spaltende Phosphatase.

**BCR** = 'B-cell-receptor' (s. Kap.3.1.2.1.).

**BMI** = 'Body mass index', ein Umrechnungssystem zur Bestimmung der relativen Übergewichtigkeit.

**BPH** = Benigne Prostatahyperplasie (s. Kap. 5.1.1.2.).

**Bsm I** = Eine VDR-Genotyp-Variante, die im Hinblick auf das Tumorrisiko als zentral eingestuft wird. Von den drei Varianten BB, Bb und bb ist letztere mit einem niedrigen Serumspiegel von 25(OH)D $_3$  assoziiert<sup>1</sup>.

**C** = Kohlenstoffatom.

**Ca $^{2+}$**  = Zweifach positiv geladenes Calciumion.

- Ca<sub>i</sub><sup>2+</sup> = Cai** = Intrazelluläres Calcium.  
**[Ca<sub>i</sub><sup>2+</sup>]** = Intrazelluläre Calciumkonzentration.  
**CAMP = camp** = 'Cathelicidin antimicrobial peptide'; ein Bestandteil der angeborenen Immunabwehr (s. Kap. 3.2. und 3.2.7.).  
**cAMP** = 'Cyclic adenosin monophosphat'; Teil der intrazellulären Signalübertragung.  
**Ca<sub>o</sub><sup>2+</sup> = Cao**, Extrazelluläres Ca<sup>2+</sup>.  
**CAP18** = CAMP.  
**CaR** = Calcium-Rezeptor.  
**CaRE** = 'Calcium-response element'; an der DNA liegende Bindungsstelle für Ca<sup>2+</sup>, die bei Bindung des Liganden die Transkription mitreguliert.  
**CCR** = CC-Chemokinrezeptor (s. Kap. 3.1.1.2.).  
**CD** = 'Cluster of differentiation'; eine Zelloberflächenstruktur, die für bestimmte Zellfunktionen steht und die Unterscheidung verschiedener Zelltypen ermöglicht.  
**CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>** = CD4 – positiv, CD8 – positiv.  
**CDK oder Cdk** = Cyclin-dependent Kinase, z.B. Cdk-2, Cdk-4 etc.. Von Cyclinen abhängige, phosphorylierende Enzyme, die an der Steuerung des Zellzyklus beteiligt sind.  
**CE** = 'Cornified envelope'; Hornhülle der Zellen (s. Kap. 4.1.2.).  
**ChAT** = Cholin-Acetyl-Transferase.  
**CIA** = 'Collagen-induced arthritis', ein Tiermodell der RA (s. Kap. 3.3.3.1.).  
**CsA** = Cyclosporin A, ein Immunsuppressivum (s. Kap.3.4.3.).  
**CT** = Computertomographie.  
**CTL** = cytotoxische T-Zelle (s.Kap. 3.1.2.2.).  
**Cycline** sind eine Gruppe von Proteinen, die an der Regulation des Zellzyklusses beteiligt sind. Die den Zellzyklus an bestimmten Punkten steuernden Proteinkinasen müssen zu ihrer Aktivierung an solche Cycline binden, wobei verschiedenen Stationen des Zyklus bestimmte Cytokine zugeordnet werden können.  
**CYP1α** s. 1α-OHase.  
**CYP24** s. 24-OHase.  
**CYP27** s. 25-OHase.  
**CYP27B1** s. 1α-OHase.  
**DAG** = Diacylglycerol, ein second messenger der intrazellulären Signalübertragung.  
**DBP** = Vitamin D bindenes Protein (s. Kap. 2.1.).  
**DC** = Dendritische Zelle, eine Subspezies der Monocyten (s. Kap. 3.1.1.2.).  
**DEFB2** = Defensin β2, frühere Bezeichnung des DEFB4 (s.Kap. 3.2. und 3.2.7.).  
**DEFB4** = humanes Defensin β4; ein Teil der angeborenen Immunabwehr (s. Kap. 3.2.7.).  
**DG** s. DAG.  
**DM** = Diabetes Mellitus (s. Kap. 3.3.2.).  
**DMBA** = Dimethylbenzanthracene, ein in Tierversuchen eingesetztes Carzerogen.  
**DN-101** = Ein hochkonzentriertes Calcitriol-Präparat in Tablettenform (s. Kap. 5.1.).  
**DRE** s. VDRE.  
**DRIP** = 'D receptor interacting proteins' (s. Kap. 2.3.).  
**EAE** = Experimentelle autoimmune Encephalomyelitis (s. Kap. 3.3.1.).  
**ECM** = Extracelluläre Matrix.  
**ED<sub>50</sub>** = Effektive Dosis eines Pharmakons, die 50% der Maximalwirkung erzeugt.  
**EEG** = Elektro-Encephalogramm.  
**EGF** = 'Epidermal growth factor', epithelialer Wachstumsfaktor.  
**EGF-R** = 'Epithelial growth factor rezeptor', Rezeptor des epithelialen Wachstumsfaktors.  
**eNOS** = Endotheliale Stickoxyd-Synthase (s. Kap. 6.2.2.)

- ER** = Endoplasmatisches Reticulum; im Zusammenhang mit Mammacarcinomen: Östrogen-Rezeptor ('estrogen receptor').
- EZR** = Extrazellulärraum.
- FNB** = 'Food and Nutrition Board', ein Gremium, das Aufnahmeempfehlungen für verschiedene Nahrungs- und Nahrungsergänzungsmittel erarbeitet.
- Fok I** = Bereich des VDR-Gens, der in seinen Varianten (verschiedene Länge durch variierende Anzahl von Aminosäuren, s. Kap. 2.3.) Einfluß auf die Transkriptionsaktivität des Gens hat. Es gibt die Varianten FF (zwei lange Allele), Ff und ff (zwei kurze Allele), wobei ff die höchste Transkriptionsaktivität besitzt.
- G** = Guanylat-Cyclase (s. Abb. 20 Kap. 4.1.); an den intrazellulären Signalübertragung beteiligtes Enzym).
- GATA** = Ein Mediator der intrazellulären Signalübertragung.
- GATA3** = GATA-bindendes Protein-3.
- GDNF** = 'Glia-derived neurotrophic factor'; ein von Glia-Zelllinien abstammender neurotrophischer Faktor (s. Kap. 7.2.3.).
- GDP** = Guanosin-Biphosphat.
- GFI-1** = 'Growth factor independent-1', ein Oncoprotein (s. Kap. 5.1.2.2.).
- GFR** = Glomeruläre Filtrationsrate.
- GM-CSF** = 'Granulocyte-macrophage stimulating factor'; Cytokin, das Granulocyten und Macrophagen aktiviert und zur Koloniebildung anregt (s. Kap. 3.1.1.2.).
- GSH** = Glutathion, ein v.a. in Erythrocyten vorliegendes Tripeptid, das durch seine Schwefelgruppe reduzierend wirkt und so die Erythrocyten-Enzyme vor Oxidation schützt.
- GSH(EC)** = Extrazelluläres Glutathion.
- GSH(IC)** = Intrazelluläres Glutathion.
- GTP** = Guanosin-Triphosphat.
- $\gamma$ -GT** =  $\gamma$ -Glutamyl Transpeptidase.
- H** = Wasserstoffatom.
- HDL** = 'high density lipoprotein'; eines der am Fetttransport im Blut beteiligten Lipoproteine (s. Kap. 8.2.).
- HIV** = Humanes Immundefizienz-Virus.
- HL** = Humane Leukämie-Zelllinie; für in vitro-Versuche verwendete Linie leukämischer Zellen humanen Ursprungs; es gibt verschiedene, nummerierte Zelllinien, z.B. HL-60. HL60-40AF ist eine HL-Zelllinie zur Untersuchung der Wirkungen von Calcitriol auf die Monocytendifferenzierung (s. Kap. 5.4.).
- HLA** = Humanes Leucocyten-Antigen; ein System zur Einordnung der Leucocyten (s. Kap. 3.3.2.1.).
- H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>** = Wasserstoffperoxid; das Endprodukt der Bildung reaktiver Sauerstoffverbindungen durch aktivierte Immunzellen.  
Reaktionsgleichung:  $\text{NADPH} + 2\text{O}_2 \rightarrow \text{NADP}^+ + 2\cdot\text{O}_2^- + \text{H}^+$ . Durch die Superoxid-Dismutase (SOD) erfolgt die weitere Umwandlung:  $2\cdot\text{O}_2^- + 2\text{H}^+ \rightarrow \text{O}_2 + \text{H}_2\text{O}_2$ .
- hr** = Hairless-Gen; ein für das Auftreten von Alopezie verantwortliches Gen (s. Kap. 4.3.2.).
- Hr** = Produkt des Hairless-Gens.
- HSC** = Hämatopoetische Stammzelle.
- HSP** = Hitzeschockprotein.
- IBD** = 'Inflammatory bowel disease' (s. Kap. 3.3.5.).
- iDC** = 'Immature dendritic cell', unreife Dendritische Zelle (s. Kap. 3.1.1.2.).
- IDDM** = 'Insulin-dependent diabetes mellitus'.

**IE** = Internationale Einheiten; viele körpereigene und medizinisch bedeutsame Substanzen werden (neben der Messung in physikalischen Einheiten) in dieser Maßgröße angegeben. Bei VD gilt:  $1\mu\text{g} = 40 \text{ IE}$ .

**IFN- $\gamma$**  = Interferon- $\gamma$ ; ein proinflammatorisches Cytokin des Immunsystems.

**Ig** = Immunglobulin; die Immunglobuline werden in verschiedene Klassen (A, E, G, M) unterteilt. (s. Kap. 3.1.1.2. und 3.1.2.1.).

**IGF** = 'Insulin-like growth factor'.

**IGFBP** = 'Insulin-like growth factor binding protein'.

**IGFR** = 'Insulin-like growth factor receptor'.

**IL** = Interleukin; die zwischen Leukocyten verkehrenden Botenstoffe sind nummeriert: z.B. IL-1, IL-2 etc. und haben verschiedene Wirkungen (s. Kap. 3.1.1.2.).

**IL-4 KO-Maus** = Maus, deren IL-4 Gen auf beiden Allelen defekt ist.

**IL-10R** = Interleukin-10 Rezeptor.

**i.m.** = Intramuskulär.

**iNOS** = Induzierbare Stickoxyd-Synthase.

**i.p.** = Intraperitoneal.

**IP<sub>3</sub>** = Inositoltriphosphat; ein second messenger der intrazellulären Signalübertragung.

**IP<sub>3</sub>R** = Inositoltriphosphat-Rezeptor.

**IU** = 'International Units', siehe IE.

**IZR** = Intrazellulärraum.

**I- $\kappa$ B- $\alpha$**  = Cytosolischer Inhibitor des NF- $\kappa$ B; (s. Kap. 3.2.5.).

**K** = Marker-Keratin der Keratinocyten; verschiedene Keratine sind nummeriert, z.B. K1, K5, etc. (s. Kap. 4.1.1.).

**Kap.** = Kapitel.

**L-Arg** = L-Citrullin; L-Form der Aminosäure Citrullin.

**LBD** = Liganden-Bindungs-Domäne (s. Kap. 2.6.).

**L-Cit** = L-Arginin; L-Form der Aminosäure Arginin.

**LDH** = Lactat-Dehydrogenase.

**LE** = Lupus erythematosus (s. Kap.3.3.4.).

**LIF** = Leukämie-inhibitierender Faktor.

**LPS** = Lipopolysaccharid, ein Bakterienantigen.

**LSF** = Lichtschutzfaktor der Sonnencreme (siehe Kap. 2.5.).

**LT** = Lymphotoxin, ein proinflammatorisches Cytokin (s. Kap. 3.1.2.2.).

**L-VSCC** = 'L-type voltage sensitive Ca<sup>2+</sup> channel'; spannungsabhängiger Ca<sup>2+</sup>-Kanal vom L-Typ, ein den intrazellulären Ca<sup>2+</sup>-Spiegel und dadurch das Expressionsprofil der Zelle beeinflussender Ionenkanal.

**M** = Murine Leukämie-Zelllinie; für in vitro-Versuche verwendete Linie leukämischer Zellen murinen Ursprungs; es gibt verschiedene, nummerierte Zelllinien, z.B. M1 (s. Kap. 5.4.).

**M $\Phi$**  = Macrophage.

**MALT** = 'Mucosa-associated lymphoid tissue' (s. Kap. 3.3.5.1.).

**M-CSF** = 'Macrophage colony-stimulating factor' (vgl. GM-CSF).

**MDS** = Myelodysplastische Syndrome; eine Gruppe von klonalen Störungen in den Zellen des hämatopoetischen Systems mit abnormaler Zelldifferenzierung (s. Kap. 5.4.1.).

**$\mu\text{g/d}$**  = Mikrogramm pro Tag.

**$\mu\text{g/l}$**  = Mikrogramm pro Liter.

**MHC** = 'Major histocompatibility complex'; eine in zwei Varianten vorliegende Zelloberflächenstruktur, deren eine Form (MHC I) der Immunerkennung der Zellen dient, während die andere (MHC II) die Antigenpräsentation durchführt (s. Kap. 3.1.1.2.).

**MIFrP** = 'Migration Inhibitory Factor related Protein' (s. Kap. 4.4.1.1.).

- MMF** = Mycophenolate Mofetil, ein Immunmodulator (s. Kap. 3.3.2.4.).
- MMP** = Matrix-Metalloproteinase (s. Kap. 3.3.3.2. und 6.3.).
- MPS** = Mononucleäres Phagocytensystem (s. Kap. 3.1.1.2.).
- MRT** = Magnet-Resonanz-Tomographie oder Kernspintomographie.
- MS** = Multiple Sklerose (s. Kap. 3.3.1.).
- MTD** = Maximal tolerierte Dosis eines Pharmakons; Ermittlung erfolgt i.d.R. im Tierversuch durch vergleichende Gabe steigender Dosen.
- mVDR** = Membranebundener Vitamin D Rezeptor.
- NADP<sup>+</sup>** = Nikotinamid-Adenin-Dinucleotid-Phosphat; ein Wasserstoff (H<sub>2</sub>) bindendes Enzym. Mit gebundenem Wasserstoff zu beschreiben als NADPH/H<sup>+</sup>.
- NF-AT** = 'Nuclear factor of activated T cells'; Transkriptionsfaktor, der z.B. an der Steuerung der IL-2 Transkription beteiligt ist (s. Kap.3.2.5.).
- NF-κB** = 'Nuclear factor-κB'; ein Transkriptionsfaktor, der z.B. an der Steuerung der TNF-α Transkription beteiligt ist (s. Kap. 3.2.1. und 3.2.5.).
- NGF** = 'Nerve growth factor'; Nerven-Wachstumsfaktor.
- Ng/ml** = Nanogramm pro Milliliter, eine Konzentrationsangabe.
- NIDDM** = 'Non-insulin-dependent diabetes mellitus'.
- NK-Zellen** = Natürliche Killer-Zellen (s. Kap. 3.1.1.2.).
- NMDA** = N-Methyl-D-Aspartat, ein Neurotoxin (s. Kap. 7.2.3.).
- Nmol/l** = Nanomol pro Liter.
- NO** = Stickoxyd (s. Kap. 3.1.2.2.).
- NOD-Maus** = 'Non-obese diabetic' Maus, ein Tiermodell des autoimmunen Diabetes (s. Kap. 3.3.2.1.).
- NOS** = Stickoxyd-Synthase; die verschiedenen Enzyme werden nummeriert. NOS II ist die induzierbare NOS oder iNOS (s.o.), eNOS = endotheliale NOS, s.o.
- NSAID's** = 'Non-steroidal anti-inflammatory drugs', nicht-steroidale Antiphlogistika.
- NT** = Neurotrophin; die Neurotrophine sind nummeriert: NT-1, NT-2 etc. (s. Kap. 7.2.).
- O<sub>2</sub><sup>-</sup>** = Superoxid-Radikal (s. Kap. 3.1.1.2.).
- OCT** = 22-Oxalcalcitriol, ein synthetisches VD-Analog, das v.a. die Bildung und Exkretion von PTH unterdrückt (s. Kap. 2.6.2.).
- OP** = Operation.
- OR** = Odds ratio.
- P** = Phosphor.
- p 75** = Niederaffiner NGF-Rezeptor
- PA** = Phosphatidsäure; ein Spaltprodukt der Phospholipide der Zellmembran.
- PAP** = Phosphatidsäure-Phosphatase, die in der intrazellulären Signalübertragung PA in DAG umformt.
- PASI** = 'Psoriasis Area Severity Index' (s. Kap. 4.4.1.1.).
- PBMC** = 'Peripheral blood monocyteal cells'; Monocyten des peripheren Blutes (im Unterschied zu solchen aus dem Knochenmark).
- PCNA** = 'Proliferating cell nuclear antigen'; Dieses Antigen bindet an den Kern proliferierender Zellen und lässt durch die Messung seiner Bindungsaktivität die Beurteilung der Proliferation eines Gewebes zu (s. Kap. 4.4.1.2.).
- PGE<sub>2</sub>** = Prostaglandin E<sub>2</sub> (s. Kap. 3.2.4.).
- P<sub>i</sub>** = Intrazelluläre Phosphatkonzentration.
- PIGD** = 'Postural instability and gait difficulty' (s. Kap. 7.1.2.1.).
- PIP<sub>2</sub>** = Phosphatidylinositolbiphosphat, ein second messenger der intrazellulären Signalübertragung.

- PK** = Protein Kinase; Proteinkinasen phosphorylieren Proteine und starten oder beenden so deren enzymatische Aktivität. Sie sind ein wichtiger Bestandteil der intrazellulären Signalübertragungswege. Die verschiedenen PK's befinden sich in verschiedenen Bereichen des Zellstoffwechsels.
- PKC** = Protein Kinase C.
- PL** = Phospholipid der Zellmembranen.
- PLC, PLD** = Phospholipase-C, Phospholipase-D; Enzyme, die an der Signalkaskade der 'second messenger' beteiligt sind. Sie spalten Phosphatide, wobei die verschiedenen Phospholipasen (A, B, C, D) an verschiedenen Stellen des Phosphatidgerüsts angreifen. Diese Phospholipasen sind je nach Wirkungsbereichen weiter unterteilt, z.B. PLC- $\gamma$ 1 (s. Kap. 2.3. und Kap. 4.).
- PO<sub>4</sub>** = Phosphat.
- PPMS** = Primär progressive MS (s. Kap. 3.3.1.1.).
- PräD<sub>3</sub> = PreD<sub>3</sub>** = Previtamin D<sub>3</sub> (s. Kap. 2.1.).
- PRSS** = Progressive systemische Sclerodermie (s. Kap. 3.3.6.)
- PSA** = Prostata-spezifisches Antigen (s. Kap. 5.1.).
- PTH** = Parathormon oder Parathyrin (s. Kap. 2.2.).
- PTHrP** = 'Parathyroid Hormone-related Peptide'.
- RA** = Rheumatoide Arthritis (s. Kap. 3.3.3.)
- RAGE** = 'Receptor of advanced glycation end products' (siehe Kap. 5.2.2.).
- RAS** = Renin-Angiotensin-System.
- RBF** = 'Renal blood flow'.
- RNA** = Ribonucleinsäure.
- RNAP** = RNA-Polymerase (siehe Kap. 2.3.).
- RRMS** = 'Relapsing-remitting' MS (s. Kap. 3.3.1.1.).
- RXR $\alpha$**  = Retinoid X Rezeptor  $\alpha$  (s. Kap. 2.3.).
- s.** = Siehe.
- SCC** = 'Squamous cell carcinoma'; Plattenepithelkarzinom (s. Kap. 5.5.).
- SCID** = Kombiniert immundefiziente Nacktmaus; ein Tiermodell zur Erprobung pharmakologischer Wirkungen auf xenotransplantierte Tumore humanen Ursprungs. Aufgrund der Immundefizienz treten hier keine Abstoßungsreaktionen gegen die Xenotransplantate auf.
- SIH** = Somatostatin (s. Kap. 3.3.2.1.).
- SLE** = Systemischer Lupus erythematoses (s. Kap. 3.3.4.1.).
- s.o.** = Siehe oben.
- SOD** = Superoxid-Dismutase; s. Superoxid.
- SPF** = Spezifisch pathogenfrei.
- SPMS** = Sekundär progressive MS (s. Kap. 3.3.1.1.).
- SRC** = 'Steroid receptor coactivator'; Familie von Koaktivatoren (vgl. DRIP, s. Kap. 2.3.).
- s.u.** = Siehe unten.
- Superoxid** = Superoxid-Radikal = Superoxid-Anion-Radikal; Formel:  $\cdot\text{O}_2^-$ . Es handelt sich um ein aggressives Zwischenprodukt auf dem Weg der Bildung von H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> z.B. in aktivierten Macrophagen (s. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>).
- Tab.** = Tabelle.
- TB** = Tuberkulose.
- TCR** = 'T-cell-receptor' (s. Kap. 3.1.2.2.).
- TDEC** = 'Tumor-derived endothelial cells'; aus Tumorgewebe gewonnene Endothelzellen.
- TFIIB** = Transkriptionsfaktor II B (s. Kap. 2.3.).
- TFIID** = Transkriptionsfaktor II D (s. Kap. 2.3.).
- TG = TGase** = Transglutaminase, ein Differenzierungsmarker der Haut (s. Kap. 4.1.1.).

**TGF** = 'Transforming growth factor'; diese Wachstumsfaktoren sind griechisch nummeriert, z.B. TGF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ .

**TH** = Tyrosin-Hydroxylase.

**T<sub>H</sub> = Th** = T-Helferzelle; es werden T<sub>H1</sub>, T<sub>H2</sub> und T<sub>R</sub> als Subspezies unterschieden (s. Kap. 3.1.2.2.).

**TIMP** = 'Tissue inhibitors of metalloproteinases'.

**TLR** = 'Toll-like receptor'.

**TN-C** = Tenascin-C.

**TNF** = Tumor Nekrose Faktor; man unterscheidet bei dem proinflammatorischen Cytokin Untergruppen wie TNF- $\alpha$  (s. Kap. 3.1.1.2.) und TNF- $\beta$  (s. Kap. 3.1.2.2.).

**TNM-Klassifikation** = Allgemein angewandte Klassifizierung eines Tumors anhand der Tumorgröße (T), dem Fehlen oder Vorhandensein von (juxta-)regionären Lymphknotenmetastasen (Nodus, N) und dem Fehlen oder Vorhandensein von Fernmetastasen (Metastase, M).

**T<sub>R</sub>** = Regulatorische T-Zelle (s. Kap. 3.1.2.2.).

**TRAMP-Modell** = 'Transgenic adenocarcinoma of mouse prostate'- Modell; ein Versuchstiermodell für Prostatakarzinome (s. Kap. 5.1.2.3.).

**u.a.** = Unter anderem.

**UL** = 'Tolerable upper intake level'; eine Menge, die bei der täglichen Aufnahme einer Substanz nicht überschritten werden soll, um negative Auswirkungen zu vermeiden.

**UPDRS** = Allgemeine Bewertungsskala für die Parkinson'sche Krankheit (s. Kap. 7.1.2.1.)

**UV** = Ultra-violett; Frequenzbereich des Lichtes, der in die Abschnitte UV-A (Wellenlänge 315-400 nm), UV-B (Wellenlänge 280-315 nm) und UV-C (Wellenlänge 100-280 nm) unterteilt wird.

**v.a.** = Vor allem.

**VD** = Vitamin D; hier ist nicht der aktive Metabolit Calcitriol, sondern seine Vorstufe Cholecalciferol (oder 25-Hydroxycholecalciferol) gemeint.

**VDR** = Vitamin D Rezeptor (s. Kap. 2.3.).

**VDRE** = 'Vitamin D response element' (s. Kap. 2.3.).

**VDR -/- oder VDRKO Maus** = Mäuse, bei denen durch gezielte Gendeletion ein Ausfall des VDR-Gens erzeugt wird. VDR wird nicht exprimiert und somit kann Calcitriol seine VDR-vermittelten genomischen Wirkungen nicht entfalten.

**VEGF** = 'Vascular endothelial growth factor' (s. Kap. 6.2.2.).

**WT** = Wildtyp; Genetisch unveränderte Variante einer Versuchstierart.

**z.B.** = Zum Beispiel.

**z.T.** = Zum Teil.

**ZNS** = Zentralnervensystem.



# 1. Einleitung und Aufgabenstellung

Das 'klassische' Wirkgebiet von Vitamin D (VD) – die Regulation der Calciumhomöostase und des Knochenstoffwechsels – ist seit der Identifizierung und Charakterisierung des Vitamins, die 1923 durch Goldblatt und Soames erfolgte<sup>1</sup>, Gegenstand umfangreicher und detaillierter Untersuchungen. Für dieses Bild der Funktionen von VD legten schon die ersten Beschreibungen von Rachitis, die im 17. Jahrhundert entstanden, den Grundstein.

Im Lauf der vergangenen 80 Jahre hat dieses 'klassische' Bild des Vitamins in der Wissenschaft einen vielschichtigen Wandel erfahren: VD steht nach aktuellen Kenntnissen zwischen den fettlöslichen Vitaminen und den Steroidhormonen und übt neben seinen altbekannten, knochenrelevanten Wirkungen zahlreiche weitere wichtige Funktionen in etlichen Organen, Funktionssystemen und Zelltypen des Körpers aus. Diese 'alternativen' Effekte des 'D-Hormons' sind thematisch unabhängig von der Regulation des Calcium( $\text{Ca}^{2+}$ )-Haushalts im Gesamtorganismus; die Signalübertragung schließt jedoch häufig eine Veränderung der intrazellulären  $\text{Ca}^{2+}$ -Konzentration ein (s. Kap. 2.3.).

Der Wissenschaftszweig, der den 'alternativen' Aufgabengebieten von VD zugeordnet ist, nahm seinen Anfang in den 60er und 70er Jahren mit ersten Indizien und Erkenntnissen zur Existenz weiterer Wirkgebiete des Vitamins und wächst bis heute stark: selbst das Wissen über Grundlagen ist hier noch lückenhaft. Einen ersten Hinweis auf diese Aufgabengebiete von Calcitriol lieferte die Suche nach den Wirkmechanismen von VD und seinen Metaboliten: sie führte zur Entdeckung des Vitamin D Rezeptors (VDR)<sup>2</sup>. Dieser aber wurde nicht nur in den vermuteten Erfolgsorganen (Knochen, Darm und Niere) und an den erwarteten Orten der Metabolisierung nachgewiesen. Seine Existenz in vielen anderen Zelltypen und Organen legte die Vermutung nahe, dass Calcitriol auch dort Wirkungen vermittelt<sup>3</sup>. In den darauf folgenden Jahrzehnten wurde das Bild der vielfältigen Funktionen von VD durch die aus der Molekularbiologie und der Sequenzierung des Genoms gewonnenen Erkenntnisse konkreter und zusammenhängender.

Zu diesen neuen Einsichten in die Wirkungsbreite von VD passen zahlreiche, über einen langen Zeitraum getätigte epidemiologische Beobachtungen. Diese beschreiben z.B. Zusammenhänge zwischen der Häufigkeit mancher Krankheitsbilder und der örtlichen

1 Windaus et al., 1932

2 Brumbaugh & Haussler, 1975; Kream et al., 1976

3 DeLuca, 1992

Sonneneinstrahlung, bzw. bestimmten Genvariationen in der Bevölkerung<sup>4</sup>.

Schon früh wurde bei der Arbeit auf dem Gebiet der 'alternativen' Wirkungen von VD klar, dass Calcitriol viele Zellarten zur Differenzierung anregt und in ihrer Proliferation hemmt: in vitro stellten Promyelozyten unter dem Einfluss von Calcitriol die Proliferation ein und differenzierten sich zu Monozyten<sup>5</sup>. Später beobachtete man bei einigen Tumorzelllinien eine gleichartige Reaktion auf aktives VD<sup>6</sup>, was erahnen ließ, wie bedeutsam Calcitriol bzw. seine Analoga in der Tumorthherapie sein könnten. Dies führte zu ausführlichen Untersuchungen über die Wirkungen von VD auf Tumorzelllinien und -gewebe.

Neben den stetig wachsenden Detailkenntnissen über die Reaktionen, die in den 'klassischen' Wirkgebieten (s. Kap. 2.2.) ablaufen, finden sich auch immer neue Einsichten in die Rolle von Calcitriol in anderen Bereichen. Über den derzeitigen Kenntnisstand in diesen 'alternativen' Wirkungsbereichen soll die vorliegende Literaturarbeit einen Überblick geben. Aufgrund der großen Zahl dieser Gebiete und der Vielzahl von Veröffentlichungen muß das Thema aber eingegrenzt werden, um ihren Rahmen überschaubar zu halten.

Die generelle und v.a. die entwicklungssteuernde Bedeutung von Calcitriol in der Schwangerschaft, der Embryonal- wie der Fetalperiode (und z.T. dem weiteren Wachstum) ist ein eigständiger, aus dieser Arbeit ausgegliederter Bereich. Lediglich die Rolle von VD in der Kontrolle der (vor- und nachgeburtlichen) Entwicklung und des Wachstums der Organe, die im Rahmen der Arbeit behandelt werden (ZNS, Haut, Prostata und Mamma) wird überblicksweise behandelt, da dies für das Verständnis der Wirkungen von VD und seiner synthetischen Analoga beim therapeutischen Einsatz am erkrankten Organ und seiner Rolle in der Krankheitsentstehung notwendig ist.

Die Rolle von Calcitriol im Rahmen von Nierenerkrankungen und Hyperparathyreoidismus ist eng mit der hormonellen Regulation der  $\text{Ca}^{2+}$ -Homöostase im Blut und dem Knochenstoffwechsel (den 'klassischen' Wirkungsbereichen von VD) verbunden; daher liegt sie nicht im Themenbereich dieser Arbeit.

Im Zentrum der Literatursichtung soll die Bedeutung von Calcitriol im Immunsystem, der Haut, im Tumorgewebe und bei der Tumorentstehung, bei der Blutdruckregulation und im Zentralnervensystem (ZNS) stehen. Auch die diesbezüglich relevanten Erkrankungen werden behandelt. Randgebiete, wie die Funktion von VD in der (glatten, gestreiften und Herz-) Muskulatur und dem Fettgewebe, bzw. dem zugehörigen Stoffwechsel finden nur eine kurze Erwähnung.

---

4 Acheson, et al., 1960; Sowers et al., 1988; Rostand, 1997; Fukazawa et al., 1999

5 Abe et al., 1981; Tanaka et al., 1982

6 van Leeuwen & Pols, 1997

## 2. Vitamin D: Grundlagen

### 2.1. Metabolismus

VD wird (zusammen mit den Vitaminen A, E und K) zu den fettlöslichen Vitaminen gezählt, zeigt aber aufgrund vieler neuer Erkenntnisse über seinen Ursprung, seine Synthese sowie seine Funktionen auch eine Verwandtschaft mit den Steroidhormonen. Wie alle Vertreter dieser Hormone (die wichtigsten sind Progesteron, Östradiol, Testosteron, Aldosteron und Cortisol) wird auch die aktive Form von VD (Calcitriol oder  $1\alpha, 25$ -Dihydroxycholecalciferol) endogen aus Cholesterol synthetisiert (siehe Abbildungen (s. Abb.) 1a/b].

Die **Synthese** (s. Abb. 1a/b) beginnt in der Leber mit der Dehydrierung des Cholesterols zu 7-Dehydrocholesterol (7-DHC). Diesen ersten Syntheseschritt führt eine Dehydrogenase durch; sie ist das einzige beteiligte Enzym, das nicht (wie die Hydroxylasen) zur Gruppe der Cytochrom P450-Enzyme gehört. 7-DHC bindet an das  $\alpha$ -Globulin Vitamin D-bindendes Protein (DBP) und wird über den Blutkreislauf in die Haut transportiert. Dort entsteht unter ultravioletter (UV) Einstrahlung<sup>7</sup> (v.a. UV-B mit 290-315 nm Wellenlänge) Prä-Vitamin D<sub>3</sub> und unmittelbar darauf durch temperaturabhängige, aber spontan erfolgende Isomerisierung das Seco-Steroid Cholecalciferol. Pre-Vitamin D<sub>3</sub> und Cholecalciferol können unter weiterer Sonneneinstrahlung in biologisch inaktive Photoprodukte umgewandelt werden<sup>8</sup>.

Wieder an das gleiche Transportprotein gebunden, kehrt das Molekül zur Leber zurück, wo es durch die Vitamin D-25-Hydroxylase (25-OHase oder CYP27) zu 25-Hydroxycholecalciferol (25(OH)D<sub>3</sub>) hydroxyliert wird. In gleicher Weise wird das aus der Nahrung aufgenommene Cholecalciferol zur Leber transportiert und dort hydroxyliert. Die Zwischenstufe (25(OH)D<sub>3</sub>) ist weniger wirksam als das aktive VD und beeinflusst v.a. die Osteoblastentätigkeit (Osteoidverkalkung). Nach dem Wiedereintritt in die Zirkulation erfolgt schließlich in der Niere durch die 25-Hydroxyvitamin D<sub>3</sub>-1 $\alpha$ -Hydroxylase (1 $\alpha$ -OHase oder CYP27B1) die Hydroxylierung zu  $1\alpha, 25$ -Dihydroxycholecalciferol ( $1\alpha, 25$ (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, Calcitriol oder aktives VD), dem eigentlich wirksamen Metaboliten. Dieser letzte Syntheseschritt ist im Gegensatz zur Bildung von 25-Hydroxycholecalciferol straff reguliert, weswegen auch die Serumkonzentration von Calcitriol unter exakter Kontrolle steht und bei ausreichender Versorgung kaum schwankt.

7 Kimlin, 2006 beleuchtet die vielfältigen Wirkungen der verschiedenen UV-Strahlungsarten auf die Haut und die VD-Produktion.

8 Holick, 2005

Stimuliert wird dieser letzte Syntheseschritt v.a. durch erhöhte Parathormon- (PTH), Prolaktin- oder einseitig erhöhte Phosphatkonzentration. Auch eine Verringerung der  $\text{Ca}^{2+}$  – Konzentration im Blut wirkt stimulierend. Eine Hemmung an dieser Stelle erfolgt v.a. bei gleichmäßig erhöhter Calcium- und Phosphatkonzentration, hoher Calcitriol- oder verringerter PTH-Konzentration und führt (durch die 24-Hydroxylase, s.u.) zur Hydroxylierung an Position 24 zu 24,25-Dihydroxycholecalciferol ( $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ), das wohl nicht oder nur schwach wirksam ist und in seinen Wirkungen noch nicht genauer untersucht wurde.

Neben der Niere verfügen auch noch andere Organe oder Wirksysteme<sup>9</sup> über die  $1\alpha$ -Hydroxylase, was ihnen ermöglicht, lediglich abhängig vom Serumspiegel von 25-Hydroxyvitamin  $\text{D}_3$  (der von der Aufnahme über die Nahrung und der UV-Exposition abhängt) aktives Vitamin D herzustellen. So verfügen sie über eine Autoregulation des Calcitriolspiegels: Calcitriol hat dort autocrine und/oder paracrine Aufgaben<sup>10</sup> und dient z.B. zur Regulation des Zellwachstums<sup>11</sup>. Dabei ist bewiesen, dass es an diesen Orten nur für den lokalen Eigenbedarf hergestellt wird; das zirkulierende, endokrin wirkende aktive VD wird (ausgenommen Sondersituationen wie spezielle Erkrankungen) nur in der Niere produziert<sup>12</sup>.

Der **Abbau** von  $25(\text{OH})\text{D}_3$  und  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  erfolgt (ebenso wie die Bildung des  $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  aus  $25(\text{OH})\text{D}_3$ ) über die 25-Hydroxyvitamin  $\text{D}_3$ -24R-Hydroxylase (24-OHase oder CYP24), ein von Calcitriol induziertes Enzym. Dieser Vorgang kontrolliert das Zirkulationsniveau des aktiven VD<sup>13</sup> und führt letztlich zum Hauptausscheidungsprodukt, der calcitroischen Säure<sup>14</sup>.

Neben dem tierischen Cholecalciferol (Vitamin  $\text{D}_3$ ) ist auch das in Pflanzen und Pilzen gebildete Ergosterol zu erwähnen. Unter UV-Einstrahlung wird es in der Haut (oder in welkenden Pflanzen, z.B. bei der Entstehung von Heu) in Ergocalciferol (Vitamin  $\text{D}_2$ , s. Abb. 5b) umgewandelt. Zur aktiven Form  $1\alpha,25$ -Dihydroxyergocalciferol durchläuft es auch ansonsten die gleichen Syntheseschritte wie Calcitriol und bindet an die gleichen Rezeptoren.

9 Diese werden im Laufe der Arbeit an den jeweiligen Stellen genannt und beschrieben.

10 Schwartz, 2005

11 Holick, 2005

12 Welsh, 2004

13 Brown et al., 1999

14 Esvelt & DeLuca, 1981

## 2.2. Wirkungen im Calciumstoffwechsel

Die klassischen Wirkungen von Calcitriol liegen im Bereich der Regulation des Calcium- und Phosphathaushaltes und -Stoffwechsels im Körper (siehe Abbildung 1a). Die Steuerung erfolgt im Zusammenspiel mit den Peptidhormonen Parathyrin (PTH) aus der Nebenschilddrüse [glandula (gl.) Parathyreoidea] und Calcitonin aus den C – Zellen der Schilddrüse (gl. Thyreoidea) und entsprechenden Zellen der Nebenschilddrüse.

Die drei klassischen Erfolgsorgane des Calcitriol sind Verdauungstrakt, Niere und Knochen. In der Dünndarmmucosa induziert es eine vermehrte Bildung des calciumbindenden Proteins (Calcium-Transportprotein-1) und einer Adenosin-Triphosphat-Phosphatase (ATP – ase), die gemeinsam für verstärkte Aufnahme von Calcium und Phosphat aus der Ingesta in die Blutbahn sorgen. In der Niere (im distalen Tubulus des Nephrons) fördert Calcitriol wie auch PTH<sup>15</sup> die Reabsorption von Calcium- und Phosphationen aus dem Primärharn. Das steigert die Konzentration von Ca<sup>2+</sup> und Phosphat im Plasma bis zur Übersättigung, welche zur Unterstützung der Mineralisation des Skelettes nötig ist und hypocalcämische Krämpfe verhindert. Sehr komplex ist die Wirkung von Calcitriol auf den Knochen: hier wird v.a. die Mineralisation des Skelettes verstärkt, besonders in neu gebildeten und noch unmineralisierten Arealen. Doch erzeugt es neben der Einlagerung von Calcium und Phosphat aus der Blutbahn auch eine Verschiebung derselben aus stärker mineralisiertem Nachbarknochengewebe und somit eine lokale Demineralisation. Also verstärkt Calcitriol die Calciumaufnahme, -reabsorption und -einlagerung; es steigert den Blutcalciumspiegel aber nur mäßig, da es durch die verstärkte Knochenmineralisation dem Blut auch wieder viel Calcium entzieht.

Im Gegensatz dazu hebt PTH die Calciumkonzentration im Blut durch Demineralisierung des Skelettes und erhöhte Reabsorption auf der gesamten Länge des Nephrons deutlich. Hierin ist Calcitonin sein Antagonist und senkt den Blutcalciumspiegel rasch und kurzzeitig durch verminderte Reabsorption in der Niere und vermehrte Einlagerung in die Knochen. Der Phosphathaushalt ist im Vergleich hierzu weniger strikt geregelt und lediglich der Ca<sup>2+</sup> – Kontrolle angegliedert.

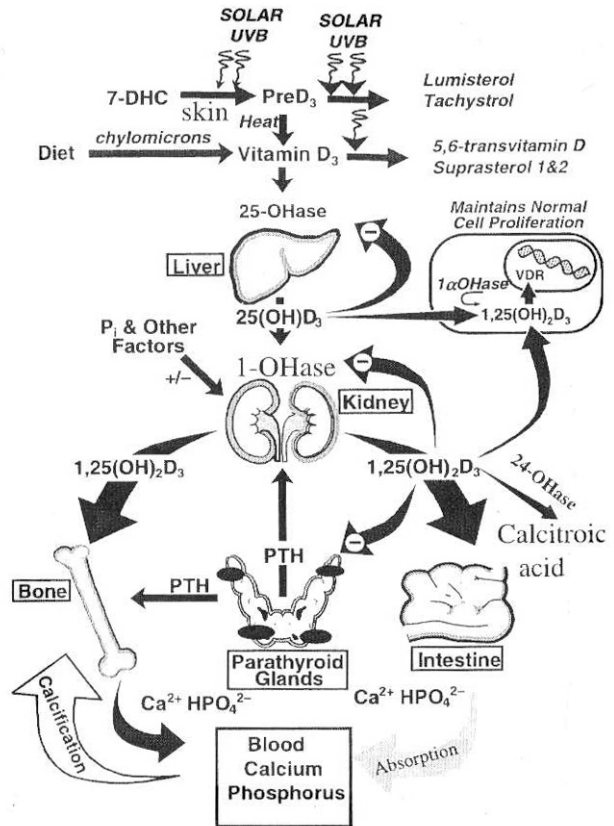
**Abbildung 1a**

Produktion von Vitamin D in der Haut und sein weiterer Metabolismus. Auch die Regulation der Calcium-Homöostase und des Zellwachstums sind dargestellt.

**Abkürzungen:**

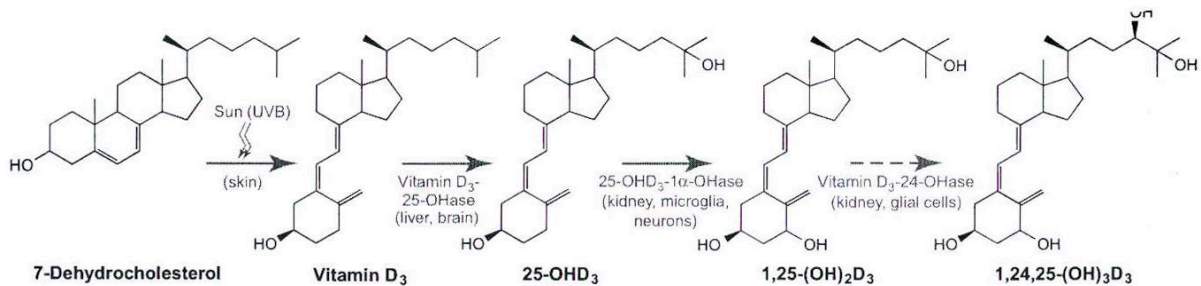
- 7-Dehydrocholesterol = 7-DHC;
- PreD<sub>3</sub> = Previtamin D<sub>3</sub>;
- 25(OH)D<sub>3</sub> = 25-Hydroxyvitamin D<sub>3</sub>;
- 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> = Calcitriol;
- VDR = Vitamin D Rezeptor;
- PTH = Parathormon;
- P<sub>i</sub> = intrazelluläre Phosphatkonzentration;

**Nach:** Holick, 2005



**Abbildung 1b**

Vitamin D Metabolismus, ausgehend von 7-DHC, als Veränderungen an der chemischen Struktur dargestellt.



**Nach:** Garcion et al., 2002

## 2.3. Signalübertragungswege

Die weite Verbreitung des Vitamin D Rezeptors (VDR) in den verschiedenen Geweben des Körpers<sup>16</sup> und auch die stetig wachsende Zahl der bekannten Stellen im Genom, die einen Angriffspunkt (vitamin D response element, VDRE) für den Komplex aus Calcitriol und VDR darstellen<sup>17</sup>, weisen deutlich auf die vielfältigen Funktionen und die weitreichende Bedeutung des Calcitriol – Wirksystems im Körper hin<sup>18</sup>.

Diese Vielfalt zeigt sich auch darin, dass Calcitriol über verschiedene Signalübertragungswege in den Zellstoffwechsel eingreifen kann<sup>19</sup>. Im klassischen Reaktionsweg (s. Abb. 2) durchtritt das lipophile Vitamin die Zellmembran und vereinigt sich im Zytoplasma mit dem VDR, einem Kernrezeptor. Dieser vollzieht daraufhin eine Konformationsänderung und bildet einen Heterodimer mit dem Retinoid X Rezeptor  $\alpha$  (RXR $\alpha$ ). Der Heterodimer zieht verschiedene Kernrezeptor-Koaktivatorproteine hinzu, zu denen neben einigen Mitgliedern der Familie der Steroidrezeptor-Koaktivatoren ('steroid receptor coactivator', SRC) auch ein mehrteiliger Koaktivatorkomplex, die 'D receptor interacting proteins' (DRIP), gehört. Anstelle der DRIP können (seltener) auch weitere Mitglieder der SRC-Koaktivatorfamilie anbinden, was das Muster der angesteuerten Gene im Vergleich zur Bindung der DRIP verändert. Der Gesamtkomplex wandert anschließend zum Zellkern<sup>20</sup>, wo er an bestimmte Nucleotidsequenzen der Promotorregion verschiedener Gene bindet und so deren Transkriptionsfrequenz über die Aktivität der RNA-Polymerase II<sup>21</sup> positiv (enhancer – Funktion) oder negativ (suppressor – Funktion) beeinflussen kann.

Interessanter Weise bindet dieser (RXR $\alpha$ -)VD-VDR Komplex nicht nur an eine bestimmte Nucleotidsequenz (das 'klassische' VDRE), sondern zusätzlich an eine Vielzahl von Stellen im Genom. Diese haben unterschiedliche Nucleotidsequenzen, die mit verschiedenen Stellen des (RXR $\alpha$ -)VD-VDR Komplexes interagieren und in variabler Entfernung zum mitregulierten Gen liegen. Diese Vielfalt der Zielsequenzen im Genom und ihrer Position in Bezug zum Zielgen erschwert die Identifizierung der von VD (mit-)kontrollierten Gene.

Verschiedene Varianten des VDR-Genes sind bekannt, und bei einer wurde ihre Relevanz für das Ausmaß der erzeugten Transkriptionsaktivität bewiesen: die polymorphe Fok-I-Stelle hat in ihrer kürzeren Form mit 424 Aminosäuren (As) eine höhere Transaktivierungsfähigkeit

16 Li, 2003; Nagpal et al., 2005

17 Seifert et al., 2004; genauere Beschreibung dieses Komplexes s.u.

18 Li, 2003

19 Tornquist & Tashjian, 1989; Fleet, 1999; Christakos et al., 'New Insights into...', 2003

20 Dies stellten Stumpf et al., 1979 und Stumpf et al., 1981 erstmals durch radioaktiv markiertes Calcitriol fest; auch die Ansammlung von Calcitriol in anderen als den erwarteten, 'klassischen' Zielgeweben zeigte sich in diesen Arbeiten.

21 Carlberg & Polly, 1998

als die lange Form mit 427 As<sup>22</sup>. Der VDR-Polymorphismus beeinflusst also die Wirksamkeit von Calcitriol und dadurch auch die Anfälligkeit der Träger bestimmter Genvarianten für bestimmte Erkrankungen, was in den einzelnen Kapiteln Erwähnung findet. Eine Bindung von Retinoid X an den RXR-Teil des dimerischen Rezeptors hat einen anderen, oft dem von Calcitriol entgegengesetzten Effekt. So kann die Steuerung des Proteinmusters der Zelle, ihre Enzym- und ihre Stoffwechselaktivität sehr variabel beeinflusst werden<sup>23</sup>.

Ein weiterer viel schneller arbeitender Reaktionsweg beschreibt die Bindung von Calcitriol an Membranrezeptoren, über welche Calciumkanäle aktiviert werden. Durch diese Kanäle strömt Calcium in die Zelle ein, was  $[Ca_i^{2+}]$  erhöht, dadurch verschiedene Enzyme in ihrer Funktion beeinflusst und (über 'Calcium response elements' – CaRE - im Genom) die Transkriptionsfrequenz verschiedener Gene mitreguliert<sup>24</sup>.

Die Signalübertragung kann auch auf einem dritten Weg erfolgen: Calcitriol durchtritt die Zellmembran und induziert direkt und ohne Beteiligung des VDR verschiedene Phospholipasen (z.B. PLC, PLD-1)<sup>25</sup>. Dieser Mechanismus steigert die Konzentration intrazellulärer Botenstoffe ['second messenger', z.B. Inositoltriphosphat (IP<sub>3</sub>) und Diacylglycerol (DAG)] und ist so an der Regulation des Zellstoffwechsels beteiligt.

Marcinkowska<sup>26</sup> bietet einen detaillierten Überblick über die zwei zuletzt beschriebenen, schneller reagierenden Signalübertragungswege von VD.

---

22 Jurutka et al., 2004

23 Für einen genauen Einblick in die molekulare Struktur von Vitamin D, VDR, VDRE und dessen Funktionen siehe Nagpal et al., 2005; DeLuca & Zierold 1998.

24 Norman et al., 1999; Bikle, Oder & Xie, 2004

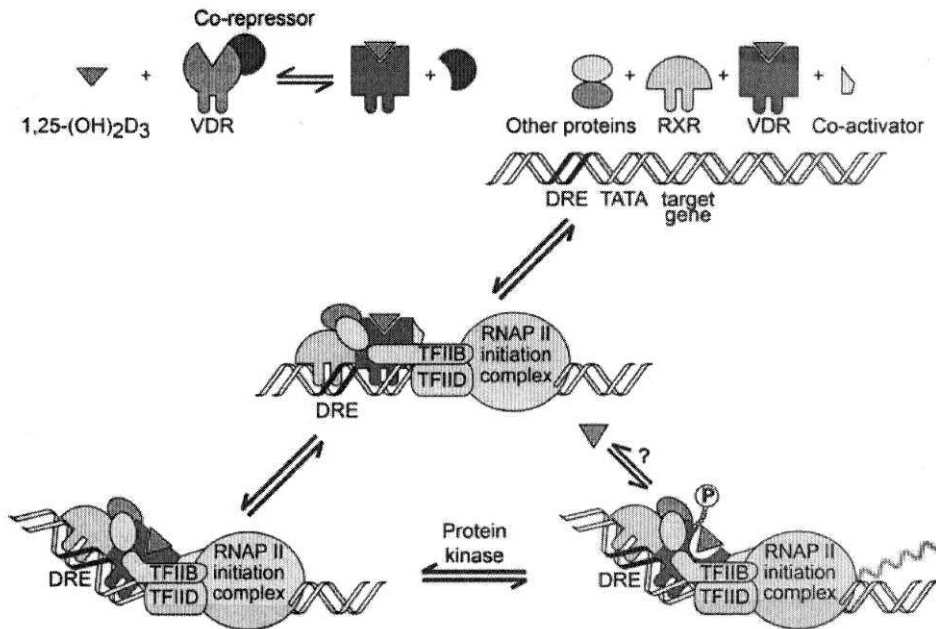
25 Pillai et al., 1995; Bikle & Pillai 1993; Noman et al., 1999

26 Marcinkowska, 2001



**Abbildung 2**

Molekulare Abläufe in der Regulation der Gentranskription durch Calcitriol in Verbindung mit seinem Rezeptor (VDR). Das Ergebnis der Regulation kann sowohl Suppression als auch Aktivierung sein.



**Abkürzungen:**

RXR = Retinoid X Rezeptor; DRE = VDRE = Vitamin D Response Element; TFIIB = Transkriptionsfaktor IIB; TFIID = Transkriptionsfaktor IID; RNAP = RNA Polymerase.

Nach: DeLuca, 2004

## 2.4. Über- und Unterversorgung

Die beste Beurteilungsgrundlage für den Versorgungsgrad mit Vitamin D bietet die Bestimmung des Serumspiegels von 25-Hydroxyvitamin D<sub>3</sub>. Er gibt die aufgenommene und in der Haut produzierte Menge an VD gut wieder, da dieses (im Fettgewebe gespeicherte) Zwischenprodukt die wichtigste Zirkulationsform von VD darstellt, und es in seiner Konzentration nicht so straff geregelt ist wie Calcitriol selbst<sup>27</sup>. Daher kann bei einem normalen Serumspiegel von Calcitriol der 25-Hydroxyvitamin D<sub>3</sub>-Spiegel stark schwanken (ca. 35-100 nmol/l). Auch schöpfen Organe mit eigener Calcitriolproduktion das Substrat für die Bildung von aktivem VD aus diesem Pool, der also den Versorgungszustand der Organe mit 1 $\alpha$ ,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> widerspiegelt. Er liefert v.a. im Hinblick auf die 'alternativen Effekte' von VD wertvolle Informationen über die Vitaminreserven des Körpers.

Dieses Kapitel beschränkt sich auf die Beschreibung der klassischen Symptome der Über- und Unterversorgung mit VD; die genauen Folgen von latenten Mangelzuständen sind sehr komplex und werden im Lauf der Arbeit in den entsprechenden Kapiteln angesprochen.

Eine **Hypovitaminose** des Calcitriol (Serumspiegel von 25(OH)D<sub>3</sub> < 20,0 - 37,5 nmol/l) entsteht durch unzureichende Vitaminaufnahme über die Nahrung, verbunden mit fehlender UV – Exposition der Haut, wodurch die endogene Synthese unmöglich ist. In der Wachstumsphase zeigen sich hier fehlende Ca<sup>2+</sup> – Resorption aus der Ingesta, unzureichende Mineralisation des wachsenden Skelettsystems, verminderte Rückresorption von Phosphat in den Nierentubuli und verringerter Ca<sup>2+</sup>–Austausch zwischen Knochen und Blut. In der Folge entsteht sekundärer Hyperparathyreoidismus, der zur Mobilisation von Calciumphosphat aus den Knochen und vermehrter Phosphatausscheidung über die Nieren führt. Als Krankheitssymptome treten neben der Verringerung des Muskeltonus (z.B. schlaffe Bauchdecke, „Froschbauch“) und Opstipation v.a. charakteristische Veränderungen am Skelettsystem auf: es kommt zu Knochenerweichung (v.a. Schädelknochen) und Formveränderungen der Knochen (hauptsächlich im Bereich der Wachstumszonen). Diese sind erst nach mehreren Monaten diagnostizierbar und stellen das klinische Bild der **Rachitis**<sup>28</sup> dar. Als Beispiele können Auftreibungen der metaphysären Wachstumszonen und becherförmige Erweiterungen der distalen Enden der Röhrenknochen, sowie der typische „Caput Quadratum“ genannt werden.

Beim Adulten verursacht der Vitamin D Mangel die gleichen systemischen Reaktionen wie in der Wachstumsphase; die hervorgerufene Erkrankung wird aber **Osteomalazie** genannt

---

27 Holick, 2006

28 Greer, 2003

und erzeugt am Skelettsystem wegen des beendeten Wachstums ein anderes Bild: neben der erhöhten Weichheit der Knochen (s.o.) ist eine Verbiegungstendenz der Knochenachsen zu beobachten, die aus einer sekundären Ossifikationsstörung hervorgeht; auch Ermüdungsfrakturen häufen sich.

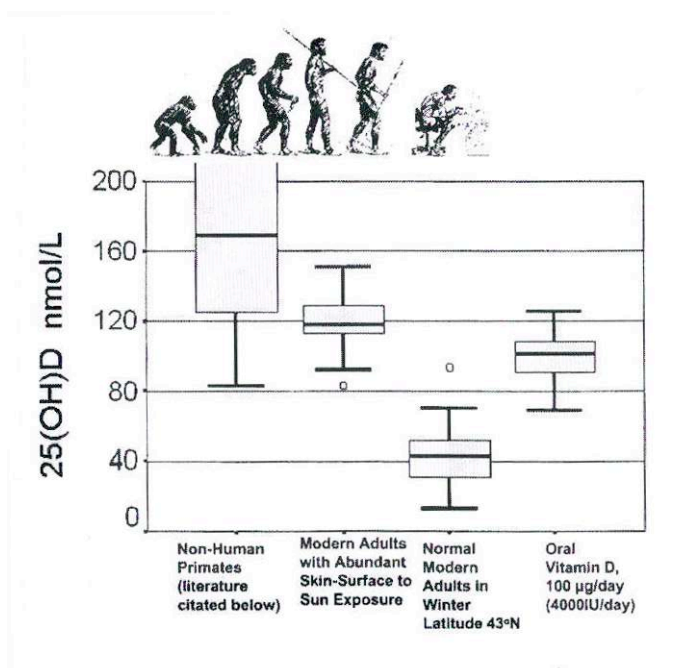
Bei einer Überversorgung mit Vitamin D (**Hypervitaminose**) entsteht in allen Altersgruppen das Krankheitsbild der **Calcinose**, das sich unter Hypercalcämie durch Kalkeinlagerungen in Haut, Sehnen und anderen weichen Körpergeweben und Organen, sowie durch stark erhöhte Knochendichte auszeichnet. Im Tierreich tritt dieses Krankheitsbild klassischerweise auf Voralpen- und Alpenweiden mit starkem Goldhaferbewuchs (s. Kap. 2.6.2.) als enzootische Calcinose (der Rinder) auf. Diese Krankheit kann beim Menschen und bei Tieren auch durch die übermäßige Aufnahme von stark Vitamin D haltigen Nahrungs- oder Futtermitteln wie Fischöl und Leber oder durch die übertriebene Supplementierung mit VD entstehen.

Eine Hypervitaminose kann trotz der exakten Regulation des Calcitriolspiegels folgendermaßen entstehen: die letzte Hydroxylierung von 25(OH)D zu Calcitriol steigert zwar die Bindungsspezifität und Aktivierungsfähigkeit des Moleküls für den VDR stark, aber auch 25(OH)D besitzt eine gewisse (wenn auch deutlich geringere) Bindungsaktivität. 25(OH)D ist im Gegensatz zu Calcitriol in der Höhe seines Serumspiegels nicht reguliert, weswegen es in sehr großen Mengen vorliegen kann. Diese hohe Konzentration von 25(OH)D führt zu so häufigen Aktivierungen der VDR'S in den Zielgeweben, dass das Bild der Hypervitaminose auch ohne übermäßige Mengen Calcitriol entstehen kann.

**Abbildung 3**

Zusammenfassung der historischen Aspekte des Plasmaspiegels von 25(OH)D<sub>3</sub> bei nicht-humanen Primaten und modernen Erwachsenen. Deren Wert ist vergleichsweise auch unter der täglichen Gabe von 4000 IU Calcitriol dargestellt. Die Kästen zeigen die mittleren 50% der gewonnenen Daten, die Linie den Mittelwert.

**Nach:** Vieth, 2004



## 2.5. Versorgungslage

Das Problem, wie der VD-Versorgungsgrad zu beurteilen ist, wurde noch nicht zufriedenstellend gelöst; die Referenzangaben für einen 25(OH)D-Serumspiegel, der eine ausreichende Konzentration von Calcitriol für all seine Aufgabenbereiche gewährleistet, schwanken stark (Untergrenze z.B. zwischen 12 und 30ng/ml<sup>29</sup>).

Es gibt zahlreiche Thesen darüber, wie sich die Umstellung der Menschen vom Dasein als Jäger und Sammler in Gebieten mit intensiver Sonneneinstrahlung zum seßhaften Ackerbauern auch in weniger sonnigen Gegenden ausgewirkt hat<sup>30</sup>.

Generell sind nur wenige Nahrungsmittel (v.a. fettreiche Fische und manche Teile des Tierkörpers) reich an Vitamin D, so dass 90-95% des Bedarfes durch eigene Produktion unter Sonneneinstrahlung gedeckt werden müssen<sup>31</sup>. Dabei ist entscheidend, dass einerseits die Möglichkeit der VD-Produktion in der Haut durch die geringe Sonnenexposition stark zurückging, andererseits tierische Nahrungsmittel mehr und mehr durch Getreideprodukte ersetzt wurden. Dadurch ging nicht nur tierische Nahrung als Vitaminquelle verloren, sondern durch die Phytate in Getreiden wird sogar ein Gegenspieler der VD-Wirkungen in beachtlicher Menge aufgenommen<sup>32</sup>. Dieser Zusammenhang zwischen Getreideaufnahme und Vitamin D Mangel<sup>33</sup> stellt nur einen Aspekt der Folgen dieser Nahrungsumstellung dar, denn auch in Kuhmilch wurde ein Albumin entdeckt, das der Molekularstruktur des Vitamin D Rezeptors ähnelt und so Vitamin D binden kann<sup>34</sup>. Ob diese Bindung in der Ingesta allerdings über den enzymatischen Verdauungsvorgang hinaus bestehen bleibt und die Resorption tatsächlich verhindert, erscheint fragwürdig.

Insgesamt steht aber fest, dass sich durch die Veränderungen der menschlichen Lebensumstände die Versorgung mit Vitamin D verschlechterte (s. Abb. 3); dies mag eine der Ursachen für die Zunahme von „genetic- environmental diseases“ sein<sup>35</sup>. Ein Mangel an 25(OH)D<sub>3</sub> scheint bei der Entstehung vieler Autoimmunkrankheiten und Tumore eine begünstigende Rolle zu spielen<sup>36</sup>, weswegen bei in dieser Hinsicht gefährdeten Personen eine regelmäßige Kontrolle des 25(OH)D<sub>3</sub>-Spiegels in besonderem Maße nötig ist.

29 Davies et al., 2006; Hardin et al., 2006; Tau et al., 2006

30 Eaton & Konner, 1985

31 Holick, 2002; Holick, 2004

32 Willis & Fairly, 1972

33 Cordain, 1999; Goldberg, '...Part 1...', 1974

34 Perez- Maceda et al., 1991

35 Cordain, 1999; Eaton & Konner, 1985

36 Siehe hierzu die Kapitel 3.3. (Autoimmunkrankheiten) und 5. (Tumorthherapie) dieser Arbeit.

In vielen Studien<sup>37</sup> zeigte sich eine massive Verbreitung von VD-Mangel in der Bevölkerung verschiedenster Länder (z.T. sind über 80% der getesteten Personen insuffizient, wenn ein Serumspiegel von  $25(\text{OH})\text{D}_3 < 30\text{ng/ml}$  als Grenze gesetzt ist), wobei äquatorferne Regionen (und dort v.a. dunkelhäutige Menschen) aufgrund der geringeren Sonneneinstrahlung gehäuft betroffen sind. Insgesamt ist die Zahl der Defizienten mit leichtem ebenso wie der mit massivem VD-Mangel (Serumspiegel von  $25(\text{OH})\text{D}_3 < 5\text{ng/ml}$ ) im Steigen begriffen. Dies lässt auf ein fehlendes Bewusstsein für das Problem und mangelhafte Information der Bevölkerung schließen, was eine generelle Überwachung des VD-Spiegels in höherem Maße erforderlich machen könnte. Zusätzlich scheint die sorgfältigere und ausreichende Supplementierung von VD (z.T. auch über dessen Zusatz zu alltäglichen Lebensmitteln) notwendig. Der zu niedrige Serumspiegel von  $25(\text{OH})\text{D}_3$  hat seine Ursache neben der geringen VD-Aufnahme auch in der unzureichenden UVB-Exposition der Menschen, was zu fehlender VD-Produktion führt. Neben generell zu geringer Sonnenlichtexposition ist auch die Anwendung von Sonnencreme von Bedeutung: bei dauerhafter Verwendung von LSF 15 ist die VD-Produktion um bis zu 99,5% reduziert<sup>38</sup>. Eine bewusste, kurzfristige (bis 10 Minuten andauernde) Sonnenexposition der Haut z.B. von Gesicht und Armen ohne den Schutz durch Sonnencreme könnte dieses Problem entschärfen ohne das Risiko von Hauttumoren meßbar zu erhöhen.

Eine neue Empfehlung für die nötige tägliche VD-Aufnahme für Kinder und Erwachsene zu erarbeiten und die möglichen Risiken größerer Mengen neu und mengenbezogen zu benennen, wäre ebenfalls erforderlich<sup>39</sup>. Momentan empfohlene Mengen von ca.  $5-10\mu\text{g}$  (entspr. 200-400 IU) pro Tag können den Plasmaspiegel von  $25(\text{OH})\text{D}_3$  nicht auf 15-80ng/ml heben, was zur Zeit als physiologische Konzentration angesehen wird und wozu mindestens 1000 IU/Tag nötig sind<sup>40</sup>. Eine Studie aus Iowa<sup>41</sup> stellte z.B. fest, dass für eine Anhebung des  $25(\text{OH})\text{D}_3$ -Spiegels von 50 auf 80 nmol/l täglich ca. 1700 IU VD zugeführt werden mussten. In einer weiteren Studie aus Argentinien<sup>42</sup> wird während des Winters die zweimalige Gabe von 100.000 IU VD bei Kindern für die Versorgung mit VD als ausreichend und unbedenklich bewertet. Ein Pilotversuch in Canada führte einen Vergleich zwischen der täglichen Aufnahme von 400 und 2000 IU VD bei Säuglingen und Kleinkindern durch. Es zeigte sich, dass die höhere Dosierung akzeptable VD-Konzentrationen im Körper bewirkte,

37 Thomas et al., 1998; Vieth et al., 2003; Davies et al., 2006; Kamen et al., 2006

38 Godar et al., 'Solar UV doses of young...', 2006; Godar et al., 'Solar UV doses of adult...', 2006

39 Greer, 2004; Hathcock et al., 2006 liefern hierzu einen guten Überblick über den aktuellen Kenntnisstand.

40 Hollis & Wagner, 2004

41 Heaney et al., 2003

42 Tau et al., 2006

gut verträglich und sicher war<sup>43</sup>. Ein vergleichbares Ergebnis erbrachte auch ein Versuch mit der täglichen Aufnahme von 2000 IU/d bei Schulkindern. Hier waren zusätzlich keinerlei Veränderungen des Blutspiegels von Calcitriol und  $\text{Ca}^{2+}$  feststellbar<sup>44</sup>.

Nach Sichtung der vorhandenen Daten läßt sich die tolerierbare Obergrenze der täglichen Aufnahme (UL) wohl bei 10.000 IU festlegen; für hypercalcämische Symptome wäre eine Zufuhr von bis zu 76.000 IU/d nötig, was den  $25(\text{OH})\text{D}_3$ -Plasmaspiegel auf mindestens 600 nmol/l (oder 240 ng/ml) steigen lassen müßte<sup>45</sup>. Der 1997 vom Food and Nutrition Board (FNB) ausgegebene und aktuell gültige UL liegt entgegen diesen neueren Erkenntnissen bei 2000 IU.

Interessanter Weise scheint die von Calcitriol verursachte Hypercalcämie nur kurzfristig aufzutreten und die Gefahr der Nebenwirkungen gering, wenn man es intermittierend in hohen Dosen gibt<sup>46</sup>. Dadurch läßt sich auch der z.B. für die Anti-Tumorwirkungen nötige, unphysiologisch hohe Wirkspiegel von Calcitriol recht sicher erreichen.

Generell scheint eine orale Anwendung von Calcitriol der Injektion gegenüber vorteilhaft zu sein, da das Hormon eine kurze Halbwertszeit hat und daher für einen gleichbleibenden Wirkspiegel sehr häufig appliziert werden müßte<sup>47</sup>. Auch die Calciumversorgung der Tiere, bzw. des Patienten ist zu beachten, da sich häufig eine Abhängigkeit der VD-Wirkungen hiervon zeigt<sup>48</sup>.

---

43 Wicklow & Taback, 2006

44 Kimball et al., 2006

45 Hathcock et al., 2006

46 Beer & Myrthue, 2004; Trump et al., 2004

47 DeLuca & Cantorna, 2001

48 DeLuca & Cantorna, 2001

## 2.6. Analoga

### 2.6.1. Grundlagen

Vitamin D Analoga sind Substanzen, die auf der Grundstruktur von Calcitriol [bzw. dessen Kerngerüst aus Kohlenstoff (C) -Atomen] oder Ergocalciferol (oder deren Vorläufermolekülen) aufgebaut sind, und deren Ursprung natürlich oder synthetisch sein kann. Seit einiger Zeit beschäftigt man sich intensiv mit ihrer Entwicklung und der Überprüfung ihrer Wirksamkeit im therapeutischen Einsatz. Analoga müssen einerseits spezifisch und hochaffin an den VDR binden können und durch weitere ebenso spezifische und hochaffine Bindung an VDRE's starke intrazelluläre Wirkungen entfalten. Dadurch versucht man die therapeutischen Effekte von VD auf verschiedene Krankheitsbilder (siehe in den folgenden Kapiteln) zu maximieren. Andererseits sollen sie den Blut-Calciumspiegel möglichst wenig beeinflussen, um ihre toxischen Wirkungen im Vergleich zu Calcitriol zu minimieren.

Calcitriol ist wesentlich toxischer als Cholecalciferol (s. Kap. 2.4.), doch beide Metaboliten von VD sind in ihrer Anwendung aufgrund der bei höher dosierter Aufnahme toxisch-hypercalcämischen Wirkungen (wenn auch in unterschiedlichem Maße) beschränkt. Die toxischen Effekte äußern sich einerseits z.B. in Durchfällen und Gewichtsverlust, andererseits in einem zu hohen Blut-Calciumspiegel (Hypercalcämie), aus dem Hypercalciurie und renale Calcifikation resultieren. Durch die Hypercalcämie und den Einfluß von VD auf den  $\text{Ca}^{2+}$ -Stoffwechsel der Zellen entstehen verschiedene Probleme, v.a. eine verstärkte Einlagerung von Calcium in die Knochen und die Calcifikation verschiedener Gewebe (z.B. Sehnen, Gelenkkapseln, Gefäßwände und andere Bindegewebe) und Organe.

Optimalerweise erzeugen die Analoga starke punktuelle Effekte in ganz speziellen Bereichen (wie der Immunmodulation oder der Suppression von Tumorwachstum in Verbindung mit der Differenzierungsförderung einer oder mehrerer Tumorzellarten) und beeinflussen die anderen Wirkungsbereiche von Calcitriol nur unwesentlich. Manche Analoga haben in bestimmten Bereichen (z.B. im Einsatz gegen Leukämie) eine bis zu einige 1000-fach höhere Aktivität als Calcitriol und erwiesen sich im Tierversuch als weniger calcämisch<sup>49</sup>. Um diese Selektivität zu ermöglichen müssen die Substanzen nach verschiedenen Gesichtspunkten gestaltet werden:

Zunächst müssen sie an die Liganden-Bindungs-Domäne (LBD) der gleichen Enzyme und Rezeptoren wie Calcitriol binden können. Das sind zum einen die Cytochrom P450 Enzyme, die an Auf- und Abbau von Calcitriol in der Leber, der Niere und anderen Geweben mit VD-

---

49 Shiohara et al., 2001; Kumagai et al., 2003; O'Kelly & Koeffler, 2003; Literatur auch bei Luong & Koeffler, 2005.

Metabolismus beteiligt sind (s. Kap. 2.1.). Weiterhin haben das DBP, der klassische Kern-VDR und der Membranrezeptor (s. Kap. 2.3.) eine zentrale Bedeutung. Hierbei ist eine geringere Bindungsaffinität zum DBP oft wünschenswert, da dies die Verfügbarkeit der Substanz und seine Fähigkeit zum Eintritt in den Intrazellulärraum (IZR) erhöht<sup>50</sup>. Manche Analoga (z.B.  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{-3-epi-D}_3$ <sup>51</sup>) zeichnen sich aber gerade durch eine höhere DBP-Bindungsaffinität aus. Der VDR ist ein entscheidender Punkt für die Wirkung der Analoga: sie können seine LBD in verschiedene Richtungen stabilisieren und so eine agonistische (z.B. KH 1060 und die meisten anderen Analoga), antagonistische (wenige Analoga wie z.B. ZK159222) oder nicht-agonistische (also 'neutrale') Wirkung (nur Gemini und einige seiner Derivate) an Genorten auslösen. Auch die Auswahl der angesteuerten Genorte wird durch die Art dieser Bindung mitentschieden<sup>52</sup>. Neben der Bindungsaffinität zu VDR und DBP kann auch eine veränderte RXR $\alpha$ -Dimerisation angestrebt werden, die dann wiederum die Affinität und Selektivität den verschiedenen VDRE's gegenüber modifiziert<sup>53</sup>. Die Beeinflussung der nicht-genomischen Reaktionswege von VD, die z.T. über Membranrezeptoren vermittelt werden, könnten auch ein Ausgangspunkt für die Gestaltung selektiv reagierender VD-Analoga sein, sind aber dafür noch nicht ausreichend genau verstanden.

Die Ausgangsstoffe für die Entwicklung der Analoga versucht man durch verschiedene strukturelle Veränderungen in ihrer Wirk- und Zielgewebsspezifität, Potenz und Stabilität (v.a. auch der Verstoffwechslung gegenüber) den Wirkzielen entsprechend zu modifizieren<sup>54</sup>. Hierzu müssen die für die Funktionen (d.h. für die Bindung an die LBD's und die fortlaufenden Aktivierungen) wesentlichen Charakteristika der Form erkannt und gewahrt werden. Diese sind z.B. die Orientierung und Rigidität der flexiblen C<sup>8</sup> Seitenkette und die Position des A-Ringes in Relation zu den geschlossenen Ringen C und D<sup>55</sup> (s. Abb. 4a). Auch einige nicht-steroidale Modulatoren des VDR (z.B. LY2108491 und LY2109866<sup>56</sup>) wurden im Hinblick auf die Anforderungen der beteiligten LBD's (s.o.) entwickelt. Hierbei reduziert man Calcitriol auf sein 'Rückgrat' aus den fünf Kohlenstoffatomen C<sup>8</sup> - C<sup>20</sup> und resubstituiert auf verschiedene Art (s. Abb. 4b).

Auf dem Gebiet der Entwicklung neuer Analoga lässt die kürzlich dargestellte Kristallstruktur des an seinen natürlichen Liganden gebundenen VDR<sup>57</sup> auf schnelle

50 Luong & Koeffler, 2005

51 Norman et al., 2001

52 Carlberg, 2003

53 Steddon et al., 2001

54 Bouillon et al., 2005 fasst die grundlegenden Veränderungsmöglichkeiten zusammen.

55 Norman et al., 2001

56 Ma et al., 2006

57 Rochel et al., 2000

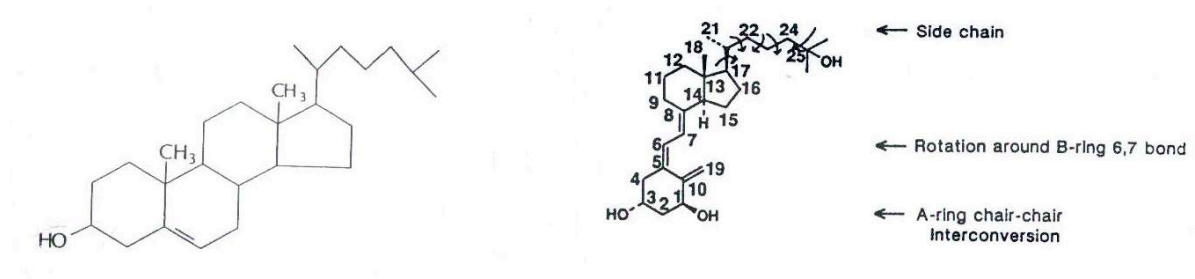


Fortschritte hoffen. Die Ergebnisse der vergleichenden Untersuchungen der Wirksamkeit auf speziellen Gebieten und der Verträglichkeit verschiedener Analoga sind an einem Beispiel in Tabelle (Tab.) 1 aufgeführt. Dort wurde die Proliferationshemmung der HL-60 Leukämie-Zelllinie und die Verträglichkeit bei Mäusen unter dreimal pro Woche erfolgreicher intraperitonealer Injektion untersucht. Die maximal tolerierte Dosis (MTD) wurde durch Gabe steigender Mengen der Analoga bis zum Auftreten von Hypercalcämie oder anderen toxischen Reaktionen ermittelt.

Abschließend ist zu erwähnen, dass die Potenz der Analoga in verschiedenen Wirkungsbereichen massiv differiert, weswegen man sie für jedes weitere Einsatzgebiet erneut bestimmen muß. Angaben über die Wirksamkeit eines Analogs können sich immer nur auf einen bestimmten Effekt beziehen.

**Abbildung 4a**

Strukturformeln von Cholesterol und Calcitriol (mit Nummerierung der Kohlenstoffatome).



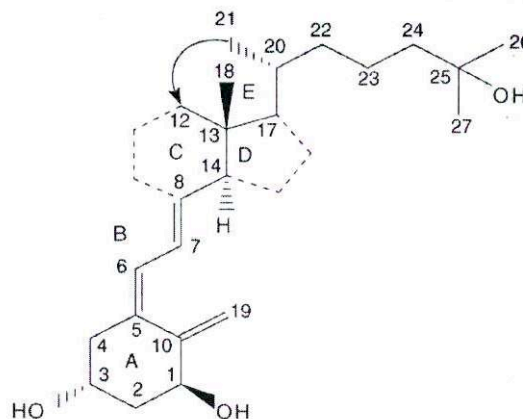
Cholesterol

Calcitriol

**Nach:**Norman et al., 2001

**Abbildung 4b**

Grundprinzip der Herstellung nicht-steroidaler Vitamin D Analoga. Die Ringe, deren Einführung möglich sind (C, D und E), sind gestrichelt dargestellt.



**Nach:** Bouillon et al., 2005

**Tabelle 1**

Wirkung (auf HL-60 Zellen) und (bei Mäusen ermittelte) Verträglichkeit verschiedener Vitamin D Analoga im Vergleich zu VD.

Wirkstoff	ED <sub>50</sub> (x10 <sup>-9</sup> mol/L)	MTD (mg)
1,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> (Calcitriol)	4 – 18	0,0625
1,25(OH) <sub>2</sub> -16-ene-D <sub>3</sub> (Ro 24-2637)	0,015	0,125
1,25(OH) <sub>2</sub> -16-ene-23-yne-D <sub>3</sub>	3	2
1,25(OH) <sub>2</sub> -16-ene-19-nor-D <sub>3</sub>	0,8	0,5
1,25(OH) <sub>2</sub> -16-ene-24-oxo-19-nor-D <sub>3</sub>	0,1	6
1,25(OH) <sub>2</sub> -20-epi-D <sub>3</sub> (MC 1288)	0,006	0,00125
1,25(OH) <sub>2</sub> -20-epi-22-oxa-24,26,27-trishomo-D <sub>3</sub> (KH 1060)	0,001	0,0125
1,25(OH) <sub>2</sub> -diene-24,26,27-trishomo-D <sub>3</sub> (EB 1089)	0,23	0,25
19-Nor-1,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>2</sub> (Paricalcitol)	2,4	0,125

**Abkürzungen:** ED<sub>50</sub> = effektive Dosis, die 50% Wachstumshemmung bewirkt; MTD = maximale tolerierte Dosis bei 3 Injektionen i.p./Woche.

**Nach:** Luong & Koeffler, 2005

## 2.6.2. Einordnung der Analoga in Gruppen

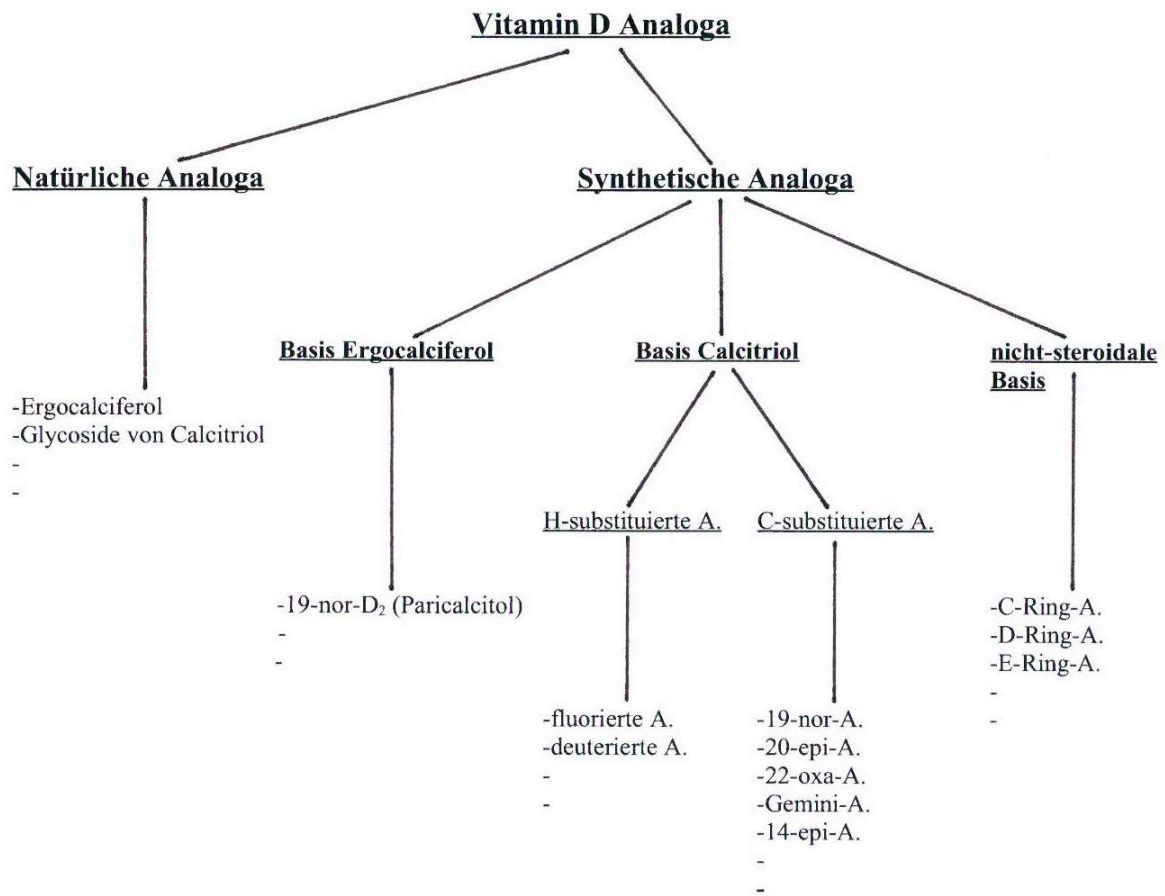
Momentan sind über 2000 synthetische VD-Analoga patentiert, bisher haben aber nur Wenige (z.B. Calcipotriol bei Psoriasis, s. Abb. 5b und Kap. 4.4.1.3. Psoriasis-Therapie mit VDR-Liganden) den Sprung zur klinischen Zulassung geschafft, einige sind auf dem Weg dorthin.

Über die verschiedenen Ausgangsstoffe, die Lokalisation der Strukturveränderungen und ihre Art (z.B. Ersatz einzelner Kohlenstoffatome durch Sauerstoff- oder Stickstoffatome) kann man die Analoga in Gruppen einteilen (Abbildung 5a stellt die vorgeschlagene Strukturierung dar). Da die Strukturveränderungen das Funktionsspektrum der Analoga beeinflussen, kann man diese Gruppen durch verschiedene Wirkschwerpunkte genauer charakterisieren. Aufgrund der großen Zahl der Analoga und ihrer Gruppen kann diese Arbeit nur eine grobe Einteilung vornehmen und die wichtigsten Familien kurz beschreiben<sup>58</sup>. In Abbildung 5b sind einige Beispiele von Strukturformeln aufgeführt.

58 Überblick über dieses umfangreiche Thema bieten Nagpal et al., 2001; Nishii & Okano, 2001; Norman et al., 2001; Stein & Wark, 2003; Bouillon et al., 2005; DeLuca, 2006; Kittaka et al., 2006; Rochel et al., 2006; Schepens et al., 2006.  
Einzelne Aspekte sind bei Fujishima et al., 2006; Itoh & Iijima, 2006; Posner et al., 2006 dargestellt.  
Hanson gibt fortlaufende Informationen über die neue Literatur im Hinblick auf die biologische Aktivität der Analoga: Hanson 2001, 2002, 2003, 2004, 2005, 2006.

**Abbildung 5a**

Vorschlag für die Einteilung der VD-Analoga in Gruppen. Die Auflistung ist unvollständig und nennt nur wichtige Familien.

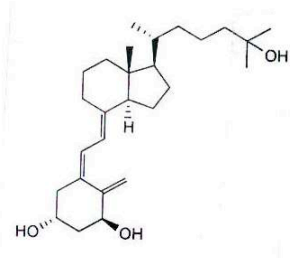


**Abkürzung:** A = Analoga

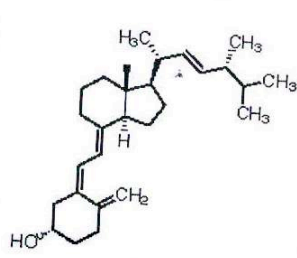
**Abbildung 5b**

Beispiele von Strukturformeln verschiedener VD-Analoga.

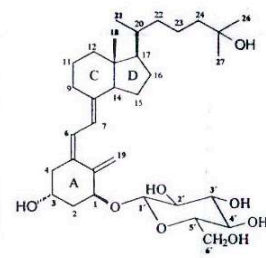
**Natürliche Formen und Analoga**



Calcitriol  
1 $\alpha$ ,25(OH) $_2$ D $_3$

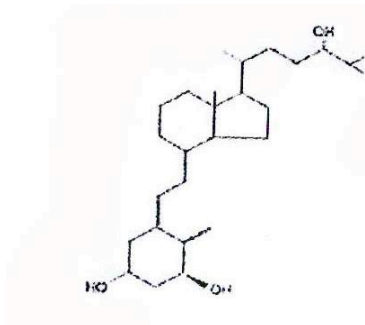


Ergocalciferol  
Vitamin D $_2$

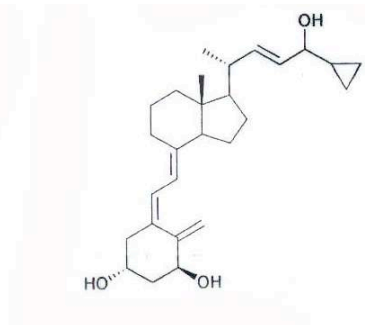


Calcitriol-Glycosid  
(9,10-Secocholesta-5,7,11(19)-triene-1,3,25-triol- $\beta$ -glucopyranosid)

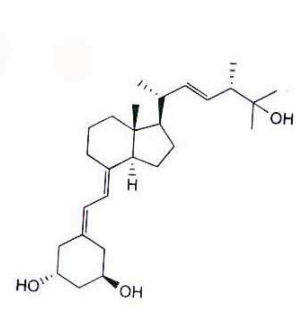
**C-substituierte synthetische Analoga**



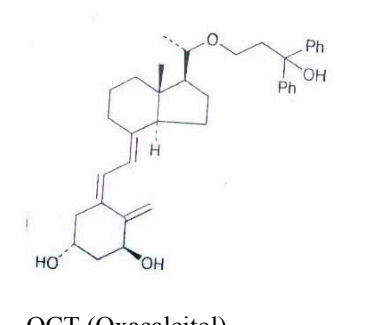
Tacalcitol  
1 $\alpha$ ,24(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>



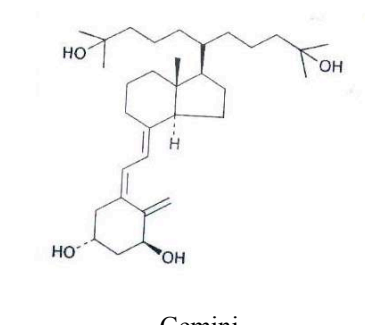
Calcipotriol



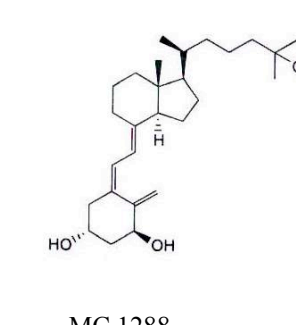
Paricalcitol  
19-Nor-1 $\alpha$ ,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>2</sub>



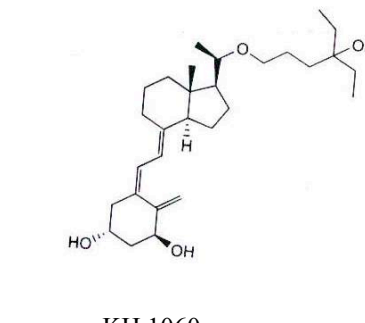
OCT (Oxacalcitol)  
22-Oxa-1 $\alpha$ ,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>



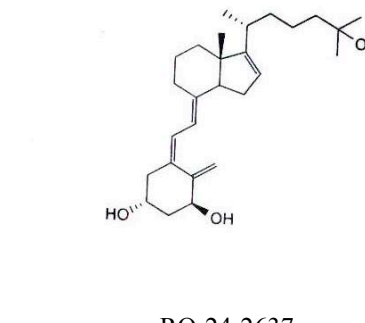
Gemini  
21-(3-Hydroxy-3'methylbutyl)-1 $\alpha$ ,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>



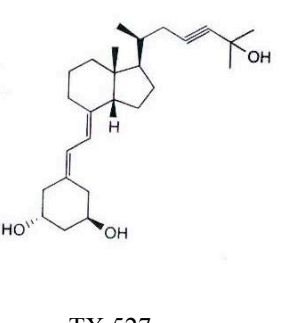
MC 1288  
20-Epi-1 $\alpha$ ,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>



KH 1060  
20-Epi-22-oxa-24,26,27-trishomo-1 $\alpha$ ,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>

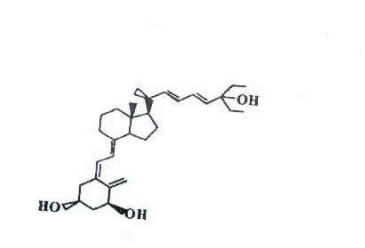


RO-24-2637  
16-Ene-1 $\alpha$ ,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>

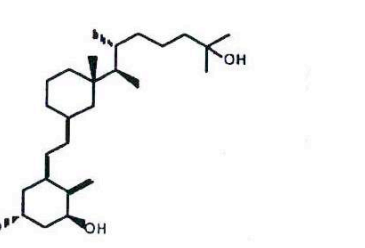


TX 527  
23-Yne-14,20-bisepi-19-nor-1 $\alpha$ ,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>

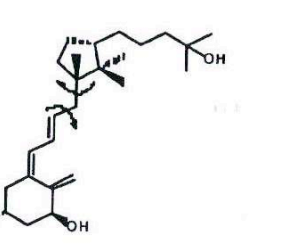
**nicht-steroidale synthetische Analoga**



EB 1089



ZG 1368 (C-Ring-Analog)



KS 176 (E-Ring-Analog)

**Nach:** Mathieu & Adorini, 2002; Lehmann et al., 'Vitamin D and skin...', 2004; Bouillon et al., 2005.

## Natürliche Analoga

Zunächst kann man die natürlichen, in Pflanzen vorkommenden Analoga von den Synthetischen trennen. Neben dem schon genannten Ergocalciferol (s. Kap. 2.1.) sind hier v.a. Glycoside von  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  zu erwähnen. Diese kommen z.B. in *Solanum glaucophyllum* [9,10-Secocholesta-5,7,11(19)-triene-1,3,25-triol- $\beta$ -glucopyranosid, s. Abb. 5b] und *Trisetum flavescens* vor und zeichnen sich durch ihre Wasserlöslichkeit aus. Diese eröffnet andere therapeutische Applikations- und Wirkmöglichkeiten als die beim lipophilen Calcitriol gegebenen. Ein Auszug aus *S. Glaucophyllum* wurde Broilern über das Trinkwasser verabreicht und erwies sich als wirksame Prävention gegen VD-Mangelerkrankungen wie die tibiale Dyschondroplasia<sup>59</sup>. Glycoside von VD wurden aber auch synthetisch hergestellt und z.B. in ihren Wirkungen auf Geflügel getestet<sup>60</sup>.

## Synthetische Analoga

Die große Gruppe der synthetischen Analoga kann man nach der Ausgangsstruktur und den substituierten Atomen weiter unterteilen. Mehrfach veränderte Analoga müssen nach ihrer charakteristischsten Substitution eingeordnet werden (z.B.  $1,25(\text{OH})_2$ -16-ene-24-oxo-19-nor- $\text{D}_3$  zu den 19-nor Analoga, s.u.).

Als Ausgangsstruktur eines Analogs können Dihydroxyergocalciferol, Calcitriol oder (bei nicht-steroidalen Analoga, s.o.) das Rückgrat (fünf Kohlenstoffatome,  $\text{C}^8 - \text{C}^{20}$ ) von Calcitriol dienen. Ein vielversprechendes Analog wurde auf der Basis von **Ergocalciferol** aufgebaut: Paricalcitol (s. Abb. 5) entsteht durch Entfernen des  $\text{C}^{19}$  vom A-Ring [ $19\text{-nor-}1,25(\text{OH})_2\text{D}_2$ ]. Es ist für die klinische Behandlung von sekundärem Hyperparathyreoidismus zugelassen und zeichnet sich durch eine starke in vitro - Aktivität gegen Zellen von Prostatakarzinomen (Apoptoseinduktion)<sup>61</sup> und gegen Leukämiezelllinien aus<sup>62</sup>. Auch gegen cardiovasculäre Erkrankungen zeigte es in einer großen Studie positive Effekte<sup>63</sup>.

Die Mehrzahl der Analoga ist auf der Basis von **Calcitriol** aufgebaut. Werden an dessen Grundgerüst Wasserstoffatome (H) substituiert, so entstehen z.B. fluorierte [H durch F (Fluor) ersetzt] oder deuterierte (H durch Deuterium ersetzt) Analoga von  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ <sup>64</sup>. Fluorierte Analoga wurden z.B. im Einsatz gegen Tumore, die benigne Prostatahyperplasie (bzw. deren Folgen)<sup>65</sup>, hyperproliferative Hauterkrankungen (wie Psoriasis)<sup>66</sup>, die Abstoßung

59 Bachmann et al., 2006

60 Rambeck et al., 1985

61 Chen, T.C., et al., 2000

62 Kumagai et al., 2003

63 Teng et al., 2003

64 Rambeck et al., 1986; Bishop et al., 1994

65 Scaglione-Sewell et al., 2000; Unten et al., 2004; Schröder et al., 2006

66 Baggolini et al., 1997

von Transplantaten<sup>67</sup> und Autoimmunprozesse getestet<sup>68</sup>.

Eine Möglichkeit, die bei der Synthese vieler Analoga angewendet wurde, ist die Substitution von Kohlenstoffatomen (C). Unter den C-substituierten Analoga ist die Familie der 19-Norvitamin D<sub>3</sub>-Analoga (die Doppelbindung von C<sup>19</sup> an den A-Ring wurde durch zwei H-Atome ersetzt, s. auch Paricalcitol, Abb. 5b) eine übergeordnete Gruppe<sup>69</sup>. Viele ihrer Mitglieder werden anderen Gruppen zugerechnet (z.B. Gemini 19-nor, s.u.). Das Analog 1,25-(OH)<sub>2</sub>-16-ene-24-oxo-19-nor-D<sub>3</sub> (ohne Abbildung) lässt sich hier einordnen und hat ein hervorragendes therapeutisches Profil. Verglichen mit Calcitriol besitzt es eine 40-fach höhere Potenz in der Proliferationshemmung von HL-60-Zellen und einen 100-fach höheren MTD bei Mäusen, wurde allerdings bisher nicht am Menschen auf seine Verträglichkeit und Wirksamkeit überprüft<sup>70</sup>.

Eine der potentesten Familien ist die der 20-Epimere von Calcitriol, bei denen am C<sup>20</sup> die Positionen von C<sup>21</sup> und C<sup>22</sup> vertauscht sind (20-Epi-Calcitriol bzw. MC 1288 s. Abb. 5b). Diese erzeugen neben ihren erwünschten Wirkungen aber auch eine massive Hypercalcämie. Ein Vertreter dieser Familie ist KH 1060 (s. Abb. 5b), das zwar hochpotent die Proliferation mancher Tumorzelltypen hemmt, aber auch fünffach potenter in der Induktion von Hypercalcämie ist<sup>71</sup>.

Um die calcämische Aktivität abzuschwächen, entwickelte man die Gemini Analoga mit zwei indentischen Seitenketten am C<sup>20</sup> (d.h. C<sup>21</sup> wird durch eine Seitenkette ersetzt, die der an C<sup>22</sup> Beginnenden entspricht). Diese Familie von Analoga, beispielsweise Gemini [1 $\alpha$ ,25-dihydroxy-21-(3-hydroxy-3-methylbutyl)vitamin D<sub>3</sub>] (s. Abb. 5b) und Gemini-19-nor, haben zumindest annähernd die (z.B. bei Leukämiezelllinien antiproliferative, proapoptotische und den Zellzyklus modulierende) Potenz der 20-Epimere, sind aber etwas weniger calcämisch<sup>72</sup>. Studien an Mäusen ergaben eine 100-1000 fach höhere antiproliferative Potenz als Calcitriol und lassen diese Gruppe von Analoga als nützlich in der Behandlung einiger Tumorarten, wie z.B. dem colorectalen, pancreatischen und dem Prostata-Carzinom, erscheinen<sup>73</sup>. Neuere Untersuchungen einiger Mitglieder dieser Familie zeigen deren starke antiproliferative Wirkung auf verschiedene Tumorzellarten und auch eine massive Inhibition der Reninexpression. Diese würde sie neben der Tumorthherapie auch für die Behandlung von Bluthochdruck empfehlen<sup>74</sup>.

67 Amuchastegui et al., 2005

68 Pedulla et al., 2006

69 Mizwicki et al., 2006; Shimizu et al., 2006; Sicinski et al., 2006.

70 Luong & Koeffler, 2005

71 Siehe Elstner et al., 1994; Tabelle

72 Norman et al., 2000; Hisatake et al., 2001; Weyts et al., 2004

73 Spina et al., 2005, Holick et al., 2006

74 Mahr et al. 2006

Eine weitere Gruppe bilden die 22-Oxa-Analoga, die sich von Calcitriol durch ein Sauerstoff-Atom, das C<sup>22</sup> in der Seitenkette ersetzt, unterscheiden. Sein Hauptvertreter, 22-Oxacalcitriol (OCT, s. Abb. 5b), hat dadurch eine geringere Affinität zum DBP und eine veränderte Pharmacokinetik. OCT ist weniger calcämisch als Calcitriol und hemmt v.a. die Synthese und Exkretion von PTH<sup>75</sup>.

Als letzte Familie der vielen Analogagruppen auf Calcitriol-Basis sollen die 14-Epimere von Calcitriol erwähnt werden. Hier sind z.B. TX 522 und TX 527 (s. Abb. 5b) einzuordnen, die an Tiermodellen gegen Brustkrebs getestet wurden. Sie hatten kaum Wirkungen auf den Ca<sup>2+</sup>- und den Knochenstoffwechsel, konnten aber das Tumorwachstum stark hemmen<sup>76</sup>.

Auch einige **nicht-steroidale Analoga** (z.B. LY2108491 und LY2109866, ohne Abb.) wurden entwickelt. Hierbei reduziert man Calcitriol auf sein 'Rückgrat' aus den fünf Kohlenstoffatomen C<sup>8</sup> - C<sup>20</sup> und resubstituiert auf verschiedene Art (s. Abb. 4b): Man kann einen E-Ring einführen (wodurch ein E-Ring Analog entsteht, z.B. KS 176, s. Abb. 5b), den D- oder den C-Ring wiedereinführen (wodurch ein D-Ring bzw- C-Ring Analog, z.B. ZG 1368, s. Abb. 5b, entsteht) oder eine Decaline-Struktur bilden (Bildung eines Decaline-Analoges). LY2108491 und LY2109866 wurden in vitro und in vivo auf ihre Wirksamkeit bei Psoriasis getestet<sup>77</sup>. Sie sind bei topischer Anwendung an der Maus deutlich weniger calcämisch als Calcitriol (LY2108491 >1000-fach und LY2109866 >300-fach), v.a. da sie die Calciumresorption durch die Enterocyten nur wenig stimulieren. Auch zeigten sie am Psoriasis-Modell der Nacktmaus eine höhere therapeutische Breite und wirken stark auf die Proliferation der Keratinocyten. Weiterhin wird die Entwicklung von T<sub>H</sub>2-Lymphocyten (siehe Kap. 3.1. Immunsystem-Grundlagen) gegenüber der von T<sub>H</sub>1-Zellen begünstigt, was ein weiteres Wirkcharakteristikum für Pharmaka gegen Psoriasis ist (siehe Kap. 4.4.1. Psoriasis).

Die Frage, ob die calcämische Wirkung von synthetischen VDR-Liganden immer oder zumindest im Hinblick auf manche Therapieziele eine Voraussetzung ihrer tatsächlich angestrebten Effekte ist, hat für den Erfolg der Entwicklung von VD-Analoga zur immuntherapeutischen Verwendung zentrale Bedeutung, bleibt aber vorerst unbeantwortet.

---

75 Steddon et al., 2001

76 Verlinden et al., 2000

77 Ma et al., 2006 fassen die Erkenntnisse über diese zwei VDR-Modulatoren zusammen.

## 3. Immunsystem

### 3.1. Immunphysiologie

Die Immunabwehr des Körpers lässt sich in die unspezifische Abwehr einerseits und die spezifische Abwehr andererseits unterteilen. Diese zwei Elemente arbeiten jeweils mit humoralen (d.h. löslichen) Faktoren und immunvermittelnden Zellen. Die unspezifischen Immunreaktionen sind angeboren und können jederzeit schnell erfolgen, das spezifische Immunsystem aber muß die Erreger erst 'kennlernen' und reagiert daher mit einer zeitlichen Verzögerung. In vivo lassen sich diese beiden Komponenten der Immunabwehr wegen ihrer engen Vernetzung durch gegenseitige Beeinflussung und Ergänzung nicht trennen, doch für ein besseres systematisches Verständnis der Anteile und ihrer Interaktionen ist eine getrennte Beschreibung sinnvoll.

Für die Bewertung der Immunreaktionen ist die Ambivalenz ihrer Wirkungen zentral: einerseits sind sie für den Körper im Kampf gegen Infektionen lebenswichtig, andererseits haben sie auch für die körpereigenen Zellen ein gefährliches zerstörerisches Potential, wenn sie im Übermaß oder an falschen Orten ablaufen. Diese Thematik steht im Zentrum des folgenden Abschnitts dieser Arbeit.

#### 3.1.1. Unspezifische Abwehr

##### 3.1.1.1. Humorale unspezifische Abwehr

Die humoralen Anteile der unspezifischen Abwehr umfassen das Komplementsystem, die akute Phase Reaktionen, Interferone und Enzyme. Das **Komplementsystem** besteht aus einer Reihe von einander aktivierenden Polypeptiden. Diese kennzeichnen (opsonisieren) befallene Zellen oder Erreger, locken Effektorzellen (hier v.a. Mastzellen und basophile Granulozyten) an und aktivieren sie (Chemotaxis) und führen letztlich zur Zell-Lysis.

**Akute Phase Proteine** treten bei starken Entzündungsvorgängen als systemische Begleitreaktion auf. Sie sind jedoch nur von diagnostischem Interesse (z.B. in der Bestimmung der Blutsenkgeschwindigkeit), da man ihre physiologischen Funktionen nicht genau kennt.

**Interferone** sind Glycoproteine, deren eine Untergruppe (Typ I) Nachbarzellen bei viralen Infekten vor Befall schützt und so die Virusvermehrung begrenzt, wozu meist die Synthese



viraler Proteine gehemmt wird. Als einziger Vertreter der zweiten Untergruppe (Typ II) wirkt Interferon- $\gamma$  v.a. immunmodulatorisch, z.B. durch Makrophagenaktivierung.

In der letzten, sehr großen Gruppe humoraler Faktoren werden **Enzyme**, die verschiedenste Funktionen erfüllen, zusammengefasst. Die Serinprotease Lysozym z.B. wird aus den Granula neutrophiler Granulozyten freigesetzt, und Defensine machen die Membranen mikrobieller Erreger permeabel. Diese Liste von Enzymen und ihren Funktionen ließe sich noch sehr lang fortsetzen.

### 3.1.1.2. Zelluläre unspezifische Abwehr

Die Zellen des unspezifischen Immunsystems entstehen [bis auf Natürliche Killerzellen (NK-Zellen)] alle im Knochenmark aus myeloiden Stammzellen; zu ihnen gehören neben Granulocyten die Zellen des mononucleären Phagocytensystems (MPS) und NK-Zellen.

#### Granulocyten

Diese Zellgruppe lässt sich ihrer Anfärbbarkeit nach in **neutrophile**, eosinophile und basophile Granulocyten unterteilen, wobei die neutrophilen v.a. Bakterien, Zelltrümmer und Fremdpartikel phagozytieren. Sie erkennen entzündungsbedingte Oberflächenveränderungen des Endothels, verlassen in Reaktion darauf die Blutbahn und wandern ins Gewebe aus (Diapedese).

**Eosinophile** Granulocyten zirkulieren nur ca. 30 Minuten in der Blutbahn und wandern dann ins Gewebe aus, wo sie eine Lebensspanne von bis zu zwei Wochen haben. Sie können wie die Neutrophilen effektiv phagozytieren, geben aber die Inhaltsstoffe ihrer Granula [proteolytische oder reaktive Sauerstoffverbindungen - v.a. Superoxid-Radikale ( $\cdot\text{O}_2^-$ ) und Wasserstoffperoxid ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) - erzeugende Enzyme<sup>78</sup>] im Gegensatz zu den Neutrophilen auch in den Extrazellulärraum (EZR) ab. Dadurch wirken sie auch gegen extrazelluläre Parasiten (wie Würmer), weswegen man ihr vermehrtes Auftreten mit einem Parasitenbefall verbindet.

Die Funktionen der **Basophilen** Granulocyten sind noch weitgehend unbekannt, von Bedeutung ist jedoch ihre Beteiligung an pathophysiologischen Immunreaktionen wie Allergien: der Zelltyp wird durch die Bindung von Immunglobulin E (IgE) aktiviert und degranuliert daraufhin. Hierbei werden Serotonin und Histamin (zwei Substanzen, die den Gefäßtonus und die Gefäßpermeabilität beeinflussen und dadurch Entzündungsreaktionen modulieren) aus seinen Granula in den EZR ausgeschüttet.

### Das Mononucleäre Phagocytensystem

Die Zellen des Mononucleären Phagocytensystems (MPS) formen eine große Gruppe verschiedener Abwehrzellen. Sie differenzieren sich nach ihrer Diapedese unter dem Einfluß des lokalen Gewebes ausgehend von den in der Blutbahn zirkulierenden Monocyten zu verschiedenen Arten von Makrophagen. So entstehen im Kreislaufsystem und in verschiedenen Geweben dendritische Zellen (DC's oder Histozyten), im Knochen Osteoklasten und im ZNS Mikroglia-Zellen.

Makrophagen sind sehr vielseitig: sie synthetisieren und sezernieren viele Faktoren, die systemische und lokale Entzündungsreaktionen beeinflussen [u.a. Interleukin-1 (IL-1), IL-10, IL-12, Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), 'granulocyte-macrophage colony-stimulating factor' (GM-CSF) und andere Cytokine und Chemokine]. Zudem können sie opsonisierte Partikel hervorragend phagocytieren und auf ihren MHC-II ('major histocompatibility complex') - Molekülen Antigenpräsentation betreiben, indem sie phagocytierte Antigene spalten und sie als kleine (in MHC-II Moleküle eingebaute) Peptide an die Zelloberfläche bringen. Damit stellen sie den zentralen Bereich der antigenpräsentierenden Zellen (APC's) dar und bestimmen durch Ort und Form (z.B über Variationen der costimulatorischen Moleküle auf der Zelloberfläche) der Antigenpräsentation maßgeblich den Charakter der folgenden Immunantwort. Überdies sind sie an Wundheilungsprozessen und der Zerstörung von Tumorzellen beteiligt.

### Dendritische Zellen

Aufgrund ihrer zentralen Relevanz für die Steuerung des Immunsystems allgemein und ihrer (weiter unten behandelte) wichtigen Rolle im von VD beeinflussten Immunsystem wird die Subpopulation der DC's ausführlicher besprochen<sup>79</sup>. Die zwei Untergruppen dieser Zellart (die myeloiden und die plasmacytischen DC's) unterscheiden sich in der Expression von immunmodulatorischen Cytokinen, Erkennungsrezeptoren und kostimulatorischen Molekülen<sup>80</sup>. Alle DC's entstehen unter dem Einfluß von Wachstumsfaktoren (z.B. IL-4 und GM-CSF) aus Monocyten (s.o.) und durchlaufen einen (auf molekularer Ebene kaum verstandenen) Reifungsprozeß (s. Abb. 6). Sie sind die potentesten APC's und von zentraler Bedeutung für die Initiation der primären T-Zell-medierten Immunantwort, da nur sie die Fähigkeit haben, sowohl naive CD4<sup>+</sup> (CD = 'cluster of differentiation') als auch CD8<sup>+</sup> T-Lymphocyten (s.u.) zu stimulieren<sup>81</sup>.

79 Einen ausführlichen Überblick über die Entwicklung und Funktionen von DC's geben Hackstein & Thomson, 2004

80 Shortman & Liu, 2002; Penna et al., 2002 informieren über diese zwei Untergruppen.

81 Steinman, 1991; Hart, 1997

Aus hämatopoetischen Stammzellen differenzieren sich unreife DC's, die in periphere, nicht-lymphatische Gewebe einwandern (z.B. Langerhanszellen in die Haut) und kontinuierlich Antigen aufnehmen. Dieses wird auf einem endosomalen, MHC II-beschränkten Stoffwechselweg prozessiert. Nach dem Antigenkontakt und abhängig von der Art des Antigens wandern die DC's in ihr Zielgewebe: die T-Zell-abhängigen Bereiche der sekundären lymphatischen Organe, die diesen Körperbereich drainieren, und wo das Priming der naiven T-Zellen erfolgt. Auf dieser Wanderung reifen die DC's unter dem Einfluß proinflammatorischer Stimuli [z.B. TNF- $\alpha$ , IL-1 und Lipopolysaccharide (LPS)] und spezieller Zell-zu-Zell-Kontakte (z.B. zu dem Oberflächenmolekül CD40 und zu stimulatorischen T-Zellen)<sup>82</sup> phänotypisch. Hierbei verringern sie ihre Fähigkeiten zur Antigenaufnahme und -prozessierung, während ihre Kapazität der Antigenpräsentation (auf dem nun stark exprimierten MHC II-Komplex) und der Expression von kostimulatorischen Oberflächenmolekülen [wie CD40, CD80, CD83, CD86 und CC-Chemokin-Rezeptor 7 (CCR7)] steigt<sup>83</sup>. Im Zielgewebe angekommen präsentieren die DC's prozessiertes Antigen auf MHC II und interagieren mit antigenspezifischen Lymphocyten. Im Anschluß daran erfolgt die zweite Phase der Reifung (die funktionelle Reifung). In dieser gewinnen die DC's die Fähigkeit zur Aktivierung von T-Zellen, B-Zellen und NK-Zellen, sowie zur Produktion von proinflammatorischen Cytokinen wie TNF und IL-12<sup>84</sup>.

Um eine hochpotente APC zu werden, durchlaufen die DC's also einen zweistufigen Reifungsprozeß. Es ist jedoch bekannt, dass DC's sowohl in der Peripherie als auch im Thymus nicht nur immunogen, sondern auch tolerogen wirken können<sup>85</sup>. V.a. unreife DC's haben tolerogene Fähigkeiten, mit deren Hilfe sie T-Zellen mit immunsuppressiver Aktivität induzieren<sup>86</sup>, aber auch Effektor-T-Zellen in ihrer Funktion hemmen können<sup>87</sup>.

### NK-Zellen

NK-Zellen bilden die letzte Zellgruppe der unspezifischen Abwehr und gehören zur Familie der Lymphocyten, deren sämtliche andere Vertreter die Zellen der spezifischen Immunabwehr stellen. Lediglich die NK-Zellen zählen zur angeborenen Abwehr, in deren Rahmen sie Tumorzellen und virusinfizierte Körperzellen erkennen und töten, indem sie nach Kontakt zur Zielzelle zytotoxische Faktoren (wie z.B. TNF) freisetzen, was diese Zelle so stark schädigt, dass sie innerhalb von Sekunden bis wenigen Minuten stirbt.

82 Banchereau et al., 2000

83 Zhou & Tedder, 1995; Banchereau et al., 2000; Hackstein & Thomson, 2004

84 Hackstein & Thomson, 2004

85 Banchereau & Steinman, 1998

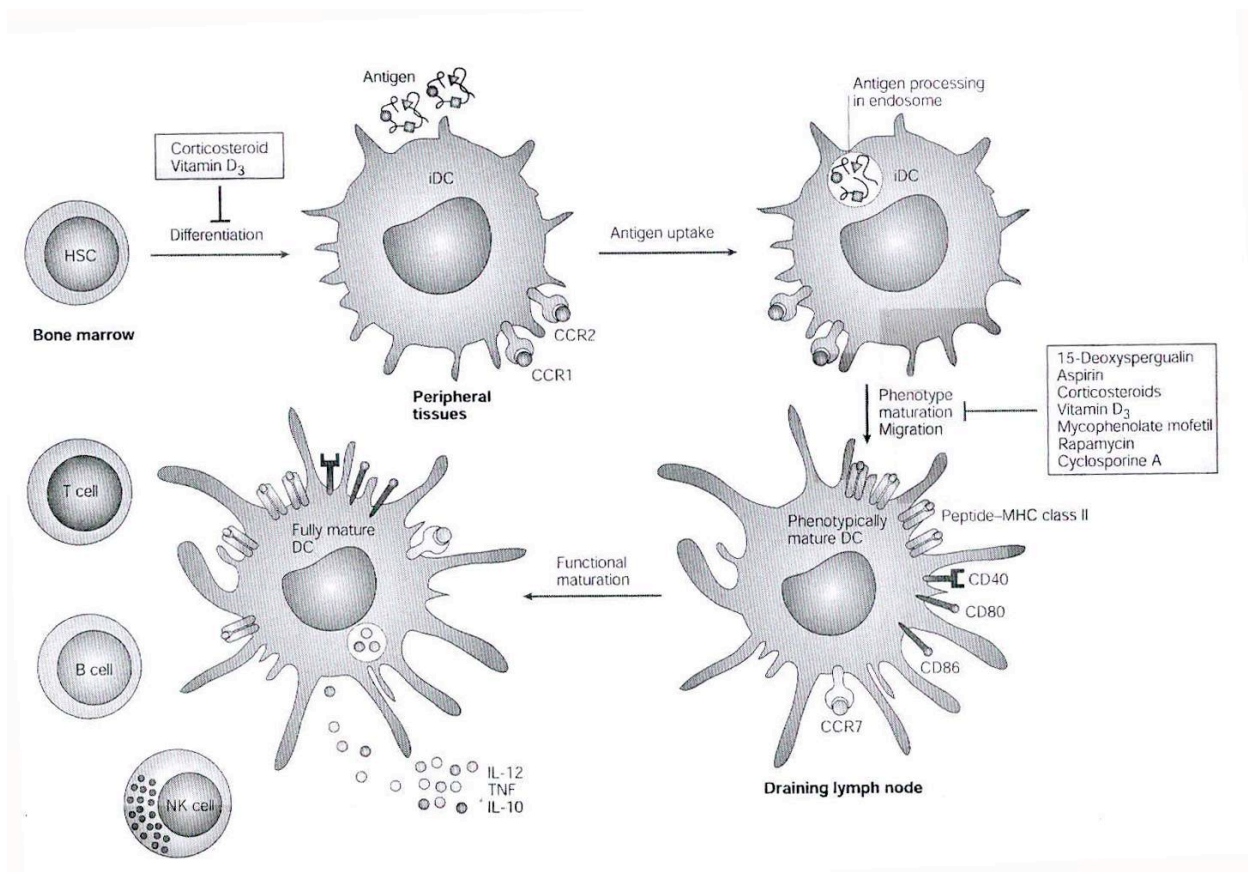
86 Jonuleit et al., 2000; Jonuleit et al., 2001

87 Dhodapkar et al., 2001

Im Rahmen der Immunreaktion auf Virusinfekte werden NK-Zellen nach den ersten Tagen durch cytotoxische T-Lymphocyten abgelöst. Diese attackieren (im Gegensatz zu den NK-Zellen, die MHC-lose Zellen töten) Zellen, die Antigene auf MHC-I Molekülen präsentieren. Die regulatorische Aktivität des Immunsystems, die überschießende Reaktionen verhindern soll, wird von verschiedenen Zelltypen getragen, zu denen auch NK-Zellen gehören können<sup>88</sup>.

**Abbildung 6**

Stufen der Entwicklung von dendritischen Zellen. Verschiedene immunmodulatorische Therapeutika wirken auf einzelne Entwicklungsschritte; die Angriffspunkte von VDR-Agonisten sind gekennzeichnet und auch weitere dort wirkende Mittel aufgeführt.



**Abkürzungen:**

HSC = Hämopoetische Stammzelle; iDC's = unreife dendritische Zellen; CCR = CC-Chemokinrezeptor; TLR = toll-like Rezeptor; IL = Interleukin; TNF = Tumor Nekrose Faktor; CD = cluster of differentiation

**Nach:** Hackstein & Thomson, 2004

### 3.1.2. Spezifische Abwehr

Die spezifische oder erworbene Immunabwehr wird von der Familie der Lymphocyten getragen, zu der neben den oben angesprochenen NK-Zellen der unspezifischen Abwehr die T- und B- Lymphocyten gehören. B-Zellen sorgen für die humoralen-, T-Zellen für die zellvermittelten Immunreaktionen der spezifischen Immunabwehr.

Lymphocyten entstehen im Knochenmark aus lymphoiden Stammzellen und durchlaufen im Thymus bzw. in der Bursa Fabricii der Vögel (T-Lymphocyten) oder im Knochenmark und den Peyerschen Platten beim Säuger (B-Lymphocyten) einen Reifungsvorgang.

#### 3.1.2.1. B-Lymphocyten

B-Lymphocyten exprimieren aus einer Vielzahl genetischer Anlagen zusammengesetzte B-Zell-Rezeptoren (BCR), wobei jeder B-Zell-Klon mit seinem BCR nur ein bestimmtes Antigen erkennt. Hier kann man autoreaktive von hoch- und niederaffin Antigen bindenden B-Lymphocyten unterscheiden. Im Verlauf der B-Zell-Aktivierung<sup>89</sup> erfolgt die erste Reaktionsinitiation durch den Kontakt zu dendritischen Zellen (s.o.) und antigenspezifischen T-Lymphocyten (s.u.). Im Anschluß wandern die aktivierten B-Zellen in sekundäre lymphatische Organe (z.B. die Mandeln) ein, wo sie sich zu proliferierenden Centroblasten differenzieren, die die dunklen Kernbereiche der entstehenden germinalen Zentren bilden. Die meisten Centroblasten, v.a. die autoreaktiven, welche die basalen hellen Bereiche der germinalen Zentren bilden, enden in der Apoptose. Nur wenige gehen zur Bildung der hochaffin antigenbindenden Centrocysten über, die den antigenspezifischen T-Zellen prozessiertes Antigen präsentieren. Dadurch regen sie diese zur Expression des Oberflächenproteines CD40 und zur Sezernierung von Cytokinen an, was wiederum die B-Zellen aktiviert. Der Kontakt zum passenden Antigen und zu den T-Zellen führt also zur 'Selektion' des Klons, der sich daraufhin mehrfach teilt und im Lauf von fünf Tagen zur Plasmazelle differenziert. Diese produziert hohe Mengen von spezifischen und für diesen Klon typischen Antikörpern (Ak) und sezerniert sie in den EZR, wodurch gleichartiges Antigen gekennzeichnet und seine Phagozytose stark beschleunigt wird. Neben diesen Plasmazellen können durch längeren Kontakt zu (von den T-Zellen exprimiertem) CD40 auch B-Gedächtniszellen ('memory cells', wohl eine Vorstufe der reifen Plasmazelle) entstehen. Diese überleben mehrere Jahre und ermöglichen im Fall des wiederholten Antigenkontakts eine schnelle Aufnahme der Antikörperproduktion. Überdies ändert sich im Fall eines erneuten Antigenkontaktes der produzierte Antikörpertyp: beim Erstkontakt wird IgM (ein großes Pentamer) gebildet, nach Zweitkontakt aber das leichte, Y-förmige IgG.

Das Immunglobulin IgA ist ein Dimer, der als sekretorischer Antikörper auf Schleimhäuten lokal auftritt; Antikörper vom IgE-Typ spielen bei allergischen Prozessen eine zentrale Rolle.

### 3.1.2.2. T-Lymphocyten

Bei ihrer Reifung müssen die T-Lymphocyten lernen, auf eine Kombination von MHC und Antigen zu reagieren. Ferner wird überprüft, ob der exprimierte T-Zell Rezeptor (TCR) autoreaktiv ist, also auf körpereigenes Protein reagiert, was zur Vernichtung der T-Zelle führen würde. Die nun reifen T-Lymphocyten haben neben ihrem TCR noch ein weiteres Oberflächenmolekül, durch das sie in zwei Untergruppen unterteilt werden können: CD4- bzw. CD8- positive (CD8<sup>+</sup>) T-Zellen unterscheiden sich durch den 'cluster of differentiation' (CD) und haben unterschiedliche Aufgaben. Beiden Untergruppen ist jedoch gemeinsam, dass sie - einmal aktiviert - zentrale Funktionen in der Steuerung spezifischer Immunantworten ausüben (s. Abb. 7). Verschiedene Arten von T-Zellen [und zwar die CD4<sup>+</sup> (die bekannteste und für diese Arbeit zentrale Gruppe der regulatorischen Immunzellen, s.u.), die CD8<sup>+90</sup>, die CD8<sup>+</sup>CD28<sup>-91</sup> und die TCR<sup>+</sup>CD4<sup>-</sup>CD8<sup>-</sup> T-Zellen<sup>92</sup>] können auch regulatorische Aktivitäten ausüben, die überschießende Immunreaktionen eindämmen.

### T-Helferzellen

Die CD4-positiven T-Lyphocyten oder T-Helferzellen (T<sub>H</sub>-Zellen) unterstützen und steuern andere Zellen des Immunsystems in ihrer Funktion, indem sie lösliche Faktoren (sog. Cytokine) zur interzellulären Kommunikation produzieren. Die zwei großen Subpopulationen T<sub>H</sub>-1 und T<sub>H</sub>-2 hemmen sich gegenseitig in ihrer Entwicklung und ihrer Effektorfunktion - der Cytokinproduktion. Durch diese wechselseitige Hemmung liegt der Schwerpunkt einer Immunreaktion immer auf einer der beiden Reaktions-Schienen (cytotoxische T-Zellreaktion oder Bildung spezifischer Antikörper durch B-Zellen).

Die Subpopulationen unterscheiden sich neben ihrer Cytokinproduktion (und damit ihrer Wirkung auf das Immunsystem, s.u.) wohl auch in ihrer Fähigkeit zur Migration<sup>93</sup>. Aus T<sub>H</sub>0-Zellen, also naiven Zellen, die nur in Richtung der Helferzellen vorgeprägt sind, bilden sich unter unterschiedlichen Gen-, Cytokin- und Zellkontakteinflüssen zunächst die zwei Subpopulationen der T<sub>H</sub>1- und der T<sub>H</sub>2-Zellen<sup>94</sup>. Diese Zellen werden dann durch den Kontakt des TCR zu (auf MHC II präsentiertem) passendem Antigen aktiviert.

90 Hutchinson, 1986; Zhou et al., 2001; Gilliet & Liu, 2002

91 Ciubotariu et al., 1998

92 Zhang et al., 2000

93 Sallusto et al., 1998

94 Genaueres und Literatur hierzu bei Schulze-Koops & Kalden, 2001; Abbas et al., 1996.

### T<sub>H</sub>1-Zellen

Die T<sub>H</sub>1-Zellen entstehen v.a. bei Infektionen mit intrazellulär lebenden Bakterien durch Antigenstimulation und Kontakt zu bestimmten Cytokinen (v.a. IL-12 und auch IL-23)]. Die für die Differenzierung nötigen Cytokine induzieren die Bildung des T<sub>H</sub>1-spezifischen Transkriptionsfaktors T-bet<sup>95</sup>, der die Zellen zur Differenzierung in T<sub>H</sub>1-Richtung dirigiert. Als reife Zellen bilden sie nun proinflammatorische Faktoren [z.B. TNF-β, Interferon-γ (IFN-γ), IL-2, IL-10, Lymphotoxin (LT) und GM-CSF], mit deren Hilfe sie zellvermittelte Immunreaktionen steuern. Als Leitcytokin für die Präsenz und Aktivität von T<sub>H</sub>1-Zellen dient IFN-γ, da es nur von dieser Zellpopulation erzeugt wird<sup>96</sup>.

Die Cytokine dieser Subpopulation der Helferzellen aktivieren die Makrophagen, welche nun Stickoxyd (NO) und reaktive Sauerstoffverbindungen erzeugen. Zudem steigt ihre Phagozytoseleistung und (durch die gesteigerte Bildung von MHC II) ihre Fähigkeit zur Antigenpräsentation. Überdies fördern die Cytokine die Induktion von Antikörpern, die Hilfe für cytotoxische T-Zellen leisten, und regen zur Produktion opsonisierender, Komplement bindender Antikörper an. Durch diese Wirkungen sind sie maßgeblich an Transplantatabstoßungsreaktionen und autoimmunen Organentzündungen beteiligt.

### Regulatorische T-Zellen

T<sub>H</sub>1-Zellen treiben als immunogene Zellen die Immunreaktionen wie oben beschrieben voran oder halten - in suppressorischer Funktion - periphere immunologische Toleranz im Gleichgewicht<sup>97</sup>. Hierbei können sie bereits ablaufende Entzündungsreaktionen begrenzen oder sogar beenden. T<sub>H</sub>1-Zellen mit diesen, den proinflammatorischen Aktivitäten anderer Helferzellen entgegenwirkenden Eigenschaften werden neuerdings einer dritten Gruppe von T-Helferzellen zugewiesen: den CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> regulatorischen T-Zellen (T<sub>R</sub>-Zellen). Die T<sub>R</sub>-Zellen sind die bekannteste Gruppe der regulatorischen Immunzellen und für das Thema dieser Arbeit von zentraler Bedeutung. Sie bilden viel IL-10 und TGF-β, aber kein IL-4, wobei über die genauen Mechanismen ihrer Bedeutung in der Immunhomöostase und bei autoimmunen Reaktionen aber noch wenig bekannt ist<sup>98</sup>.

95 Szabo et al., 2000

96 Schulze-Koops & Kalden, 2001

97 Groux et al., 1997

98 Schulze-Koops & Kalden, 2001; Genaueres über ihre bisher bekannten Funktionen findet sich in dem Kapitel über VD-Wirkungen auf T-Zellen.

T<sub>H</sub>2- Zellen

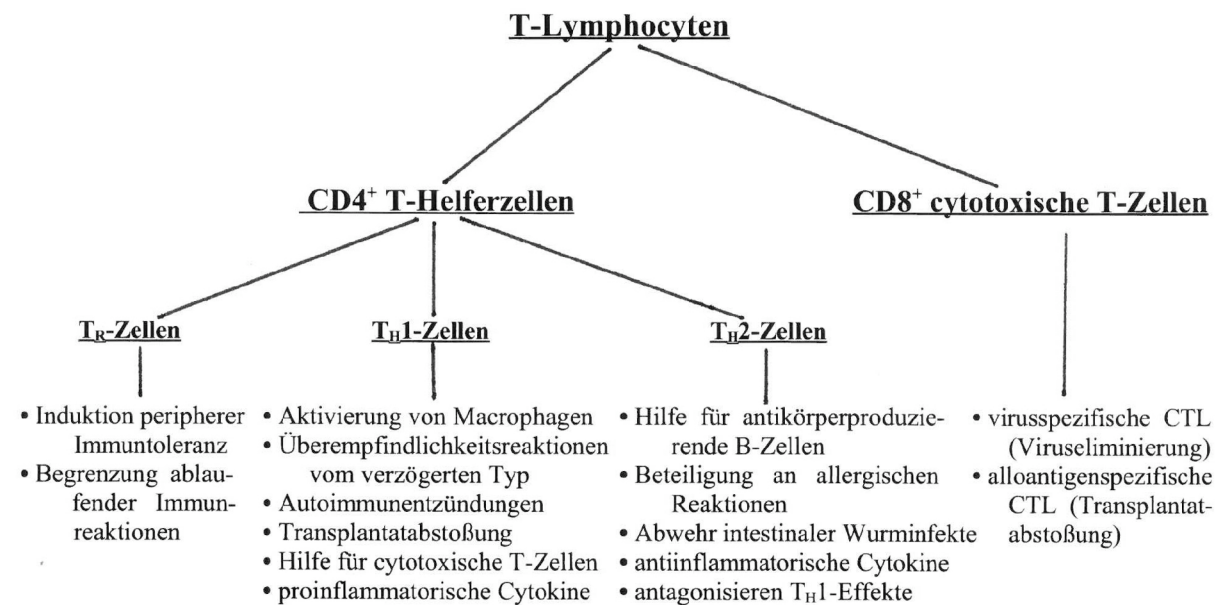
Diese Subpopulation der T-Zellen entsteht bevorzugt bei Infestationen mit gastrointestinalen Helminthen und Nematoden. Die Cytokine der T<sub>H</sub>-2 Zellen (z.B. IL-4 und IL-5) wirken im Gegensatz zu denen der T<sub>H</sub>1-Zellen antiinflammatorisch, indem sie (v.a. IL-4) die Aktivierung von Makrophagen verringern<sup>99</sup>. Auch unterstützen sie B-Zellen in ihrer Antikörperproduktion und steuern somit eher die humorale Seite der Immunantwort. Zusätzlich fördern sie den Immunglobulin-Klassenwechsel von IgM zu IgE und nicht-Komplement-bindenden IgG-Typen. Der Effekt all dieser Aktivitäten geht in eine Richtung, die der Wirkung von T<sub>H</sub>1-Zellen entgegengesetzt liegt.

T<sub>H</sub>2-Zellen mediiieren zudem allergische Reaktionen und sind an der Abwehr intestinaler Wurminfektionen beteiligt. Cytokine wie IL-6, IL-10 und IL-13 werden bei Mäusen nur durch T<sub>H</sub>2-Zellen, beim Menschen aber auch durch T<sub>H</sub>1-Zellen gebildet und sind daher keine Leitcytokine.

Cytotoxische T-Zellen

CD8-positive, cytotoxische T-Zellen (oder cytotoxische T-Lymphocyten (CTL)) übernehmen wenige Tage nach Infektionsbeginn von den NK-Zellen die Aufgabe der Eliminierung virusbefallener Zellen (s.o.) und spielen als alloantigenspezifische, cytotoxische T-Zellen eine Rolle bei der Abstoßung von Transplantaten.

**Abbildung 7**  
Entwicklungsmöglichkeiten der T-Lymphocyten





## 3.2. Vitamin D im Immunsystem

Calcitriol und andere VDR-Agonisten modulieren das Immunsystem (wie unten genauer gezeigt) insgesamt hin zu mehr Toleranz und bremsen überschießende entzündliche Prozesse verschiedener Art. Hierzu nehmen sie Einfluß auf T- und B-Lymphocyten, sowie auf die Zellen des MPS (s. Abb. 8a/b). Trotz der gesteigerten Immuntoleranz behindern sie die Reaktionsfähigkeit des Immunsystems auf Infektionen aber nicht. Statt dessen fördern sie in vitro (in Keratinocyten, z.T. auch in Monocyten und eosinophilen Granulocyten) die Synthese antimikrobieller Peptide [wie Defensin  $\beta$ 2 (defB2), Cathelicidin antimikrobisches Peptid (camp) oder Ngai], die alle Bestandteil der angeborenen Immunantwort sind<sup>100</sup>.

Ferner war zum einen die Bakterizidität und Phagozytoseaktivität des Immunsystems allgemein erhöht, zum anderen wurde bei Testinfektionen mit opportunistischen Erregern in vivo durch die Gabe von Calcitriol kein hemmender Einfluss auf die Reaktionsfähigkeit der Immunabwehr festgestellt<sup>101</sup>.

### 3.2.1. Vitamin D Rezeptor

Durch die Entdeckung des VDR und seinem Nachweis auf vielen Zellen der Immunabwehr stellte sich die Frage, welche Auswirkungen Calcitriol auf das Immunsystem hat. Wie bei vielen Zelltypen hemmt dieses Vitamin auch bei den Immunzellen oft die Proliferation und fördert die Differenzierung.<sup>102</sup> Die höchsten Konzentrationen des VDR findet man auf den unreifen, im Thymus liegenden Immunzellen, und den reifen CD8<sup>+</sup> Lymphocyten. Doch auch auf anderen Lymphocyten-Subpopulationen, den Promyelocyten, Monocyten, Makrophagen<sup>103</sup> und den NK-Zellen<sup>104</sup> liegt der VDR in beachtlicher Menge vor. Die VDR-Dichte steigt unter der Einwirkung von Calcitriol noch – wohl wegen seiner Fähigkeit, die Langlebigkeit und Stabilität seines Rezeptors zu erhöhen<sup>105</sup>. Die Konzentration des VDR auf B-Lymphocyten ist unter den bisher genannten Zellen am geringsten, weswegen wohl keine oder kaum direkte Wirkungen von VD auf diese Lymphocytengruppe existieren<sup>106</sup>. Bisher gibt es auch wenig Arbeiten, die sich gezielt mit der Wirkung von VD auf B-Zellen beschäftigen (s.u.). Generell aber lassen sich auf ruhenden Lymphocyten (also solchen mit

100 Wang et al., 2004

101 Cantorna et al., '1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> prologs...', 1998

102 Abe et al., 1981; Tanaka et al., 1982; Muller & Bendtzen, 1992; Yang et al., '1 $\alpha$ ,25 dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>...', 1993

103 Veldman et al., 2000

104 Provvedini et al., 1983; Brennan et al., 1987

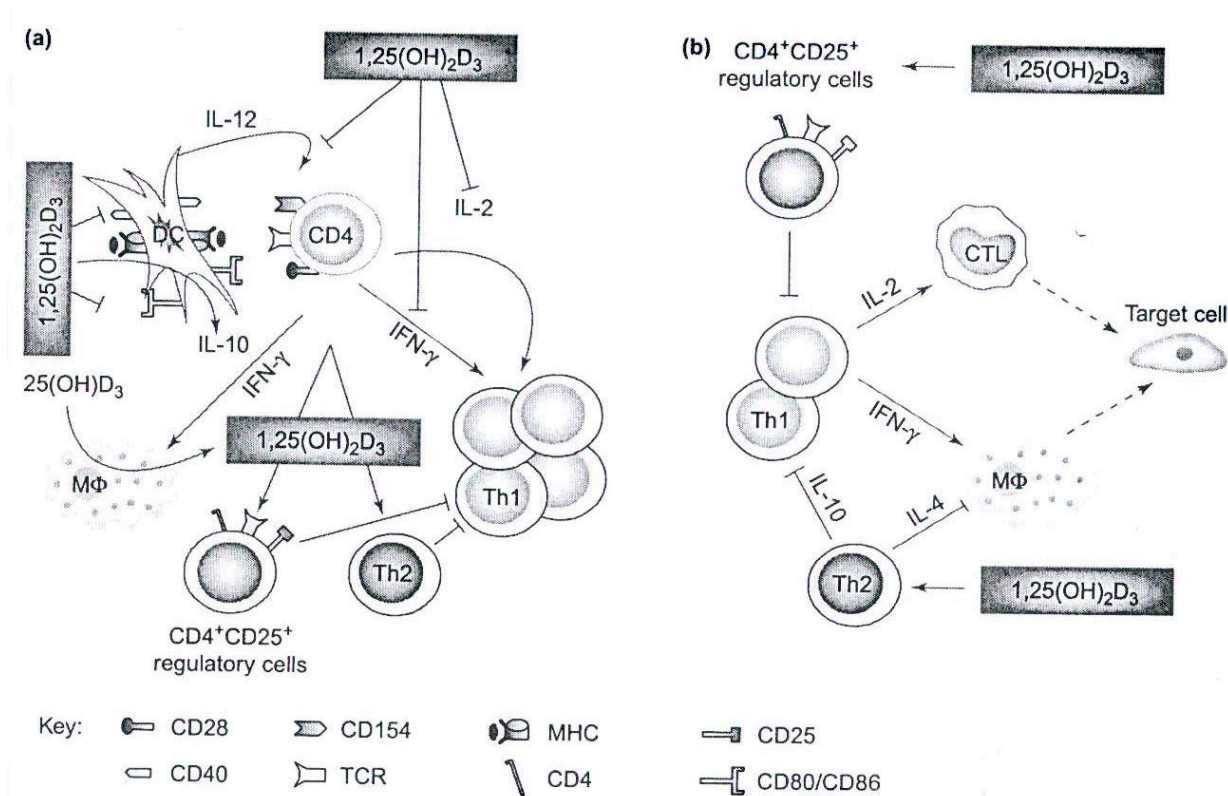
105 Wiese et al., 1992

106 Veldman et al., 2000; DeLuca & Cantorna, 2001

hoher Zelldichte und großer Kern-Plasma-Relation) kaum oder keine VDR's nachweisen, da diese Zellen aktiviert werden müssen, bevor sie VDR in nennenswerter Menge exprimieren können<sup>107</sup>. Für die starke Einflussnahme von VD in die Abläufe des Immunsystems ist neben der Ausbildung von VDR's auf Immunzellen aber noch ein weiterer Punkt von entscheidender Bedeutung: Calcitriol hat in den Signalübertragungsketten der verschiedenen Zellen gemeinsame Ziele, wodurch es an mehreren Angriffspunkten synergistische Wirkungen erzeugen kann. Beispielsweise reguliert VD den nuclear factor (NF) κB sowohl bei T-Lymphocyten<sup>108</sup> als auch bei antigen-präsentierenden Zellen (APC's)<sup>109</sup> herunter und hemmt dadurch effektiv die Transkription der Zielgene.

**Abbildung 8a:** Regulation der Immunantwort durch Calcitriol:  
 b:

a: in den sekundären lymphatischen Organen.  
 b: in den Zielgeweben.



**Abkürzungen:**

MΦ = Macrophage; CD4 = CD4 positive T-Helferzelle; Th1 = T-Helfer Typ1; Th2 = T-Helfer Typ 2; DC = Dendritische Zelle; CTL = cytotoxischer Lymphocyt; CD = cluster of differentiation; TCR = T-Zell-Rezeptor; MHC = major histocompatibility complex; IFN = Interferon; IL = Interleukin;  
 Gestrichelte Linien bedeuten Cytotoxizität, stumpfe Pfeile hemmende Wirkung und spitze Pfeile fördernde Wirkung.

**Nach:** Mathieu & Adorini, 2002

107 Bhalla et al., 1983; Provvedini et al., 1983; Morgan et al., 1996  
 108 Barrat et al., 2002  
 109 D'Ambrosio et al., 1998

Über die molekularbiologischen Wirkungen von Calcitriol auf die einzelnen Zelltypen des Immunsystems gibt es eine Vielzahl von (in vitro durchgeführten) Untersuchungen mit nicht immer konstanten Ergebnissen<sup>110</sup>. Daher ist es schwierig, hierzu auf dem Hintergrund des augenblicklichen Wissensstandes eine exakte und zuverlässige Aussage zu machen.

### 3.2.2. Vitamin D Metabolismus

Viele Immunzellen betreiben einen eigenständigen VD-Metabolismus, wobei diese Aktivität in Ausnahmesituationen sogar den Serumspiegel von Calcitriol beeinflussen kann (s.u.). Die Verstoffwechslung von VD, und v.a. seine Hydroxylierung zu Calcitriol, trägt wesentlich zu den Wirkungen von VD auf das Immunsystem bei. Neben T-Zellen<sup>111</sup> bilden auch aktivierte Makrophagen und DC's<sup>112</sup> in beachtlicher Menge die für diesen letzten Syntheseschritt nötige  $1\alpha$ -OHase. Allerdings erfolgt die Expression des Enzyms in APC's unter anderer Steuerung als in den Nieren (z.B. fördern die Immunstimulantien  $IFN\gamma$  und LPS seine Bildung stark<sup>113</sup>, und es gibt keine Endprodukthemmung). Die Induktion der  $1\alpha$ -OHase in den Zellen des MPS ist ein komplexer Ablauf, der eine Kombination verschiedener Signalübertragungswege beinhaltet. Hierbei spielen viele Messenger (MAP-Kinasen, STAT1 $\alpha$ , HAT p300, C/EBP $\beta$  und HDAC'S) eine wesentliche Rolle<sup>114</sup>. APC's sind so in der Lage, Calcitriol unter Einflüssen des Immunsystems herzustellen, was ein Beweis für seine paracrine Bedeutung in diesem Bereich ist<sup>115</sup>.

Durch die Aktivität der  $1\alpha$ -OHase werden im lokalen Milieu eines Entzündungsgeschehens hohe Konzentrationen (ca.  $10^{-10}$  Mol und mehr) von Calcitriol erreicht<sup>116</sup>, unter denen sich seine immunmodulatorischen Fähigkeiten voll entfalten können. Aufgrund dieser ausgeprägten Synthese von aktivem VD kann bei Erkrankungen, die mit der Überaktivierung von Makrophagen einhergehen (wie es z.B. bei Sarkoidose oder Tuberkulose der Fall ist) häufig eine systemische Hypercalcämie beobachtet werden<sup>117</sup>.

Die Expression der  $1\alpha$ -OHase mit folgender Calcitriolentstehung erfolgt zeitlich nach der Bildung der Macrophagencytokine (z.B.  $TNF\alpha$ , IL-1 und IL-12), weswegen sie mit ihrer Bedeutung als immunmodulatorisches, suppressives Signal zeitkompatibel ist.

---

110 DeLuca & Cantorna, 2001

111 Cadranet et al., 1990

112 Cadranet et al., 1990; Overbergh et al., 'Identification and immune regulation...' 2000 (Macrophagen); Hewison et al., 2003 (DC's)

113 Overbergh et al., 2004

114 Genaueres bei Overbergh et al., 2006

115 Van Etten & Mathieu, 2005

116 Mathieu et al., 2005

117 Dusso et al., 1994

Das wesentliche Enzym des Abbaus von Calcitriol, die 24-OHase, wird (ebenso wie die 1 $\alpha$ -OHase) von Monocyten und Macrophagen, aber auch von B-Lymphocyten (s.u.) gebildet, wobei seine Expression von aktivem VD induziert wird. Obwohl die Promotorregion des 24-OHase-Gens ein klassisches VDRE enthält<sup>118</sup>, hängt die tatsächliche Induzierbarkeit aber stark vom Differenzierungs- und Aktivierungsgrad der Zellen ab: undifferenzierte Monocyten reagieren stark, doch aktivierte und differenzierten Macrophagen sind sehr resistent gegen diese Induktion. Die Ursache hierfür ist IFN- $\gamma$ , das im Umfeld aktivierter Macrophagen in beachtlicher Menge vorliegt und die Effekte des ligandengebundenen VDR auf die Promotorregion des 24-OHase Gens hemmt<sup>119</sup>.

### 3.2.3. Wirkungen auf Lymphocyten

#### 3.2.3.1. B-Lymphocyten

Die Reaktion von aktivierten B-Zellen auf Calcitriol unterscheidet sich (wie man bei in vitro Versuchen feststellte) stark von der Antwort ruhender B-Zellen. Letztere müssen vor der Reaktion aktiviert werden und durchlaufen im Anschluß eine Verzögerungsphase. Erst danach wird vermehrt VDR gebildet und es erfolgt die genomische Transaktivierung VDRE-gekoppelter Genen. Aktive B-Lymphocyten hingegen reagieren sofort und ohne eine weitere in vitro-Aktivierung auf Calcitriol<sup>120</sup>. Untersucht man die Antworten aber bei B-Zellen, die anhand ihres Reifezustandes (und nicht ihres Aktivierungsgrades) in Gruppen eingeteilt wurden, so erhält man ein sehr heterogenes Reaktionsbild, da sich diese Zellen in verschiedenen Aktivitätsstadien befinden. Bildet man aber innerhalb dieser Reife-Gruppen durch Dichte-Fraktionierung Untergruppen von gleichem Aktivitätszustand, so antworten alle Zelltypen im gleichen Aktivitätszustand auch vergleichbar auf Calcitriol. Die Reaktion auf aktives VD hängt also vielmehr vom Aktivierungsgrad der Zellen als von ihrer Gruppenzugehörigkeit ab, was an Subpopulationen der naiven, memory- und germinal-zentrischen humanen B-Lymphocyten in vitro getestet wurde<sup>121</sup>. Die Kontrolle der genomischen Transaktivierung erfolgte durch die Beobachtung der Expression der (in B-Lymphocyten gebildeten) 24 OH-ase. Deren Regulation durch Calcitriol erfolgt auf Transkriptionsebene<sup>122</sup> und das Enzym ist in nicht aktivierten B-Zellen nicht nachweisbar und in seiner Bildung

---

118 Chen & DeLuca, 1995

119 Vidal et al., 2002 beschreiben die genauen Mechanismen dieser Interaktion zwischen IFN- $\gamma$  und der Enzyminduktion durch Calcitriol.

120 Morgan et al., 1999

121 Morgan et al., 2000

122 Chen et al., 1993

strikt von Calcitriol abhängig<sup>123</sup>. Zusammenfassend also ist eine generelle Wirkung des D-Hormons auf B-Lymphocyten bekannt; wie sehr diese die Immunreaktionen der Zellen beeinflusst, ist aber noch unklar.

Heine et al.<sup>124</sup> stellten in vitro eine durch Calcitriol verursachte Verringerung der IgE-Bildung fest, die (wie viele Wirkungen von VDR-Liganden) über eine Hemmung des NF-κB Weges der Gentranskription erfolgt. Auch im Versuch mit Mäusen ließ sich dieser Effekt nachvollziehen, da bei topischer Anwendung von aktivem VD eine IgE-vermittelte Schwellung der Ohrhaut zurückging<sup>125</sup>.

Eine weitere Arbeit beschreibt, dass unter Calcitriol-Einfluss die Antikörperproduktion der B-Lymphocyten (direkt oder indirekt) gehemmt wird<sup>126</sup>; hier wird aber nicht von einer weitreichenderen Bedeutung der Wechselwirkungen zwischen dem D-Hormon und B-Lymphocyten ausgegangen (s.o.).

### 3.2.3.2. T-Lymphocyten

Die zentrale Subpopulation der Lymphocyten sind mit Blick auf die Bedeutung von Calcitriol die CD4<sup>+</sup> T-Zellen<sup>127</sup> (s. Abb. 8a/b und Tab. 2), auch wenn bisher direkte Effekte auf T-Zellen nur in vitro nachgewiesen wurden. Obwohl das Ausmaß der direkten Wirkungen in vivo unklar ist<sup>128</sup>, beeinflusst das D-Hormon (z.T. über die Modulation der APC's) diese Lymphocytengruppe stark, was im Folgenden gezeigt wird.

#### Proliferation und Apoptose

Calcitriol greift an verschiedenen Stellen in die **Proliferation** der Lymphocyten ein. In vivo hemmt es (direkt oder indirekt) die Vermehrung von T-Zellen im Thymus<sup>129</sup> und – selektiv – die von aktivierten T-Lymphocyten und T-Gedächtniszellen<sup>130</sup>. In vitro konnte auch die Antigen-induzierte T-Zell-Aktivierung selbst verhindert werden<sup>131</sup>. Sogar bereits entstandene aggressive T-Zell-Klone (aus Patienten mit Typ I Diabetes) beendeten unter dem Einfluss von (durch aktives VD) modulierten DC's ihre Proliferation, was einen Rückschritt im Ablauf der T-Zell-Differenzierung darstellt<sup>132</sup>.

- 
- 123 Morgan et al., 1996; Morgan et al., 1999  
124 Heine et al., 2002  
125 Katayama et al., 1996  
126 Yang et al., '1α,25 dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>...', 1993  
127 DeLuca & Cantorna, 2001  
128 Adorini, 'Immunomodulatory effects of Vitamin D...', 2002  
129 Yang et al., '1α,25 dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>...', 1993  
130 Muller & Bendtzen, 1992  
131 Bhalla et al., 1984  
132 Van Halteren et al., 2002; van Halteren et al., 2004

Neben der Verhinderung der Proliferation reguliert Calcitriol den Bestand der T-Zellen auch indirekt: in einem Versuch mit NOD (non-obese diabetic, s. Kap. 3.3.2.) Mäusen<sup>133</sup> leitet es über DC's die **Apoptose** von T-Lymphocyten ein, indem es mehrere proapoptotische Signale aktiviert.

### Differenzierung

Die **Differenzierung** und Entwicklung der Zellen in T<sub>H</sub>-1 Richtung wird unterbunden<sup>134</sup> und der Weg der T<sub>H</sub>-2 Bildung aus naiven CD4<sup>+</sup> Lymphocyten begünstigt<sup>135</sup>, was sich an NOD-Mäusen in vitro und in vivo zeigen lässt<sup>136</sup>.

Ein Versuch mit über zwei Generationen unter VD-Mangelbedingungen gezogenen und daher stark VD-defizienten Mäusen zeigte, dass Calcitriol bei Lymphocyten v.a. auf Ebene der zellulären Immunität (d.h. bei T<sub>H</sub>1-Zellen) eingreift: die T-Zell-mediierte Überempfindlichkeitsreaktion vom verzögerten Typ auf Dinitrobenzene fiel hier schwächer aus<sup>137</sup>. Ein vergleichbares Ergebnis lässt sich aber bei unter diesen Bedingungen gehaltenen Mäusen auch durch Supplementierung von Calcitriol erzeugen<sup>138</sup>. Diese Beobachtung deckt sich mit der festgestellten Beeinträchtigung der T-Helfer-Funktionen und der Inhibition der passiven Übertragung zellulärer Immunität durch T<sub>H</sub>1 in vivo<sup>139</sup>. Ebenso zeigt sich das Verhältnis zwischen T<sub>H</sub>1- und T<sub>H</sub>2-Zellen in vivo bei der unter VD-Mangelbedingungen erfolgenden Nachzucht wohl zugunsten der T<sub>H</sub>1-Zellen verschoben<sup>140</sup>.

In vitro fördert das D-Hormon die Expression des GATA-bindenden Proteines 3 (GATA3) in naiven CD4<sup>+</sup> Lymphocyten<sup>141</sup>. Dieses Protein ist ein wichtiger Bestandteil der Regulation der Zelldifferenzierung in Richtung von T<sub>H</sub>2-Lymphocyten<sup>142</sup>.

Calcitriol fördert auch indirekt - sowohl in vitro<sup>143</sup> als auch in vivo<sup>144</sup> - die Entstehung von T-Zellen mit regulatorischen und suppressiven Eigenschaften: es steuert die Differenzierung der APC's in Richtung von DC's mit tolerogenerischer Funktion und ebensolchem Phänotyp; diese wiederum beeinflussen die T-Zell-Entwicklung; s.u.). Solche CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> regulatorische T-Zellen fördern die Immuntoleranz; so vermitteln sie z.B. die Transplantat-Toleranz

133 Casteels et al., '1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> restores...', 1998; van Halteren et al., 2004

134 Lemire et al., 1995; Mattner et al., 2000

135 Boonstra et al., 2001

136 Overbergh et al., '1 alpha,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>...', 2000 (in vitro); Gregori et al., 2002 (in vivo)

137 Yang et al., Vitamin D deficiency..., 1993

138 Yang et al., '1α,25 dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>...', 1993

139 Thomasset, 1994

140 Harvey et al., 2006

141 Boonstra et al., 1998

142 Pai et al., 2004

143 Penna & Adorini, 2000; Piemonti et al., 2000; Griffin et al., 2000.

144 Gregori et al., 2001; Adorini et al., 2003; Adorini et al., 'Pharmacological induction of tolerogenic...', 2004

gegen Pancreasinseltransplantate, was an NOD-Mäusen gezeigt wurde<sup>145</sup>. Durch eine Kombination aus Calcitriol und Dexamethason kann man auch in einem APC-freien Medium aus naiven Human- oder Maus-CD4<sup>+</sup> T-Zellen regulatorische T-Zellen erzeugen<sup>146</sup>. Diese unterscheiden sich von den früher beschriebenen T<sub>R</sub>-Zellen<sup>147</sup> neben der Bildung von CD25 auch in ihrem Cytokinprofil: sie bilden statt IL-5, IL-10 und IFN $\gamma$  nur noch IL-10 und den Wachstumsfaktor TGF ('transforming growth factor')- $\beta$  und können noch stark proliferieren. Selbst in Abwesenheit von APC's ist diese Differenzierung möglich, weil IL-10 als positiver autokriner Faktor wirkt. Dies ist der einzige Fall, in dem dieser Differenzierungsschritt nachweislich direkt und nicht indirekt über mit Calcitriol behandelte DC's oder andere APC's stattfand<sup>148</sup>.

Gibt man Calcitriol zu T-Zellen und DC's zu, so zeigt sich in den ersten 24 Stunden ihres Kontaktes *in vitro* eine deutliche Hemmung der Proliferation von CD4<sup>+</sup> Lymphocyten (80% Rückgang im Vergleich zu Kontrollzellen). Dieser Effekt auf die T-Zell-Proliferation war am größten, wenn unreife DC's (die über mehr VDR's verfügen) coinkubiert wurden<sup>149</sup>. Das zeigt die Bedeutung der VDR'S und des Reifegrades der dendritischen Zellen für die Vermittlung der von VD erzeugten Wirkungen. Ein weiterer Versuch beschäftigte sich mit der Interaktionen zwischen DC's und T-Zellen. Die APC'S wurden mit dem VD-Analog TX 527 (s. Abb. 5b) moduliert und konnten daraufhin beim Kontakt zu autoreaktiven T-Zellen sogar diese fertig differenzierten Lymphocyten in Richtung von T<sub>R</sub>-Zellen dirigieren (was z.B. durch die verringerte Bildung von IFN- $\gamma$  gemessen wurde) und ihre Proliferation beenden (s.o.)<sup>150</sup>.

Auch in die **Oberflächendifferenzierung** der T-Zellen greift das D-Hormon ein: es hemmt z.B. den Oberflächenmarker CD95L (FasL) in seiner Expression, indem es die Aktivität seines Promotors senkt<sup>151</sup>. Normalerweise wird CD95L auf aktivierten T-Zellen und DC's<sup>152</sup> exprimiert und aktiviert bei CD95 (Fas) bildenden Zellen ( das sind z.B. T-Lymphocyten und DC's) die Apoptoseeinleitung. CD95L wirkt auch *in vivo*, da es als Kostimulator die Proliferation von CD8<sup>+</sup> T-Zellen fördert<sup>153</sup> und [über den aktivierten CD95 (Fas) Komplex] sowohl die Reifung der DC's, als auch eine bevorzugte Entwicklung der T-Zellen in T<sub>H</sub>-1

---

145 Siehe hierzu das Kapitel über Diabetes.

146 Barrat et al., 2002 zeigt dies im Rahmen von Versuchen über EAE (s.u. im Kap. Autoimmunkrankheiten).

147 Groux, et al., 1997

148 Barrat et al., 2002

149 Burke et al., 2006

150 Van Halteren et al., 2002; van Halteren et al., 2004

151 Cippitelli et al., 2002; genauere Beschreibung des Hemmungsmechanismus im Kapitel über molekulare Wirkungen auf die Genexpression.

152 Lu et al., 1997

153 Suzuki et al., 2000

Richtung induziert<sup>154</sup>. Insgesamt wird hier direkt die T<sub>H</sub>1-Entwicklung und die aktivierungsinduzierte Apoptose von T-Zellen verhindert, wohingegen indirekt die Apoptose von DC's inhibiert wird. Hier zeigt sich die Vielschichtigkeit und Komplexität der VD-Wirkungen, da das D-Hormon bei diesen APC's auf direktem Weg eher proapoptotisch wirkt (s.u.)<sup>155</sup>.

Aus dem Bereich der Tiermodelle von Mäusen, deren VD-Stoffwechsel gestört wurde, gibt es noch einen Beweis für den Einfluß von Calcitriol auf die Entwicklung von T-Zellen: durch gezielte Kreuzungszucht erzeugt man Mäuse, deren 1 $\alpha$ -OHase-Gen auf beiden Allelen defekt ist (1 $\alpha$ -OHase -/-), weswegen der letzte Umwandlungsschritt von 25(OH)D<sub>3</sub> zu Calcitriol nicht möglich ist. Bei dieser Zuchtlinie ist die Zahl der im peripheren Blut vorhandenen CD4<sup>+</sup> und CD8<sup>+</sup> T-Lymphocyten signifikant verringert<sup>156</sup>, was auf eine Veränderung in der T-Zellbildung schließen lässt. Allerdings fallen bei VDR-gendeletierten Mäusen (VDR-KO oder VDR -/-, d.h. wegen eines Defekts auf beiden Allelen wird der VDR nicht gebildet) in vivo und in vitro keine wesentlichen immunologischen Abnormitäten auf<sup>157</sup>.

### Cytokine

Calcitriol beeinflusst auch das Expressionsprofil der in T<sub>H</sub>1- und in T<sub>H</sub>2-Lymphocyten gebildeten Cytokine massiv (s. Tab. 2). Wichtig ist hierbei zunächst die vermehrte Bildung des in T<sub>H</sub>1-Zellen produzierten, immunmodulatorischen Cytokines IL-10<sup>158</sup>, doch auch die gesteigerte Produktion von TGF $\beta$ -1 und dem T<sub>H</sub>2-Cytokin IL-4, die beide die inflammatorische Aktivität von T-Zellen unterdrücken<sup>159</sup>, ist von wesentlicher Bedeutung. Dies unterstrich ein Versuch mit Mäusen, deren IL-4 Gen deletiert wurde (IL-4 KO Maus)<sup>160</sup>, noch zusätzlich. Bei IL-4 KO Mäusen konnte Calcitriol nicht (wie sonst) verhindern, dass die Autoimmunkrankheit 'experimentelle autoimmune Encephalomyelitis' [die (EAE) ist das wichtigste Tiermodell der multiplen Sklerose (MS) des Menschen] ausbrach und an Schwere zunahm. Overbergh et al.<sup>161</sup> dokumentieren die gesteigerte Bildung von IL-4 in vivo und die daraus resultierenden Schutzeffekte gegen die (v.a. durch T<sub>H</sub>1-Zellen vermittelte) Autoimmunität. Über die tatsächlichen Wirkungen von Calcitriol auf die Bildung von IL-4 gibt es jedoch keine einheitlichen Erkenntnisse; einige Studien kamen auf Ergebnisse, die dem oben

154 Rescigno et al., 2000

155 Penna & Adorini, 2000

156 Panda et al., 2001

157 Mathieu et al., 2001

158 Barrat et al., 2002

159 Cantorna et al., '...D<sub>3</sub> is a positive regulator ...', 1998; einen kurzen Überblick über die Funktionen von IL-4, IL-10 und IFN- $\gamma$  bieten Schulze-Koops & Kalden, 2001

160 Cantorna et al., 'In vivo up-regulation...', 2000

161 Overbergh et al., 2001



beschriebenen gleichen<sup>162</sup>, andere aber stellten keinen<sup>163</sup> oder einen expressionshemmenden Effekt (in vitro)<sup>164</sup> fest. Letzterer ist wohl auf eine direkte Verringerung der Transkription des Cytokingenes zurückzuführen<sup>165</sup>. Man sieht hier einerseits, wie sehr das Versuchsergebnis von den Rahmenbedingungen abhängen kann, und andererseits, wie komplex das D-Hormon die Immunzellen moduliert. Allerdings stimmen die Versuche, die eine Steigerung der IL-4 Bildung dokumentieren, wahrscheinlicher mit der überwiegenden Wirkung im Gesamtorganismus überein, als solche mit anderem Ergebnis: die oben erwähnte Einflußnahme auf T<sub>H</sub>2-Zellen und die Verlagerung der T-Zellentwicklung zugunsten dieses Types erfolgt nämlich v.a. durch IL-4. Durch die Verlagerung auf die T<sub>H</sub>2-Schiene zeigen sich in vitro in der gesamten Lymphocytenpopulation neben dem erhöhten IL-4 auch vermehrt IL-5 und IL-10<sup>166</sup>; beides sind typische Cytokinprodukte dieses Zelltyps.

Eine weitere Modulation der T-Zell-Funktionen erfolgt wohl durch die Inhibition der proinflammatorischen Cytokine Interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-2<sup>167</sup> und GM-CSF<sup>168</sup>, die überwiegend von T<sub>H</sub>1-Zellen exprimiert werden. IFN- $\gamma$  ist das Hauptsignal für die Stimulierung von APC's, weswegen seine verminderte Bildung die weitere Antigenpräsentation und die erneute Aktivierung von Lymphocyten einschränkt oder sogar verhindert. IL-2 wirkt als autokriner Faktor auf T-Lymphocyten; seine Hemmung vermindert die weitere Aktivierung und Proliferation der T-Zellen<sup>169</sup>. GM-CSF aktiviert reife Granulocyten und Macrophagen als Reaktion auf Infektionen zur Entzündungsbildung und Aggregation.

---

162 Cantorna et al., '... D<sub>3</sub> is a positive regulator...', 1998; Boonstra et al., 2001; Overbergh et al., '1alpha,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> induces...', 2000

163 Nashold et al., 2001; Mattner et al., 2000

164 Staeva-Vieira & Freedman, 2002

165 Genaueres hierzu findet sich im folgenden Kapitel über molekulare Wirkungen auf die Genexpression.

166 Boonstra et al., 2001

167 Zusammenfassung bei Muller & Bendtzen, 1996. Zu IL-2 und IFN- $\gamma$  siehe Alroy et al., 1995; Takeuchi et al., 1998; Cippitelli & Santoni, 1998; Staeva-Vieira & Freedman, 2002

168 Tobler et al., 1987

169 Takeuchi et al., 1998

**Tabelle 2**

Übersicht der Wirkungen von Calcitriol auf T-Lymphocyten (↑ Förderung; ↓ Hemmung; = keine Veränderung)

Gebiet	Veränderung/Bedeutung	Literatur
<b>Proliferation</b>	↓	Yang et al., '1 $\alpha$ ,25 dihydroxyvitamin D <sub>3</sub> ...', 1993; Muller & Bendtzen, 1992; Bhalla et al., 1984; Van Halteren et al., 2002; van Halteren et al., 2004
<b>Apoptose</b>	↑ (Gesamtrendenz; indirekt über DC's) ↓ (ein direktes Signal in vitro)	Casteels et al., '1,25-Dihydroxyvitamin D <sub>3</sub> restores...', 1998; van Halteren et al., 2004 Cippitelli et al., 2002
<b>Differenzierung</b>	↓ T <sub>H</sub> 1-Entwicklung ↑ T <sub>H</sub> 2-Entwicklung ↑ T <sub>R</sub> -Entwicklung (indirekt über DC's) Redirektion fertiger T-Ly's zum T <sub>R</sub> -Typ Oberflächendifferenzierung (CD95L↓)	Lemire et al., 1995; Mattner et al., 2000 Boonstra et al., 2001; Overbergh et al., '1 alpha,25-dihydroxyvitamin D <sub>3</sub> ...', 2000 (in vitro); Gregori et al., 2002 (in vivo) Penna & Adorini, 2000; Piemonti et al., 2000; Griffin et al., 2000; Gregori et al., 2001; Adorini et al., 2003; Adorini et al., 'Pharmacological induction of tolerogenic...', 2004; Barrat et al., 2002; Groux, et al., 1997 Van Halteren et al., 2002; van Halteren et al., 2004 Cippitelli et al., 2002
<b>Cytokine</b>	↑ IL-10 (Immunsuppression) ↑ IL-10; ↑ IL-6 ↑ TGF- $\beta$ (antiinflammatorisch) ↑ IL-4 (antiinflammatorisch, T <sub>H</sub> 2-Bildung ↑) ↓ (Transkriptionsfrequenz von IL-4) = IL-4 ↓ IFN- $\gamma$ (Stimulation der APC's), ↓ TNF- $\alpha$ , ↓ IL-1 (alle proinflammatorisch), ↓ IL-2 (autokrin: ↑ Proliferation und Aktivierung der T-Lymphocyten) ↓ GM-CSF (↑ Aggregation von Macrophagen und Granulocyten) ↑ IL-5 (T <sub>H</sub> 2-Cytokin; modulierend)	Barrat et al., 2002; Boonstra et al., 2001 Burke et al., 2006 Cantorna et al., '...D <sub>3</sub> is a positive regulator ...', 1998; Schulze-Koops & Kalden, 2001 Cantorna et al., '...D <sub>3</sub> is a positive regulator ...', 1998; Cantorna et al., 'In vivo up-regulation...', 2000; Schulze-Koops & Kalden, 2001; Overbergh et al., '1alpha,25-dihydroxyvitamin D <sub>3</sub> induces...', 2000; Overbergh et al., 2001; Boonstra et al., 2001 Staeva-Vieira & Freedman, 2002 Nashold et al., 2001; Mattner et al., 2000 Muller & Bendtzen, 1996; Alroy et al., 1995; Takeuchi et al., 1998; Cippitelli & Santoni, 1998; Mattner et al., 2000; Staeva-Vieira & Freedman, 2002; Burke et al., 2006 Tobler et al., 1987; Towers & Freedman., 1998; Towers et al., 1999 Boonstra et al., 2001

### 3.2.4. Zellen des mononucleären Phagocytensystems

Die meisten momentan verwendeten klassischen Immunmodulatoren wirken ausschließlich auf die T-Zell-Population, VDR-Liganden aber auch (und sogar hauptsächlich) auf die APC's, die diesen in der Immunkaskade vorgeschaltet sind. Bei den APC's bilden die Macrophagen, v.a. deren Subpopulation der DC's, die potenteste und auch die für die Wirkungen von Calcitriol wesentliche Subpopulation<sup>170</sup> (s. Abb. 8a/b).

#### Dendritische Zellen<sup>171</sup>

Die DC's sind aus Sicht von Calcitriol die entscheidende Population der Zellen des MPS<sup>172</sup>, obwohl auch Monocyten und Macrophagen beeinflusst werden (s. Tab. 3). Anschließend wird sich diese Arbeit im Wesentlichen an den DC's orientieren, aber bei gegebenen Anlaß auch andere Zellen des MPS erwähnen.

Im Gegensatz zu den bisher nur in vitro nachgewiesenen direkten Einflüssen des D-Hormones auf T-Lymphocyten steht bei DC's eindeutig fest, dass Calcitriol auch in vivo direkt die Zellfunktionen moduliert<sup>173</sup>. Dies beeinflusst indirekt auch die Entwicklung der Lymphocyten maßgeblich (s.o.), sind doch DC's v.a. für die Induktion der T-Zell-medierten Immunantwort von zentraler Bedeutung.

#### Differenzierung und Reifung

Durch Calcitriol werden diese Monocytenabkömmlinge in vitro in allen Stadien ihres Werdeganges richtungsgebend beeinflusst und an ihrer Reifung gehindert. Die Expression des für DC's typischen CD1 wird nicht initiiert, wohingegen der den Monocyten zugeordnete CD14 weiterhin gebildet wird, obwohl die Zellen die Morphologie von DC's aufweisen<sup>174</sup>. Piemonti et al.<sup>175</sup> zeigten, dass Calcitriol die Differenzierung der DC's sogar teilweise rückgängig machen kann. Die Differenzierung der Monocyten zu unreifen DC's wird ebenso unterbunden wie ihre weitere Reifung - ein interessanter Gegensatz zu der weithin bei vielen Zelllinien beobachteten differenzierungsfördernden Wirkung. Generell äußert sich dieses Geschehen in der verringerten Expression von Reifungsmarkern und der gesteigerten Antigenaufnahme<sup>176</sup>.

170 Mathieu, 2006 fasst den momentanen Wissensstand zusammen und präsentiert neue Erkenntnisse.

171 Lagaraine & Lebranchu, 2003 fassen die Wirkungen von VDR-Liganden und anderen Immunsuppressiva auf dendritische Zellen und die Toleranzinduktion zusammen.

172 Tabellarischer Überblick über die Wirkungen von Calcitriol auf DC's bei Adorini et al., 'Dendritic cells as key targets ...', 2004. Wirkung der VD-Analoga auf das Genexpressionsprofil bei Griffin et al., 2004.

173 Griffin et al., 2001; Gregori et al., 2001; Adorini et al., 2002

174 Penna & Adorini, 2000; Piemonti et al., 2000; Griffin et al., 2000; Griffin et al., 2001; Berer et al., 2000; Canning et al., 2001 führen die Verhinderung dieses Reifungsvorganges aus.

175 Piemonti et al., 2000

176 Gauzzi et al., 'Suppressive effect of 1 $\alpha$ , 25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>...', 2005; Genaueres weiter unten.

Es entstehen unter dem Einfluß von Calcitriol *in vitro* und *in vivo* durch Beeinflussung von Aktivierungsablauf und Überlebenszeit Zellen mit tolerogenischen Fähigkeiten und Habitus<sup>177</sup>, die die Bildung von CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> regulatorischen T-Zellen (T<sub>R</sub>, s.o.) induzieren<sup>178</sup>. Ihre Toleranz lässt sich auch durch späteren Kontakt der Lymphocyten zu reifen DC's nicht aufheben und ihre Möglichkeit zur Proliferation bleibt massiv gehemmt<sup>179</sup>. Die Expression von MHC II (und dadurch die Fähigkeit zur Antigenpräsentation), CD83 (einem durch Reifung induzierten Protein) und vielen für die T-Zell-Aktivierung kostimulatorisch wirkenden Oberflächenmolekülen (z.B. CD40, CD80 und CD86 und anderer Adhäsionsmoleküle wie B7.2) ist bei diesen DC's deutlich verringert, was Piemonti et al.<sup>180</sup> *in vitro* an DC's aus peripherem menschlichen Blut und Knochenmark von Mäusen untersuchte. Unter Calcitriol-Einfluß stellten auch Berer et al.<sup>181</sup> an reifen DC's einen Rückgang der Expression von CD40, CD80 und CD86, sowie MHC II fest; nur die Bildung von CD83 blieb unverändert.

Mit obigen Ergebnissen vergleichbar hemmte bei Xu et al.<sup>182</sup> die Behandlung mit Calcitriol bei Monocyten die Bildung von CD40, CD 80 und CD86 massiv. Während aber die Fähigkeit zur Antigenpräsentation verringert wurde, nahm das chemotaktische, bakterizide und phagocytotische Potential bei Monocyten und Macrophagen zu, was ihre Effektivität im Kampf gegen Bakterien und ihre Toxizität gegen Tumorzellen erhöhte<sup>183</sup>.

Bei VDR-KO-Mäusen haben Griffin et al.<sup>184</sup> auf DC's eine deutlich höhere Konzentration von Reifungsmarkern wie MHC II, CD40, CD80 und CD86 gefunden. VDR-Liganden können hier kaum Einfluß auf den Reifungsvorgang nehmen, was die Autoren zu der naheliegenden und kurz darauf bestätigten<sup>185</sup> These führte, dass Calcitriol unter VDR-Vermittlung direkt und indirekt die Anlagerung des nuclear factor  $\kappa$ B an die DNA und dadurch die Transkription verschiedener Gene der DC-Reifung und -Funktion wie z.B. IL-12p40 verhindert.

Abschließend ließ sich unter direktem Einfluß von Calcitriol eine deutliche Verstärkung von Apoptose-Tendenzen in den Zellen beobachten<sup>186</sup>, obwohl ein indirekter, über T-Zellen ablaufender Mechanismus antiapoptotisch wirkt (s.o.).

- 
- 177 Penna & Adorini, 2000; Gregori et al., 2001; Griffin et al., 2001; Van Etten et al., 2004 stellen die Wirkung eines VD-Analogs (TX527) vor.
- 178 Adorini et al., 'Pharmacological induction of tolerogenic...', 2004; siehe auch das Kapitel über T-Zellen.
- 179 Piemonti et al., 2000 zeigen weiterhin ,dass diese Toleranz nicht allogenspezifisch ist, was im Hinblick auf das Kapitel der TransplantationsTherapie mit VDR-Liganden bedeutsam ist.
- 180 Piemonti et al., 2000
- 181 Berer et al., 2000
- 182 Xu et al., 1993
- 183 Gleiches stellten van Etten et al., 2004 an NOD Mäusen fest.
- 184 Griffin et al., 2001
- 185 Barrat et al., 2002; siehe auch im folgenden Kapitel 'Cytokine'.
- 186 Penna & Adorini, 2000

**Tabelle 3**

Zusammenfassung der Wirkungen von Calcitriol auf Zellen des MPS (Monocyten, Macrophagen und DC's).  
 (↑ Förderung z.B. der Produktion / Aktivität; ↓ Hemmung; = keine Veränderung)

Gebiet	Veränderung/Bedeutung	Literatur
<b>Apoptose</b>	↑ (direkt, Gesamttendenz)	Penna & Adorini, 2000
	↓ (indirekt über T-Zell-Kontakt)	Rescigno et al., 2000; Cippitelli et al., 2002
<b>Differenzierung</b>	↓ (Differenzierung und Reifung):	
	↓ CD1 (DC-typisch); CD14 (Monocyten-typisch) bleibt erhalten.	Penna & Adorini, 2000; Piemonti et al., 2000; Griffin et al., 2000; Griffin et al., 2001; Berer et al., 2000; Canning et al., 2001
	Redirektion fertig differenzierter DC's	Piemonti et al., 2000
	↑ Antigenaufnahme; ↓ Reifungsmarker (allgemein)	Gauzzi et al., 'Suppressive effect of 1 $\alpha$ , 25-dihydroxyvitamin D <sub>3</sub> ...', 2005
	↑ Entstehung tolerogener Zellen (Effekt: T <sub>R</sub> -Entstehung ↑)	Penna & Adorini, 2000; Gregori et al., 2001; Griffin et al., 2001; Van Etten et al., 2004; Adorini et al., 'Pharmacological induction of tolerogenic...', 2004
	↓ MHC II; ↓ CD40; ↓ CD 80; ↓ CD 83; ↓ CD86 und ↓ B7.2 (Adhäsionsmolekül)	Xu et al., 1993; Piemonti et al., 2000; Berer et al., 2000; Griffin et al., 2001
	↑ Chemotaxis; ↑ Phagocytose und ↑ Bakterizidität	Xu et al., 1993; van Etten et al., 2004
<b>Cytokine und Chemokine</b>	↑ IL-10 (immunsuppressiv; antagonisiert IL-12; Folge: T <sub>H</sub> 2-Entwicklung ↑)	Penna & Adorini, 2000; van Halteren et al., 2002
	↑ IL-4 (antiinflammatorisch)	Colin et al., 2006
	↓ IL-12 (Immunstimulation; T <sub>H</sub> 1-Entw. ↑)	Lemire et al., 1995; D'Ambrosio et al., 1998; Penna & Adorini, 2000; Van Halteren et al., 2002
	↓ IL-17 (proinflammatorisch; Induktion anderer Cytokine)	Colin et al., 2006
	↓ GM-CSF (↑ Aggregation von Macrophagen und Granulocyten)	Towers & Freedman., 1998; Towers et al., 1999
	↓ TNF- $\alpha$ (Monocyten im peripheren Blut)	Giovannini et al., 2001
	↑ TNF- $\alpha$ (unreife Zellen im Knochenmark)	Hakim & Bar-Shavit, 2003
	↑ PGE <sub>2</sub> (immunsuppressiv)	Koren et al., 1986
	↓ NO (zytotoxisch, Neurotransmission, Vasodilatation)	Garcion et al., 1997
	↑ camp (Cathelicidin antimikrobielles Peptid; wirkt antimikrobiell)	Wang et al., 2004

## Cytokine

Auch die Produktion vieler Cytokine und Chemokine wird so moduliert, dass ein suppressiver Effekt entsteht. Dies zeigt sich in vitro an einer deutlich verstärkten Expression des wichtigen immunsuppressiven Cytokines IL-10<sup>187</sup> (das den Effekt von IL-12 antagonisiert und so die Bildung von T<sub>H</sub>2-Zellen begünstigt) und einer (auch in vivo beobachteten<sup>188</sup>) Hemmung des ebenso wichtigen IL-12<sup>189</sup>. Dieser Effekt ist an der Induktion von tolerogenischen DC's zumindest beteiligt. Die Inhibition des immunstimulatorischen IL-12 in DC's und den anderen APC's ist auch deswegen sehr bedeutsamen, da IL-12 das zentrale Cytokin für die Vorgabe der Richtung ist, in die das Immunsystem aktiviert wird. Seine Hemmung verhindert die Entwicklung von T<sub>H</sub>1 Zellen und fördert die von T<sub>H</sub>2 Zellen (s.o.).

Der GM-CSF, der die Monocyten und Granulocyten zur Aggregation anregt, wird als weiteres immunstimulatorisches Cytokin (wie bei T-Zellen) in seiner Bildung supprimiert, wobei der molekulare Mechanismus bekannt ist<sup>190</sup>. Neben dem GM-CSF wird auch die Expression von TNF- $\alpha$  durch VDR-Liganden beeinflusst – allerdings sind in verschiedenen Studien auch widersprüchliche Resultate beschrieben. Diese kann man zusammenfassen, indem man die Antwort der Zellen abhängig von ihrem Differenzierungs- und Reifegrad sieht: während unreife Zellen wie die des Knochenmarkes durch Steigerung der Expression von TNF- $\alpha$  reagieren<sup>191</sup>, zeigen reifere Zellen wie die Monocyten des peripheren Blutes eine verringerte Bildung des Cytokines<sup>192</sup>.

In einer älteren Untersuchung<sup>193</sup> wurde eine Verstärkung der Produktion des suppressiven Prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) bei Monocyten allgemein beobachtet, was die gleichgerichtete Wirkung des Calcitriol weiter steigern und die T-Zellproliferation hemmen würde; dieses Ergebnis wurde seither nicht bestätigt, aber auch nicht widerlegt.

Interessanterweise wirkt Calcitriol auf Zellen des MPS nicht nur immunsuppressiv, sondern fördert auch ihre antimikrobielle Aktivität, wobei die zugrundeliegenden Mechanismen im Zellkern wohl nicht in der Transkription der Gene protektiver Cytokine zu finden sind<sup>194</sup>.

Es gibt noch viele Beispiele für immunrelevante Aktivitäten des D-Hormones; so verringert es z.B. die durch Immunzellen verursachten Schäden am ZNS bei der experimentellen autoimmunen Encephalomyelitis (dem Tiermodell der Multiplen Sklerose), indem es die (in

187 Penna & Adorini, 2000; van Halteren et al., 2002

188 Van Halteren et al., 2002

189 Lemire et al., 1995; D'Ambrosio et al., 1998; Penna & Adorini, 2000

190 Beschreibung im Kapitel der molekularen Wirkungen auf die Genexpression.

191 Hakim & Bar-Shavit, 2003

192 Giovannini et al., 2001

193 Koren et al., 1986

194 Martineau et al., 2006

Macrophagen, aktivierter Mikroglia und Astrocyten erfolgende) Produktion von NO hemmt<sup>195</sup>. Diese "Waffe" des Immunsystems schädigt auch das körpereigene Gewebe (v.a. das empfindliche ZNS) massiv, da NO als freies Gasradikal viele biologische Funktionen wie Vasodilatation, Neurotransmission und Cytotoxizität mediiert<sup>196</sup>.

Da all diese Befunde aber im Rahmen von Untersuchungen zu bestimmten Erkrankungen erhoben wurden, werde ich sie auch in diesem Rahmen besprechen.

### 3.2.5. Molekulare Wirkungen auf die Genexpression

Calcitriol beeinflusst über klassisch aufgebaute und anders strukturierte, funktionelle VDRE's neben den Genbereichen der normalen Hämatopoese<sup>197</sup> auch verschiedene Gene, die in Leukocyten die Immunreaktionen regulieren (s.u.).

Beim Gen der induzierbaren Stickoxid-Synthase Typ II (iNOS II)<sup>198</sup> wurde ebenso wie beim IFN- $\gamma$ -Gen<sup>199</sup> im Promotorbereich ein klassisches VDRE<sup>200</sup> mit direkter Suppressorfunktion für den aktivierten VDR Komplex lokalisiert. Zusätzlich wirkt Calcitriol selbst bei Letzterem an einem aufwärts gelegenen Enhancer-Element, das wesentliche Bedeutung für die Promotoraktivierung hat, negativ regulierend. Allerdings hat eine in vivo Studie - hier ebenso wie bei der Inhibition der TNF- $\alpha$  Bildung - nur einen kaum merklichen inhibitorischen Effekt gezeigt<sup>201</sup>.

Dennoch ist aus in vitro-Versuchen Genaueres über einen Mechanismus bekannt, der an der durch Calcitriol vermittelten Hemmung der TNF- $\alpha$  Bildung beteiligt ist. Neben der Verringerung der Aktivität von NF- $\kappa$ B spielt auch die Aktivitätssteigerung bei seinem cytosolischen Inhibitor, I- $\kappa$ B- $\alpha$ , eine Rolle. NF- $\kappa$ B ist ein wesentlicher Transkriptionsfaktor verschiedener proinflammatorischer Mediatoren, so dass dieser Regulationsmechanismus wohl für die Steuerung der Transkription verschiedener proinflammatorischer Cytokine von Bedeutung ist<sup>202</sup>.

Die von Hakim und Bar-Shavit<sup>203</sup> festgestellte, durch das D-Hormon verstärkte TNF- $\alpha$  Bildung bei Knochenmarks-Macrophagen mag einer plausiblen These zufolge zwei Mechanismen beinhalten. Während ein direkter Effekt über die Bindung an ein VDRE

---

195      Garcion et al., 1997  
196      Dawson & Snyder, 1994  
197      Zusammenfassung bei Luong & Koeffler, 2005; siehe auch Kap. Leukämie.  
198      Garcion et al., 2003  
199      Cippitelli & Santoni, 1998  
200      Siehe die Beschreibung im Kapitel 'Signalübertragungswege'.  
201      Cantorna et al., '...D<sub>3</sub> is a positive regulator...', 1998  
202      Shany et al., 2006  
203      Hakim & Bar-Shavit, 2003

erfolgen kann, ist eine weitere, indirekte Einflußnahme durch die Verstärkung der LPS-Aktivität möglich. Diese müsste durch die Hochregulation der Expression von CD14, dem membranständigen LPS-Rezeptor erfolgen.

Am IL-2 Gen unterdrückt in vitro der ligandengebundene VDR-RXR Komplex die Transkription, weil er die Bildung des NF-AT ('nuclear factor of activated T cells') / AP-1 (Aktivator-protein-1, einem Transkriptionsfaktor, der für sowohl für die basale als auch für die Calcitriol- und die Calcium-induzierte Genaktivierung nötig ist<sup>204</sup>) Komplexes unterbindet, was letztlich eine stabile Bindung im Promotorbereich verhindert<sup>205</sup>; auch hier fehlt bisher in vivo eine Bestätigung der Wirksamkeit.

Genauso hat die Verlagerung von der T<sub>H</sub>1 auf die T<sub>H</sub>2-Schiene einen auf molekularer Ebene bekannten Mechanismus: Die T<sub>H</sub>2-spezifischen Transkriptionsfaktoren GATA-3 und c-maf, die für die erhöhte Expression von IL-4, IL-5 und IL-10 verantwortlich sind, werden in Reaktion auf die Behandlung mit Calcitriol vermehrt gebildet<sup>206</sup>. Die in einem anderen Versuch festgestellte Hemmung der Bildung von IL-4 zeugt von einer direkten Interaktion des ligandengebundenen VDR mit der Promotorregion des IL-4-Genes – wohl auf Ebene der NF-AT Bindungsstelle<sup>207</sup> (s.o.).

An aktivierten T-Zellen wurde festgestellt, dass Calcitriol die Transkription des Fas-L-Genes unterdrückt, indem der ligandengebundene VDR-RXR-Komplex mit einem nicht-kanonischen c-Myc DNA-Bindungselement in großer Nähe zum Startpunkt der Transkription interagiert<sup>208</sup>. Dies führt indirekt zu einer Minderung der Apoptosetendenz aktivierter T-Zellen.

Die sowohl bei APC's als auch bei T-Helferzellen erfolgende Transkription des GM-CSF-Genes wird durch VDR-Liganden im Promotorbereich über eine genau bekannte Wirkung auf die Polymeraseaktivität unterdrückt. Diese ist sehr interessant, da sie durch ligandengebundene VDR-Monomere (und nicht durch den üblichen heterodimerischen VDR-RXR $\alpha$ -Komplex) vermittelt wird<sup>209</sup>.

Die Inhibition der Reifung der DC's durch Calcitriol geschieht im Zusammenhang mit seiner Hemmung des Interferon-Regulatorischen Faktors 4 (IRF-4). Dieser auf lymphoide und myeloide Zellen beschränkte Transkriptionsfaktor aus der IRF-Familie ist während der normalen Differenzierung der Monocyten zu DC's massiv hochreguliert<sup>210</sup>.

204 Dies wurde im Fall des Involucrin-Genes bei Bikle et al., 2003 festgestellt.

205 Alroy et al., 1995; Takeuchi et al., 1998

206 Boonstra et al., 2001

207 Staeva-Vieira & Freedman, 2002

208 Cippitelli et al., 2002

209 Towers & Freedman., 1998; Towers et al., 1999

210 Gauzzi et al., 'IRF-4 expression in the human...', 2005



Die bei aktivierten Macrophagen und DC's beobachtete Hemmung der IL-12-Expression wird auf der Transkriptionsebene durch Herunterregulation des 'nuclear factor' (NF)  $\kappa$ B erreicht (siehe auch bei TNF- $\alpha$ )<sup>211</sup>. Sowohl die Aktivierung als auch die Bindung des NF  $\kappa$ B an seine spezielle Bindungsstelle am Promotor der p40-Untereinheit des IL-12 werden hier unterbunden. Auf das molekularbiologische Ziel, das von wesentlicher Bedeutung für die Produktion der proinflammatorischen Cytokine und Chemokine von Leukocyten ist<sup>212</sup>, nimmt Calcitriol an verschiedenen Punkten bei APC's<sup>213</sup> und auch bei T-Zellen<sup>214</sup> Einfluß.

Neben all diesen Effekten, die eher die Toleranz des Immunsystems steigern, ist auch der molekulare Hintergrund der verstärkten Expression von zwei antimikrobiellen Peptiden, die ein Bestandteil der angeborenen Immunantwort sind, bekannt. Wang et al.<sup>215</sup> identifizierten im Promotorbereich der Defensin  $\beta$ 2- und Cathelicidin antimikrobielles Peptid - Gene ein VDRE mit Enhancer-Funktion, das auch bei in vitro – Tests die Expression der nachgeschalteten Gene steuerte. Dies ist ein Hinweis auf die Seite der VD-Wirkungen im Immunsystem, die die Reaktionsfähigkeit gegen Infektionen erhalten oder sogar fördern.

Die Vielzahl von Versuchen zeigt verschiedene Möglichkeiten der Einflußnahme der VDR-Liganden auf viele intrazelluläre Signalwege. Dies ermöglicht eine Vorstellung der zahlreichen Fähigkeiten von Calcitriol und seiner Analoga, in die Differenzierung, Reifung und Aktivierung der Lymphocyten und APC's einzugreifen, was ihre Eignung für den antiinflammatorischen Einsatz unterstreicht.

### 3.2.6. Therapiestrategien und -probleme mit VDR-Liganden

Es gibt zahlreiche Versuchsberichte, in denen neben Calcitriol auch seine Analoga als Immunsuppressiva mit Erfolg getestet wurden<sup>216</sup>. Die immunmodulatorischen Fähigkeiten von Calcitriol lassen sich in vitro aber erst bei Konzentrationen von mindestens  $10^{-10}$  Mol beobachten<sup>217</sup>, was die für die Regulation des Knochenstoffwechsels nötigen Mengen um das 100- bis 1000-fache übersteigt. Deswegen liegt das Hauptproblem seiner Anwendung in den bei so hohen systemischen Konzentrationen auftretenden, Dosis-limitierenden Nebeneffekten wie Hypercalcämie, Hypercalciurie, renale Calcifikation und verstärkter Calciumeinlagerung in die Knochen.

---

211 D'Ambrosio et al., 1998

212 Li, Q. & Verma, 2002

213 Griffin et al., 2003

214 Barrat et al., 2002

215 Wang, T.T., et al., 2004

216 Abe et al., 1989; Uskokovic et al., 2000

217 Van Etten & Mathieu, 2005

Im lokalen Milieu von Entzündungsherden können zwar durch die Calcitriolproduktion der Macrophagen solch hohe Konzentrationen erreicht werden (s.o.), doch müsste man systemisch massive Dosen des D-Hormones verabreichen, um überall vergleichbare Bedingungen zu schaffen. Dies aber würde zu sehr schweren Formen der oben genannten unerwünschten Wirkungen führen. Um die hypercalcämischen Effekte solch hoher Calcitriol-Konzentrationen zu umgehen, scheint es unbedingt nötig, auf VD-Analoga (siehe Kap. 2.6.) auszuweichen. Diese synthetischen Produkte wurden mit dem Ziel entworfen, die calcämischen Wirkungen von Calcitriol zu verringern und andere Effekte zu verstärken, doch ist das Problem der Hypercalcämie bisher noch nicht völlig zufriedenstellend gelöst<sup>218</sup> – auch wenn es bisweilen anderslautende Berichte gibt<sup>219</sup>.

Die oben beschriebenen bedeutenden immunregulatorischen Qualitäten von Calcitriol beschränken sich nicht auf reine Suppression, sondern zeichnen sich durch die Entstehung von Immunshifts und regulatorischen Zelltypen aus. Die meisten immunmodulatorischen Pharmaka, die gegenwärtig im klinischen Gebrauch sind, wirken fast ausschließlich durch die Beeinflussung von T-Lymphocyten. Aufgrund ihrer ähnlichen Wirkprinzipien ist eine Kombination verschiedener Mittel bestenfalls mäßig erfolgreich<sup>220</sup>. Hier hebt sich Calcitriol ab, da es hauptsächlich auf die in der Immunkaskade den Lymphocyten vorgeschalteten APC's (und bei diesen v.a. auf DC's) wirkt. Hiervon ausgehend scheint es also hervorragend für eine Kombinationstherapie mit anderen Immunmodulatoren geeignet, da es durch sich ergänzende Wirkmechanismen mit diesen synergistisch, also überadditiv, arbeiten könnte. Dies ermöglicht eine deutliche, in teilweise subtherapeutische Mengen reichende Reduktion der Einzeldosen der verwendeten Mittel und somit auch eine beachtliche Verringerung der Nebenwirkungen. Überdies kann man VDR-Liganden mit pharmazeutischen Mitteln kombinieren, die speziell deren unerwünschte Wirkungen antagonisieren.

Die Strategie zur Vermeidung von unerwünschten Effekten des Calcitriol besteht also aus drei Möglichkeiten, die auch miteinander kombiniert werden können: Man verwendet Analoga, kombiniert verschiedene, synergistische Immunmodulatoren und/oder bekämpft die Nebenwirkungen durch sie gezielt antagonisierende Mittel<sup>221</sup>. Die gebräuchlichen Therapieformen, bzw. die in Versuchen angewendeten Kombinationstherapien werden später im Rahmen der einzelnen besprochenen Erkrankungen genauer betrachtet.

---

218 DeLuca & Cantorna, 2001

219 Van Etten et al., 'Analog of 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>...', 2003; Nagpal et al., 2005

220 Van Etten & Mathieu, 2005

221 Van Etten & Mathieu, 2005 bieten einen kompakten Überblick über synergistische Effekte von VDR-Liganden mit anderen Immunsuppressiva und die Kombination mit Inhibitoren der Knochen-Resorption.

### 3.2.7. Zusammenfassung

Calcitriol hat auf das Immunsystem hauptsächlich im Bereich der dendritischen Zellen und der T- Lymphocyten beachtliche Wirkungen, die den Charakter der Immunantworten massiv zu höherer Immuntoleranz hin beeinflussen<sup>222</sup>. Dies wird im Wesentlichen durch die Entstehung von unreifen DC's mit tolerogenischen Fähigkeiten und entsprechendem Habitus, sowie die Verschiebung der T-Zell Populationen in Richtung der T<sub>H2</sub>- und der T<sub>R</sub>-Zellen erreicht. Letzteres schränkt die Durchführung der zellvermittelten Immunantworten, dem zentralen Instrument in der Entstehung und dem Voranschreiten von Autoimmunreaktionen und Transplantatabstoßungen, massiv ein. Doch auch die Stärkung der Apoptotendenz der Immunzellen und die gesteigerte Bildung modulatorischer und regulatorischer Cytokine in Verbindung mit der Hemmung inflammatorischer Botenstoffe leisten hierzu einen Beitrag.

Die Immunsuppression scheint interessanterweise spezifisch für autoaggressive und überschießende Reaktionen zu gelten, da Immunantworten gegen körperfremdes Protein unbeeinflusst blieben. Dies wurde an NOD (non-obese diabetic) -Mäusen beobachtet, die in ihrer Reaktion auf die Immunisierung mit diabetes-spezifischem Autoantigen durch Calcitriol gehemmt wurden, auf eine Impfung mit körperfremdem Ovalbumin aber normal reagierten<sup>223</sup>.

Gegen Infektionen kann sich der Körper unter VD-Einfluß ebensogut oder sogar besser behaupten, wie ein Versuch mit Tuberkulose-Kontaktpersonen in London zeigte. Hier bewirkte die einmalige orale Gabe von 2,5 mg Vitamin D<sub>2</sub> eine deutliche Steigerung der antimycobakteriellen Immunität gegen TB, v.a. bei Testpersonen, die vor der Verabreichung VD-defizient waren. Tuberkulosepatienten wurden schon vor Entdeckung der Antibiotika mit Vitamin D behandelt<sup>224</sup>. Auch konnte man keine höhere Anfälligkeit gegenüber opportunistischen Infekten unter Calcitriol-Einfluß in einer Testinfektionsreihe mit *Candida albicans* und einer Spezies der Herpesviren beobachten<sup>225</sup>.

Dieses letzte Beispiel könnte Teil der Wirkungen des D-Hormones auf das angeborene Immunsystem sein. In einer Reihe von humanen Körperzellen (u.a. Knochenmarkszellen, Monocyten, Neutrophilen und Hautzellen) induzieren Calcitriol und seine Analoga die Expression des antimikrobiellen Peptides Cathelicidin (CAMP oder CAP18) und des humanen b-Defensines 4 (DEFB4, ehemals DEFB2)<sup>226</sup>. Diese Bestandteile der angeborenen

---

222 Mathieu et al., 2004

223 Overbergh et al., '1 alpha,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> induces...', 2000

224 Martineau et al., 2006

225 Cantorna et al., '...D<sub>3</sub> prolongs graft survival...' 1998

226 Wang, T.T., et al., 2004; Gombart et al., 2006

antimikrobiellen Immunabwehr reagieren nur bei Menschen und Schimpansen durch vermehrte Expression auf Calcitriol<sup>227</sup>.

Da zu den Wirkungen von Calcitriol auf den humoralen Bereich des angeborenen Immunsystems noch kaum Daten vorliegen, beschränkt sich diese Arbeit auf eine kurze Erwähnung; dennoch mag hieraus ein neuer Zweig der antimikrobiellen Therapie entstehen.

Die beschriebenen Ergebnisse lassen darauf schließen, dass durch die Anwendung von Calcitriol und seinen Analoga das Auftreten und der Verlauf von verschiedenen Autoimmunerkrankungen (v.a. solchen mit starker T-Zellbeteiligung) ebenso wie die Toleranz und damit die Überlebenszeit von Transplantaten positiv beeinflusst werden können. In ihrer Wirkart zeichnen sich VDR-Liganden gegenüber den anderen zur Zeit verwendeten Immunsuppressiva dadurch aus, dass sie ihren Wirkungs-Schwerpunkt bei den APC'S und nicht im Bereich der T-Zellen haben. Dies macht sie zu vielversprechenden Kandidaten für niedrig dosierte, synergistische Kombinationstherapien. Niedrige Dosen sind für die Therapieverträglichkeit wegen der selbst bei weniger calcämischen Analoga noch problematischen Nebenwirkungen (z.B Hypercalcämie) erforderlich.

In den letzten Jahren wurden Daten gesammelt, nach denen der für optimale Wirkungen auch im immunmodulatorischen Bereich nötige Plasmaspiegel von VD zwischen 30 und 80ng/ml liegen sollte<sup>228</sup>. Da die allgemeine Versorgungslage in der Bevölkerung mäßig ist (vgl. Kap. 2.5.) müssten täglich 3000-5000 IU VD aufgenommen werden<sup>229</sup>, damit es seine Potenz in der Steuerung des Immunsystems voll entfalten kann. Hier sind seine prophylaktischen und metaphylaktischen Wirkungen in der Vermeidung immunmediierter Krankheiten von zentraler Bedeutung.

---

227 Gombart et al., 2006

228 Hollis, 2005; Hollis & Wagner, 2005

229 Vieth, 1999; Heaney et al., 2003

## 3.3. Autoimmunkrankheiten und VDR-Liganden

### 3.3.1. Multiple Sklerose

#### 3.3.1.1. Grundlagen<sup>230</sup>

##### Multiple Sklerose

Die Multiple Sklerose (MS) ist eine primär entzündliche Erkrankung des ZNS mit herdförmiger Entmarkung der Nervenfasern, deren **Ätiologie** im Detail unklar ist, aber im Zusammenhang mit Autoimmunreaktionen (durch T-Zellen vermittelt) gegen Markscheidenantigene der Nervenzell-Axone steht. Diese zentrale Beteiligung von T-Zellen wird zwar bisweilen angezweifelt<sup>231</sup>, gilt aber weithin als bewiesen<sup>232</sup>. Neben der gesicherten Bedeutung des genetischen Hintergrundes (erstgradige Verwandte von MS-Patienten haben ein 20 bis 40 mal höheres Risiko als der Bevölkerungsdurchschnitt, diese Erkrankung ebenfalls zu entwickeln<sup>233</sup>) spielen Umweltfaktoren, wie die Menge der Sonneneinstrahlung<sup>234</sup> und alimentäre Faktoren eine auslösende Rolle: Aufnahme von Lebensmitteln wie Getreide (mit hohem Phytatgehalt), Fleisch und Milch korrelieren positiv mit dem Auftreten von MS, z.B. Fisch, Öl, Gemüse und Reis (niedriger Phytatgehalt) aber negativ. Zusätzlich zur genetischen Vorbelastung ist also auch ein auslösendes, von Umwelteinflüssen erzeugtes Moment nötig. Eine Virusbeteiligung wird im Gegensatz zu diesen gesicherten Erkenntnissen nur vermutet, ist aber bisher unbestätigt. Frauen sind öfter betroffen als Männer, wobei die Krankheit üblicherweise im Alter zwischen 20 und 40 Jahren ausbricht. Die im ZNS entstehenden Herde sind v.a. periventriculär anzutreffen, rötlich- oder gelblich-grau, über den gesamten Hirn- und Rückenmarksbereich fleckförmig verteilt und von derber Konsistenz.

**Histologisch** erkennt man perivenöse, lymphoplasmazelluläre Infiltrate und selektive Entmarkung mit folgender gliöser Narbenbildung. Es sind vier charakteristische Basismuster von neuropathologischen Läsionen bekannt, die wohl unterschiedliche Krankheitsmechanismen widerspiegeln<sup>235</sup>. Die im ZNS versammelten und für die Entmarkungsvorgänge verantwortlichen Leukocyten sind überwiegend T-Lymphocyten und Makrophagen.

---

230 Eine ausführliche Darstellung vieler grundlegender Aspekte findet sich bei VanAmerongen et al., 2004. Siehe auch Kap. 7.2.

231 Chaudhuri & Behan, 2005

232 Adorini, 2001

233 Hayes, 2000

234 Hayes, 2000

235 Lucchinetti et al., 1996

Das **klinische Bild** ist von verschiedensten cerebralen und spinalen Symptomen wie Ataxie, (v.a. spastischen) Paresen, Sensibilitäts- und Sehstörungen und in späteren Stadien auch von psychischen Störungen wie Depressivität, Euphorie und (seltener) Psychosen geprägt. Der Krankheitsverlauf ist zunächst schubförmig, 'relapsing-remitting MS' (RRMS), und wird mit zunehmenden Alter chronisch progredient, 'secondary progressive MS' (SPMS). Auch eine primär progressive PPMS ist bekannt. Bei den beobachteten Symptomen treten häufig Spontanremissionen auf, was die Beurteilung von Behandlungserfolgen erschwert.

Die **Prognose** ist stark von Verlaufsform und Komplikationen abhängig; in ca. 10-30% der Fälle liegen gutartige Formen vor, die meist zufällig diagnostiziert werden und bei denen keine charakteristischen Behinderungen entstehen. 5-10% allerdings bilden bösartige Formen mit einem binnen Monaten bis wenigen Jahren tödlichen Verlauf.

### Experimentelle allergische Encephalomyelitis

Die experimentelle allergische Encephalomyelitis (EAE) ist ein in der Forschung häufig genutztes und recht geeignetes Tiermodell für die humane MS<sup>236</sup>, das durch autoimmunisierende Impfung der Versuchstiere mit verschiedenen Markscheidenproteinen (z.B. Myelinbasisprotein) verursacht wird. Die Folge dieser Injektion ist ein der MS ähnliches Krankheitsbild, an dem sich deswegen die prophylaktische und therapeutische Effektivität der verschiedenen zu testenden Maßnahmen recht gut beurteilen lässt. Trotz vieler Parallelen gibt es auch Unterschiede zur MS, z.B. die fehlende generelle Atrophierung von Gehirn und Rückenmark, sowie die Einphasigkeit. Dies rückt sie in die Nähe der auch ätiologisch ähnlich entstehenden ADEM (hyperakute und akute Demyelinisation als Komplikation einer Schutzimpfung, welche aus Geweben mit cerebralem Ursprung hergestellt wurde)<sup>237</sup>, ändert aber nichts daran, dass sie das beste bekannte Studienobjekt für MS ist.

---

236 Van Etten et al., 'Combination of a 1,25-dihydroxyvitamin D...!', 2003  
237 Chaudhuri & Behan, 2005

### 3.3.1.2. Wirkungen auf zellulärer Ebene<sup>238</sup>

An der EAE wurde gezeigt, dass autoreaktive T<sub>H</sub>1 Lymphocyten wohl bei der Induktion als auch im Verlauf der Erkrankung (so wie bei MS) eine wesentliche Rolle spielen<sup>239</sup>. Da aber Calcitriol<sup>240</sup> die Entwicklung von T-Zellen in T<sub>H</sub>1-Richtung durch die Inhibition der IL-12-Bildung blockiert (s. Abb. 9), ist es ein vielversprechender Kandidat zur Therapierung von EAE und MS. Seine Effektivität in der Behandlung von EAE beruht aber nicht auf der Kontrolle von CD8<sup>+</sup> T-Lymphocyten<sup>241</sup>, obwohl auch diese sowohl als Suppressoren als auch als Effektoren der mit EAE assoziierten Entzündung arbeiten.

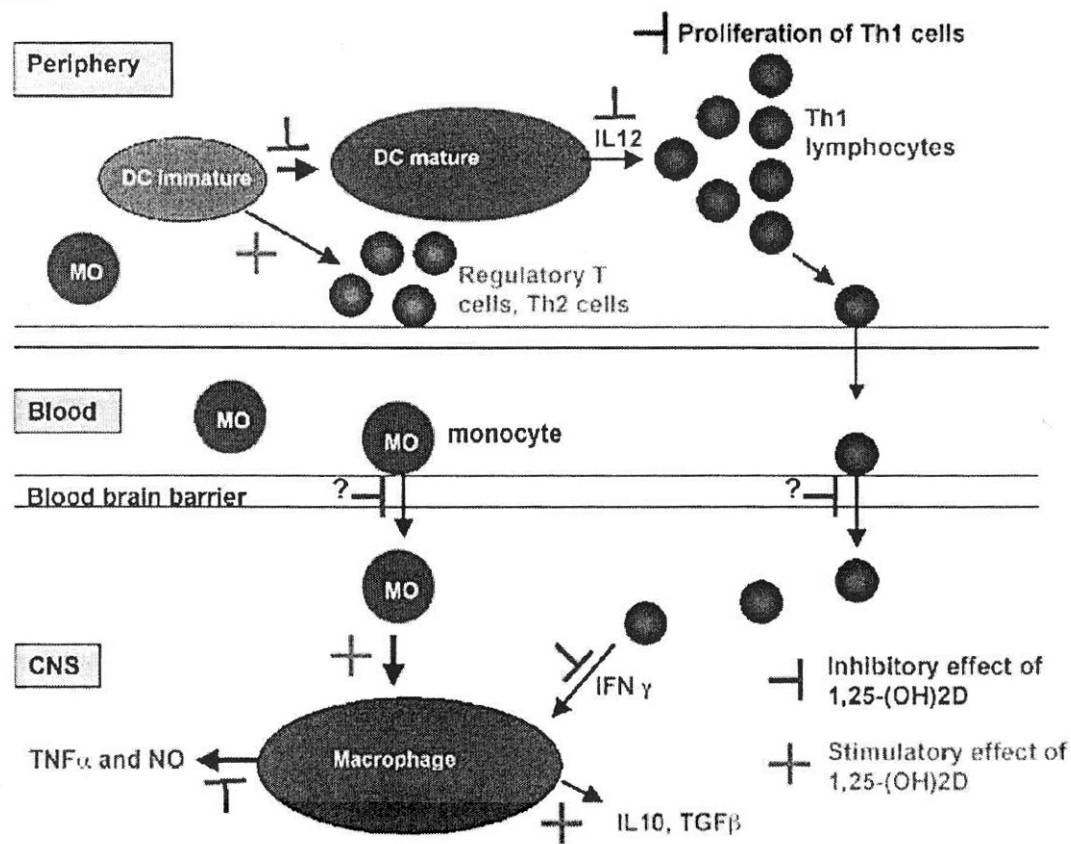
Im Gehirn werden die Enzyme für den Auf- und Abbau von Calcitriol (die 1 $\alpha$ -OHase und die 24-OHase) exprimiert<sup>242</sup>. D-Hormon kann auch die intakte Blut-Hirn-Schranke passieren<sup>243</sup>, und obwohl Wirkungen von Calcitriol auf diese nicht bekannt sind, lassen Daten aus EAE-Versuchen auch von dieser Seite her eine Inhibition der zellulären Infiltration vermuten<sup>244</sup>.

Im ZNS selbst werden verschiedene Zelltypen beeinflusst<sup>245</sup>. Im Hinblick auf die Zellen des Immunsystemes inhibiert es die APC's des ZNS (wie z.B. Mikroglia), die die intracerebralen T-Zell-Antworten regulieren<sup>246</sup>, direkt und wirkt auch auf eingewanderte Lymphocyten und APC's dämpfend, bzw. verringert die Ansammlung von Macrophagen direkt<sup>247</sup> (s. Abb. 9). Bei DC's und auch bei anderen APC's wird die Antigenpräsentation im ZNS unter seinem Einfluß deutlich verringert, was eine stark reaktionsschwächende Immunmodulation darstellt<sup>248</sup>. Ferner wurde bei EAE festgestellt, dass Calcitriol die Expression der induzierbaren Stickoxid-Synthase (NOS II oder iNOS) bei Macrophagen, aktivierter Mikroglia und Astrocyten hemmt<sup>249</sup>, was den Krankheitsverlauf weiter günstig beeinflusst, da NO und die NOS mit der Pathophysiologie von MS und EAE eng verbunden sind<sup>250</sup>. Neben diesen intracerebralen Aktivitäten können VDR-Liganden auch außerhalb des ZNS, in den peripheren Lymphorganen, immunmodulierend eingreifen und die Entwicklung von encephalitogenen T-Zellen inhibieren.

- 
- 238 Die intracerebrale Bedeutung von Calcitriol ist im Kap. über die Rolle von VD im ZNS genau beschrieben.  
 239 Adorini, 2001  
 240 Für die allgemeinen immunmodulatorischen Fähigkeiten von Calcitriol siehe Kap. 3.2.  
 241 Meehan & DeLuca, 'CD8<sup>+</sup> T cells...', 2002  
 242 St-Arnaud, 1999; Zehnder et al., 2001; Garcion et al., 2002  
 243 Gascon-Barre & Huet, 1983  
 244 Nashold et al., 2000  
 245 Siehe hierzu Garcion et al., 2003.  
 246 Aloisi et al., 'Regulation of T-cell responses...', 2000  
 247 Nashold et al., 2000  
 248 Nataf et al., 1996  
 249 Garcion et al., 1997; diese bei EAE festgestellte, verminderte Entstehung von NO und ihre Folgen werden im Kap. 3.2.4. im Unterkapitel der Einflüsse auf DC-Cytokine genauer beschrieben.  
 250 Parkinson et al., 1997; Giovannoni et al., 1998; Licinio et al., 1999

**Abbildung 9**

Darstellung der Wirkungen von Calcitriol auf DC's, Macrophagen und T-Zellen im Rahmen der MS. Wirkungen auf andere Zellen des ZNS sind hier nicht abgebildet.



**Abkürzungen:**

Dendritische Zelle = DC; Macrophage/Monocyt = MO; T-Helfer 1 Lymphocyt = Th1; T-Helfer 2 Lymphocyt = Th2; IFN $\gamma$  = Interferon  $\gamma$ ; TNF $\alpha$  = Tumor-Nekrose Faktor  $\alpha$ ; IL = Interleukin

**Nach:** VanAmerongen et al., 2004

Ebenso mögen die abhängig von Calcitriol systemisch steigenden Spiegel von IL-4<sup>251</sup> und TGF- $\beta$ 1<sup>252</sup> für seine Fähigkeiten in der MS-Therapie mitverantwortlich sein, da sowohl die Anwendung von IL-4<sup>253</sup>, als auch von TGF- $\beta$ 1<sup>254</sup> als bei EAE hilfreich beschrieben werden. Ferner fallen bei IL-4 -/- Mäusen die VDR-Liganden-Wirkungen auf EAE schwächer aus<sup>255</sup>; es wird aber vermutet, dass IL-4 nur durch die indirekte Inhibition der encephalitogenischen T<sub>H</sub>1-Zellen wirkt<sup>256</sup>.

251 Cantorna et al., '...D<sub>3</sub> is a positive regulator...', 1998

252 Koli & Keski-Oja, 1993; Koli & Keski-Oja, 1995; Cantorna et al., '...D<sub>3</sub> is a positive regulator...', 1998; Weinreich et al., 1998

253 Racke et al., 1994; Furlan et al., 1998

254 Racke et al., 1991

255 Cantorna et al., '1,25-dihydroxycholecalciferol prevents...', 2000

256 Cantorna et al., '...D<sub>3</sub> is a positive regulator...', 1998; Adorini, 'Immunomodulatory effects of Vitamin D...', 2002



Die steigende Expression von TGF- $\beta$ 1 konnte zwar nicht bei allen Versuchen beobachtet werden<sup>257</sup>, ist aber interessant, da somit durch die Gabe von Calcitriol die Entstehung von NO auf zwei Wegen verhindert werden kann, die beide die Bildung des produzierenden Enzymes hemmen,: erstens hemmt TGF- $\beta$ 1 - wie Calcitriol - die NOS II-Synthese stark<sup>258</sup>, und TGF- $\beta$ 1 -/- Mäuse (die kein TGF- $\beta$ 1 bilden, vergleiche IL-4 -/-) bilden spontan übermäßig viel NOS II<sup>259</sup>. Zusätzlich wirkt TGF- $\beta$ 1 generell als Inhibitor der Produktion von proinflammatorischen Cytokinen der Microglia.<sup>260</sup>

Unter dem Einfluß von VD bilden DC's vermehrt IL-10, und unter gleichen Bedingungen entstandene regulatorische T-Zellen synthetisieren ebenso IL-10 in beachtlicher Menge. Da dieses Interleukin bei der Kontrolle der pathogenen T<sub>H</sub>1-Immunantworten, die im Rahmen der EAE auftreten, eine zentrale Rolle zu spielen scheint<sup>261</sup>, liegt in der starken Produktion von IL-10 ein weiterer Wirkmechanismus von VD gegen MS vor. Einen weiteren Beweis hierfür lieferten Barrat et al.<sup>262</sup>, die in einem mit Dexamethason und Calcitriol angereichertem Medium T<sub>R</sub>-Zellen erzeugten. Diese bildeten nur IL-10 und nicht IL-4, IL-5 oder IFN- $\gamma$ , konnten aber dennoch die autoimmune Demyelinisierung verhindern.

### 3.3.1.3. Daten aus der Tiermedizin

Auch in Tierversuchen befasste man sich mit dieser neuen Thematik. B10.PL Mäuse wurden zur Erzeugung von EAE mit Myelin-Basisprotein immunisiert, was bei dieser Zuchtlinie zur Entstehung von Läsionen führt, die in ihrem Aufbau und ihrer Entwicklung denen der MS sehr ähnlich sind. Bei Gabe einer mit 0,87% Calcium und VD versetzten Diät führte die Injektion in 100% der Fälle zum Ausbruch von EAE. Gab man aber prophylaktisch (d.h. vor der Autoimmunisierung) und kontinuierlich 50-200 ng Calcitriol pro Tag über das Futter zu, so konnte das Auftreten von EAE-Läsionen verhindert werden<sup>263</sup>; fügte man den Calcitriol-Futterzusatz erst nach der EAE-Induktion und deren Manifestation zu, so erreichte man bei bereits gelähmten Tieren einen Stillstand des Krankheitsprozesses und die Symptome wurden sogar gemildert<sup>264</sup> (s. Abb. 10). Bei der hohen Dosierung von Calcitriol stellten sich neben der Blockade der EAE aber auch regelmäßig deutliche toxische Effekte wie Hypercalcämie und Gewichtsverlust ein.

- 
- 257      Garcion et al., 2003 und D'Hellencourt et al., 2003 beschreiben eine durch Calcitriol unveränderte Bildung von TGF- $\beta$ 1 - allerdings in ihrem Beobachtungsgebiet, dem ZNS.  
 258      Szabo & Thiemermann, 1995  
 259      Vodovotz et al., 1996  
 260      Suzumura et al., 1993; Chao et al., 1995  
 261      Bettelli et al., 1998  
 262      Barrat et al., 2002  
 263      DeLuca & Cantorna, 2001; Lemire & Archer, 1991  
 264      Cantorna et al., 1996

Ein neu entwickeltes Analog (QW1624F<sub>2</sub>-25SO<sub>2</sub>-1) mit VDR-aktivierender und 24-OHase hemmender Wirkung zeigte sich bei prophylaktischer Gabe schon vor der Autoimmunisierung im Vergleich zu Calcitriol als besser verträglich, effektiver und lange wirksam: noch 20 Tage nach der letzten intraperitoneal (i.p.) erfolgenden Injektion des Mittels waren bei den behandelten Tieren die Spätfolgen der Autoimmunisierung deutlich geringer als bei Kontrolltieren<sup>265</sup>.

In anderen Versuchen (die z.T. auch an anderen Mäusezuchtlinien durchgeführt wurden; s. Tab. 4) blockierten Calcitriol oder auch einige wichtige Analoga neben der Induktion der Erkrankung auch deren Fortschreiten sehr effektiv<sup>266</sup>, bei VDR -/- Mäusen aber war die Anwendung wirkungslos.

Das beweist die direkte Beteiligung des VDR an den Wirkungen des D-Hormones auf EAE<sup>267</sup>. Es zeigte sich aber darüber hinaus auch eine Abhängigkeit des Behandlungserfolges von der Menge des zugegebenen Calciums, da nur bei ausreichend viel Calcium (1% Ca<sup>2+</sup> und 0,3% Phosphor) im Futter auch kleinere Calcitriolmengen (ab 6 ng pro Tag) die EAE zuverlässig unterdrücken (s. Abb. 11). Bei einer calciumarmen Diät (0,02% Ca<sup>2+</sup> und 0,3% Phosphor) konnten selbst hohe, ab der Immunisierung begleitend gegebene Calcitriolmengen (bis 200 ng pro Tag) die EAE-Inzidenz nicht deutlich unter 50% senken<sup>268</sup> (s. Abb. 12). Abschließend war bei einer VD-Mangeldiät die Empfänglichkeit für EAE erhöht, was weiter für die Fähigkeit von VD spricht, in vivo die Häufigkeit von EAE und MS zu reduzieren<sup>269</sup>.

---

265 Chouinard et al., 2006

266 Mattner et al., 2000; DeLuca & Cantorna, 2001; Adorini, 'Immunomodulatory effects of Vitamin D...', 2002

267 Meehan & DeLuca, 'The vitamin D receptor...', 2002

268 Cantorna et al., 1999

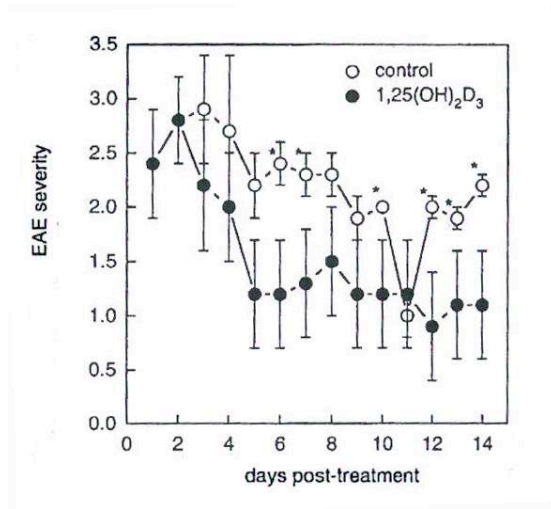
269 Cantorna et al., 1996

**Abbildung 10**

Behandlung der EAE durch Calcitriol bei bereits gelähmten Mäusen. Die Werte zeigen den mittleren Schweregrad aus einer zehn Tiere umfassenden Gruppe.

\* zeigt signifikante Differenz bei  $p \leq 0,05$ .

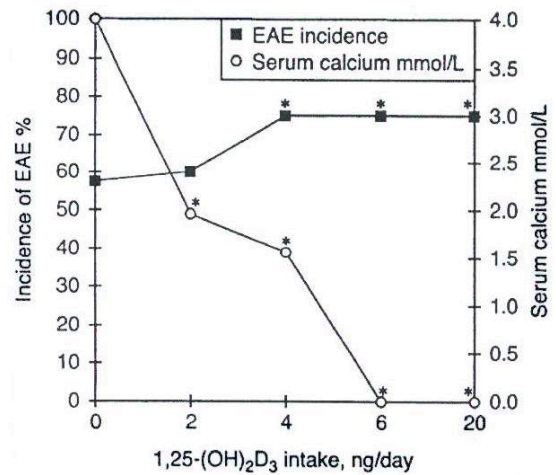
**Nach:** Cantorna et al., '1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> is a positive...', 1998



**Abbildung 11**

Calcitriol verhindert unter Gabe einer Diät mit 1% Calcium und 0,3% Phosphor zuverlässig die Entstehung der EAE.

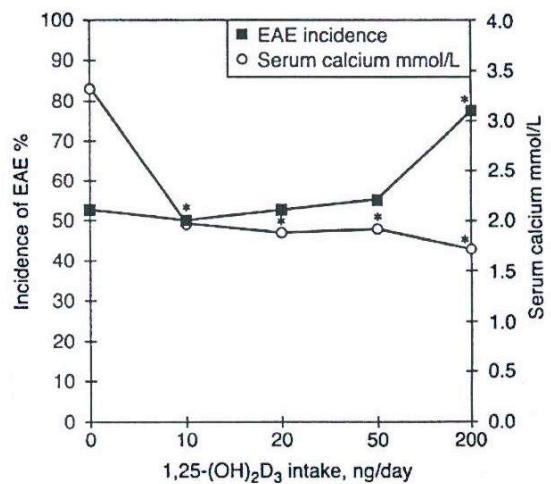
**Nach:** DeLuca & Cantorna, 2001



**Abbildung 12**

Weibliche Mäuse der B10.PL Linie wurden mit einer 0,02% Calcium und 0,3% Phosphor Diät gefüttert und mit Myelin-Basisprotein in Verbindung mit Pertussistoxin immunisiert. Gleichzeitig erhielten die Tiere täglich je 200ng Calcitriol in der Trägersubstanz bzw. nur die Trägersubstanz. Selbst diese hohen Calcitrioldosen konnten die EAE-Inzidenz nicht deutlich verringern.

**Nach:** DeLuca & Cantorna, 2001



### 3.3.1.4. Daten aus der Humanmedizin

#### Studien

Viele epidemiologische Studien<sup>270</sup> zeigen einen Zusammenhang zwischen den zunehmenden nördlichen und südlichen Breitengraden und der steigenden Häufigkeit von MS<sup>271</sup>, und weitere Studien stellen diese Korrelation in einen möglichen Zusammenhang mit der UV-Exposition und Sonnenscheindauer, die ferner vom Äquator geringer sind<sup>272</sup>. Unter den vielen Hypothesen, die diesen Zusammenhang zu erklären versuchten, findet sich auch eine<sup>273</sup>, welche die UV-abhängige Calcitriolproduktion als mögliche Ursache nennt und Beobachtungen über dazu passende genetische und biochemische Zusammenhänge präsentiert<sup>274</sup>. Damit übereinstimmend zeigen andere Studien<sup>275</sup> eine geringere Inzidenz von MS in Gebieten von guter Calcitriolversorgung – welche auch durch alimentäre Zufuhr von z.B. Fisch-Öl oder durch UV-strahlungsreiche Höhenlage möglich ist. Calcitriol kann also das auslösende Moment der Umwelteinflüsse bei gegebener genetischer Vorbelastung weitestgehend ausgleichen<sup>276</sup>.

Nach Entdeckung dieses möglichen Zusammenhanges zwischen Calcitriolversorgung und MS-Verlauf und Häufigkeit folgten viele gezieltere Beobachtungen. Man erkannte eine mögliche Verbindung zwischen der während der Schwangerschaft stark erhöhten VD-Produktion und den zeitgleich üblicherweise auftretenden Linderungen von MS-Beschwerden<sup>277</sup>. Dazu passend flammt die MS in dem nach Ende der Schwangerschaft folgenden Einbruch der VD-Produktion auf. Auch stellte man in Untersuchungen an MS-Patienten fest, dass diese generell einen relativ niedrigen 25(OH)D<sub>3</sub>-Spiegel und teilweise sogar einen deutlichen Mangel haben<sup>278</sup> - wohl auch aufgrund ihrer mangelhaften UV-Exposition. Ebenso fand sich ein Zusammenhang zwischen genetischen Variationen des VDR und dem Auftreten von MS<sup>279</sup>.

- 
- 270 VanAmerongen et al., 2004 bietet einen ausführlichen Bericht über verschiedenste Themen solcher Studien.  
271 Alter & Morariu, 1973; Miller et al., 1990; Tassinari et al., 2001  
272 Acheson et al., 1960; Freedman et al., 2000; van der Mei et al., 2001  
273 Goldberg, '...Part 1...', 1974  
274 Goldberg, '...Part 2...', 1974  
275 Kurtzke, 1967; Westlund, 1970; Alter et al., 1974; Goldberg, '...Part 1...', 1974; Esparza et al., 1995; Freedman et al., 2000  
276 Hayes, 2000  
277 Schwartz, 1993  
278 Nieves et al., 1994; Cosman et al., 1998  
279 Fukazawa et al., 1999

**Tabelle 4**

Präventive und kurative Effekte der Behandlung von EAE unter Verwendung von VD-relevanten Methoden. Die Behandlung beginnt vor, während oder nach der Induktion der EAE.

Behandlungsverfahren	Tierart	Therapieerfolg bezogen auf EAE-Induktion		Literatur
		vor/während Induktion	nach Induktion	
EAE und UV-Licht				
UV volles Spektrum	Maus	↓	=	Hauser et al., 1984
EAE und Calcitriol				
Calcitriol	Maus	↓	↓↓	Lemire & Archer, 1991
Calcitriol	Maus	↓	↓↓	Cantorna et al., 1996
Calcitriol	Ratte		↓↓	Nataf et al., 1996
EAE und Vitamin D Defizienz				
VD-Mangeldiät	Maus	↑		Cantorna et al., 1996
VD-Mangeldiät	Ratte		↑↑	Garcion et al., 2003
Absetzen von Calcitriol	Maus		↑↑↑	Cantorna et al., 1996
EAE und Kombinationstherapien mit Calcitriol				
Calcitriol + Cyclosporin	Maus	↓	↓↓	Branisteanu et al., 1995
Calcitriol + Sirolimus	Maus	↓	↓↓	Branisteanu et al., 1997
Calcitriol + Ca <sup>2+</sup>	Maus	↓	=	Cantorna et al., 1999
EAE und synthetische Vitamin D Analoga				
1,25(OH) <sub>2</sub> -16-ene-D <sub>3</sub>	Maus	↓	↓↓	Lemire et al., 1994
Ro 63-2023	Maus	↓	↓↓	Mattner et al., 2000
MC1288	Ratte		↓↓	Garcion et al., 2003
EAE und Kombinationstherapien mit synthetischen Vitamin D Analoga				
Analoga u.a. Substanzen	Maus	↓	↓↓	Van Etten et al., 2000
TX527 + Bisphosphonat Pamidronat	Maus	↓	↓↓	Van Etten et al., 'Combination of...!', 2003

**Legende:** ↓: effektive Prävention der EAE; ↑: Empfänglichkeit und klinische Zeichen von EAE gesteigert; =: keine Modifikation der EAE; ↓↓: klinische Zeichen der EAE verringert; ↑↑: klinische Zeichen der EAE verstärkt; ↑↑↑: erneutes Auftreten klinischer Zeichen der EAE.

**Nach:** VanAmerongen et al., 2004

### Klinische Versuche

In den bisher spärlichen klinischen Versuchen zeigte sich die gleiche Abhängigkeit: Bei einem kleinen, über zwei Jahre laufenden Versuch<sup>280</sup> mit der täglichen Aufnahme von 125µg (5000 IU) Vitamin D, 16mg/kg Calcium und 10 mg/kg Magnesium wurde eine spürbare Verringerung der MS-Schübe um 59% erreicht. Obwohl dieses Ergebnis wegen der geringen Versuchsgröße und dem gestörten Ablauf des Versuchs (sechs von 16 Patienten verließen den laufenden Versuch) nicht als zuverlässiger Beweis gelten darf, führte VD hier doch unter genügender Calciumgabe zum Erfolg.

In einem weiteren klinischen Versuch mit dem Analog 19-nor-1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>2</sub> sorgte man (um die Hypercalcämie in Grenzen zu halten) nicht für eine normale bis hohe Calciumaufnahme, woraufhin sich kaum Erfolg in der Prävention neuer MS-Läsionen einstellte<sup>281</sup>. Ein anderer Versuch beschäftigte sich mit dem Cytokinprofil von MS-Patienten vor und nach einer sechsmonatigen Gabe von VD, wobei aber keine Beobachtungen über den Krankheitsverlauf festgehalten wurden<sup>282</sup>.

Aufgrund des deutlichen epidemiologischen Zusammenhanges zwischen der VD-Versorgung und dem Auftreten und evtl. auch dem Verlauf von MS wurde eine Verträglichkeitsstudie für die Anwendung von VD bei Patienten mit klinisch manifester MS durchgeführt<sup>283</sup>. 12 Teilnehmern wurden über 28 Wochen verschieden hohe Dosen (zwischen 100 und 1000 µg/d, entsprechend 4000 – 40000 IU/d) VD verabreicht und der Serumspiegel von 25(OH)D<sub>3</sub> und Serum- und Urin-Ca<sup>2+</sup> ebenso wie verschiedene Enzymparameter kontrolliert. Der Serumspiegel von 25(OH)D<sub>3</sub> stieg signifikant auf 79,4 – 452,6 nmol/l (ab 250 nmol/l wird der Wert als toxisch eingestuft!), die anderen gemessenen Parameter blieben jedoch alle im Normalbereich. Auch dies zeigt die Notwendigkeit, die bisherigen Aufnahmeempfehlungen für VD (die sich an seinen Funktionen in der Calcium-Homöostase orientieren) zu überdenken. Die beschriebene Verträglichkeitsstudie soll der Dosisfindung für eine folgende klinische Phase II-Studie zur Überprüfung der Wirksamkeit dienen.

### 3.3.1.5. Perspektiven

VDR-Liganden scheinen vielversprechende Kandidaten für die Therapie der MS<sup>284</sup> zu sein, was sich in vielen epidemiologischen Studien und in vitro- und Tierversuchen zeigt. Über die zahlreichen, potenten Effekte auf molekularer Ebene ist bereits etliches bekannt, wobei der Behandlungserfolg von der ausreichenden Versorgung mit Ca<sup>2+</sup> abhängt. VD wirkt im Tierversuch prophylaktisch und therapeutisch gegen EAE, und auch erste kleinere Studien beschreiben gute Ergebnisse. Dennoch sind zusätzliche klinische Studien dringend nötig, um zuverlässige Daten über die Wirksamkeit von Therapiestrategien mit VDR-Liganden zu erhalten und der MS mit besseren Behandlungsmethoden entgegenzutreten zu können. Da bei VD hohe Dosen nötig sind, um immunmodulatorische Wirkungen zu erzielen, tritt unter seiner Anwendung Hypercalcämie auf und macht den Einsatz nicht-calcämischer VDR-Liganden nötig.

---

281 Fleming et al., 2000

282 Mahon et al., 2003

283 Kimball et al., 'Dose tolerability study...', 2006

284 Cantorna et al., 1996; Hayes et al., 1997; Verstuyf et al., 1998; Mathieu et al., 2001; Mathieu & Adorini, 2002

## 3.3.2. Diabetes mellitus

### 3.3.2.1. Grundlagen

Diabetes mellitus (DM) zeichnet sich durch Hyperglucosämie und Glucosurie aufgrund von (absolutem oder relativem) Insulinmangel aus, wobei dieser verschiedene Ursachen haben kann. Bei den verschiedenen Ätiologien und Symptomatiken lassen sich (neben mehreren Sonderformen) v.a. die zwei Grundformen des Typ I (IDDM, insulin-dependent diabetes mellitus) und des Typ II (NIDDM, non-insulin-dependent DM) voneinander abgrenzen.

### Regulation des Blutzuckerspiegels

Aus dem umfassenden Gebiet des Glucosestoffwechsels will ich hier nur die im Hinblick auf das Verständnis des Diabetes nötigen Aspekte der Regulation des Blutzuckerspiegels ansprechen. Kohlenhydratauf- und -abbau, Glycolyse und Gluconeogenese werden daher hier nicht behandelt.

Die Glucose ist der zentrale Energieträger des menschlichen Stoffwechsels, weswegen ihre Blutkonzentration gut geregelt ist. Ihre Aufnahme aus dem Dünndarmlumen erfolgt über ein Natriumkotransport-System (sekundär aktiver Transport), und die wichtigsten Speicherorgane sind die Leber und die Muskulatur.

Die entscheidende Rolle im gesamten Kohlenhydratstoffwechsel spielen die in den Zellen der Langerhans'schen Pancreasinseln gebildeten Hormone. Hier unterscheidet man v.a.  $\alpha$ ,  $\beta$  und  $\delta$ -Zellen, wobei die  $\alpha$ -Zellen Glucagon, die  $\beta$ -Zellen Insulin und die  $\delta$ -Zellen Somatostatin (SIH) bilden.

SIH (das auch im Hypothalamus gebildet wird) wird bei hoher Blutkonzentration verschiedener Nährstoffe wie Glucose, Aminosäuren und Fettsäuren vermehrt ausgeschüttet, u.a. Catecholamine verringern dagegen seine Freisetzung. Am Pancreas hemmt es paracrin die Freisetzung von Insulin und Glucagon aus den benachbarten Inselzellen, was die Nutzung der aus dem Darmtrakt aufgenommenen Nährstoffe vermindert. Darüber hinaus verringert es die Sekretion im Gastrointestinaltrakt und sein Bewegungsvermögen.

Glucagon wird z.B. unter Hungergefühl, hohem Angebot von Aminosäuren und niedriger Plasmakonzentration freier Fettsäuren ausgeschüttet; Hyperglycämie hingegen hemmt seine Freisetzung. Es wirkt v.a. als Antagonist des Insulin und erhöht den Blutzuckerspiegel, was durch Glycogenolyse und Gluconeogenese erreicht wird und die Glucoseversorgung des Organismus sicherstellen soll.

Hauptauslöser für die Insulinausschüttung ist ein hoher Blutzuckerspiegel, doch auch Glucagon, Vagusreize und manche Hormone des Verdauungstrakts haben diese Wirkung.

Adrenalin, Noradrenalin und SIH hemmen die Insulinfreisetzung, wobei Adrenalin ausgeschüttet wird, wenn im ZNS eine starke Erniedrigung des Blutzuckerspiegels gemessen wird. Die Ausschüttung des Insulins führt zu einer raschen Senkung der Glucosekonzentration im Blut, da es die Zuckeraufnahme in die Körperzellen erhöht und v.a. in der Leber zur Einspeicherung als Glycogen (Glycogenese) oder zum Abbau (Glycolyse) führt. Auch sorgt dieses Hormon für die Einspeicherung von Aminosäuren in Proteinform in der Muskulatur (Anabolismus), fördert das Wachstum und beeinflusst die Verteilung der K<sup>+</sup>-Ionen.

### Typ I Diabetes

Beim genetisch prädisponierten Typ I bestehen Beziehungen zum HLA-System ('human leucocyte antigen'-System, das dem MHC zugeordnet ist), und die körpereigene Insulinproduktion erschöpft sich bis zum absoluten Insulinmangel. Die  $\beta$ -Zellen der Langerhans'schen Pankreasinseln werden bei dieser Art von Diabetes immunmediert zerstört, was zu oft sehr rasch einsetzender Symptomatik und in die ketoazidotische Entgleisung (Koma) führt. Die Ursachen der Krankheitsentstehung sind nicht völlig geklärt, jedoch sind neben genetischer Prädisposition auch Umweltfaktoren wie die Menge der Sonneneinstrahlung<sup>285</sup> beteiligt. Es sind verschiedene zelluläre Effektormechanismen von Bedeutung, die unter anderem auch von CD4<sup>+</sup> und CD8<sup>+</sup> T-Lymphocyten und Macrophagen<sup>286</sup> mediiert werden. Autoantikörper gegen  $\beta$ -Zellen sind schon lange vor der klinischen Manifestation im Blut nachweisbar<sup>287</sup>; sie führen zwar nicht sicher zur Erkrankung, haben aber einen hohen prognostischen Wert über zukünftige Krankheitsausbrüche und dadurch auch für prophylaktische Maßnahmen<sup>288</sup>. Die Insulinitis zeigt sich als Vorstufe der klinischen Erkrankung (die sich erst bei ca. 80%iger Zerstörung der Inseln manifestiert) in histologisch nachweisbaren Läsionen an den Langerhans'schen Pancreasinseln.

Über die Ursache der Aktivierung von T<sub>H</sub>1-Zellen gegen  $\beta$ -Zell Autoantigene gibt es bisher nur verschiedene Thesen<sup>289</sup>, jedoch keine festen Erkenntnisse. Entscheidend für das Fortschreiten oder den Stillstand der Krankheit ist das Niveau der regulatorischen CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T-Zellen, deren Menge negativ mit dem Krankheitsverlauf korreliert ist<sup>290</sup>. Zur weiteren Unterscheidung spricht man bei Manifestation v.a. im Kindesalter mit dem Höhepunkt in der Pubertät vom Typ Ia und bei späterem Beginn im Erwachsenenalter (bis

285 The EURODIAB Substudy 2 Study Group, 1999

286 Benoist & Mathis, 1997

287 Kukreja & Maclaren, 1999

288 Literatur bei Harris, 2005

289 Adorini, 'Immunomodulatory effects of Vitamin D...', 2002

290 Salomon et al., 2000



ca. 35 Jahre) vom Typ Ib. Beim ersteren wirken wohl virale Infekte manifestationsfördernd, der Zweite tritt gehäuft in Verbindung mit anderen Autoimmunkrankheiten auf und ist oft mit Inselzell-Antikörpern im Serum verbunden.

V.a. Typ I Diabetes reagiert auf die (prophylaktische) Behandlung mit VDR-Liganden und ist das vorwiegende Thema des weiteren Kapitels. Das meistgebrauchte Tiermodell für diese Erkrankung ist die NOD (non-obese diabetic) Maus, die spontan immunmedierten Typ I Diabetes entwickelt<sup>291</sup>. Der Grund hierfür liegt zumindest teilweise in der defekten Apoptosesensibilität der Lymphocyten<sup>292</sup> und dem Fehlen von  $1\alpha$ -Hydroxylasebildung als Reaktion auf Immunstimuli<sup>293</sup>, was beides die Aggressivität des Immunsystems erhöht.

### Typ II Diabetes

Diese Form tritt im höheren Lebensalter auf, und auch hier ist eine familiäre Häufung zu beobachten, jedoch ohne Hinweise auf autoimmune Faktoren. Es liegt ein relativer Insulinmangel bei erhaltener (z.T. eingeschränkter oder erhöhter) Insulinsekretion und verminderter Insulinempfindlichkeit der Zielgewebe vor. Da noch Insulin gebildet wird, kommt es hier selten zu einer ketoazidotischen Stoffwechsellage, und man unterscheidet auch hier zwei Subtypen, von denen der seltenere (Typ IIa) bei normalgewichtigen Menschen, der viel häufigere (Typ IIb) bei Übergewichtigen auftritt.

### 3.3.2.2. Physiologische Wirkungen auf $\beta$ -Zellen<sup>294</sup>

VDR wird in  $\beta$ -Zellen exprimiert<sup>295</sup>, und VD ist notwendig für die normale Insulinsekretion<sup>296</sup>. Dies zeigt sich daran, dass die Sekretion von Insulin (als einzigem der Pancreasinselhormone) bei VD-defizienten Tieren<sup>297</sup> und Menschen<sup>298</sup> reduziert ist und eine Glucoseintoleranz vorliegt, die sich unter VD-Gabe wieder normalisiert. Neben dem VDR-vermittelten Signalübertragungsweg sind auch noch andere VD-abhängige Mechanismen an der Insulinsekretion beteiligt (s. Abb. 13). Glucagon ist in seiner Freisetzung zwar  $Ca^{2+}$ -abhängig<sup>299</sup>, nach dem Stand der Wissenschaft aber nicht von Calcitriol beeinflusst<sup>300</sup>.

- 
- 291 Atkinson & Leiter, 1999  
 292 Casteels et al., '1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> restores...', 1998  
 293 Overbergh et al., 'Identification and immune regulation...', 2000  
 294 Zusammenfassung auch bei Mathieu & Badenhoop, 2005; Luong et al., 2005 beschreibt diesen Bereich noch ausführlicher und geht auch auf den (noch) kleinen Abschnitt der VD-Wirkungen auf den Glucosestoffwechsel an anderen Orten des Körpers, z.B. in der Promyelocytelinie U-937 ein. Hier verursacht das D-Hormon über ein VDRE eine vermehrte Expression des humanen Insulin-Rezeptor-Genes.  
 295 Lee et al., 1994  
 296 Norman et al., 1980  
 297 Norman et al., 1980; Chertow et al., 1983; Cade & Norman, 1986; Nyomba et al., 1986  
 298 Kumar et al., 1994  
 299 Lundquist et al., 1976  
 300 Norman et al., 1980

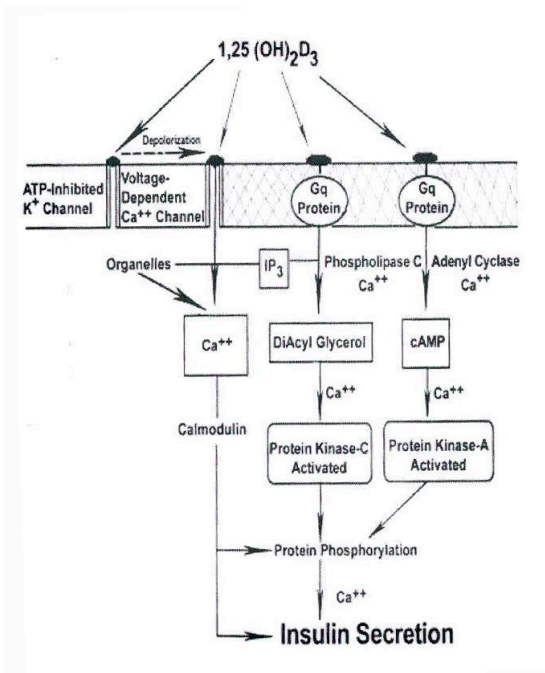
**Abbildung 13**

Darstellung der nongenomischen Wege der Signalübertragung von Calcitriol in der Vermittlung der Insulinsekretion. Das zentrale Ereignis ist hier die Steigerung des intrazellulären Calciumspiegels.

**Abkürzungen:**

cAMP = cyclisches Adenosylmonophosphat;  
 IP<sub>3</sub> = Inositoltriphosphat;  
 Gq Protein = signalübertragendes Protein.

**Nach:** Luong et al., 2005



Neben dem Insulin-Gen wurden auch an mehreren Genen der  $\beta$ -Zellen, deren Produkte wichtige Funktionen in diesem Zelltyp ausüben, klassische VDRE's oder andere Bindungsstellen entdeckt<sup>301</sup>.

Zusätzlich zu diesen genomischen Angriffspunkten aber ist dort auch das Vitamin D abhängige Calcium-bindende Protein Calbindin-D<sub>28K</sub> vorhanden<sup>302</sup>, welches auch in anderen Geweben (Darm und Niere) unter Calcitriol-abhängiger Regulation steht<sup>303</sup>. Es ist an der Kontrolle der Freisetzung von intrazellulärem Ca<sup>2+</sup> beteiligt und dadurch auch mit vermehrter Insulinproduktion und -freisetzung verbunden<sup>304</sup>, weil die Wirkung von VDR-Liganden auf die Insulinsekretion der Inselzellen durch einen starken Anstieg des intrazellulären Calciumspiegels mediiert wird. Obwohl der genaue Mechanismus noch unklar ist, gibt es Hinweise darauf, dass neben dem Einfluß von extrazellulärem Calcium durch spannungsabhängige Calciumkanäle auch die Calciummobilisierung aus Zellorganellen und die Aktivierung von freisetzungspotenzierenden Systemen (über die Proteinkinasen A und C) von Bedeutung sind<sup>305</sup>. Abschließend soll Calcitriol die  $\beta$ -Zellen auch vor dem cytokin-mediierten Zelltod schützen<sup>306</sup>.

301 Vidal et al., 2002; Christakos et al., 2003; Maestro et al., 2003; Eerligh et al., 2004  
 302 Reddy et al., 1997; Sooy et al., 1999  
 303 Christakos et al., 1989  
 304 Reddy et al., 1997; Sooy et al., 1999  
 305 de Boland & Norman, 1990; Billaudel et al., 1990; Bourlon et al., 1997  
 306 Rabinovitch et al., 2001

Bei VDR  $-/-$  Mäusen existieren keine einheitlichen Daten zum Glucosestoffwechsel: ein Versuch dokumentiert eine Störung<sup>307</sup>, ein anderer keine erkennbare Veränderung<sup>308</sup>, was wohl am unterschiedlichen genetischen Hintergrund bei der Einführung des VDR-Defektes liegt. Deutliche Reaktion zeigt eine *in vitro* Studie an Pancreasinseln, die aus gesunden Tieren gewonnen wurden und in der die Insulinsynthese und -sekretion als Reaktion auf glucosehaltiges Milieu unter hohen Dosen von Calcitriol gut provoziert werden konnten<sup>309</sup>.

### 3.3.2.3. Wirkungen auf zellulärer Ebene bei Diabetes

Aufgrund der oben beschriebenen Rolle von Calcitriol in der Insulinsekretion und seiner immunmodulierenden Effekte bei T-Zellen (v.a. der reduzierten Entwicklung von  $T_H1$ -Zellen mit Begünstigung der  $T_H2$ -Schiene) und Macrophagen liegt die Vermutung nahe, dass auch der von diesen Zelltypen maßgeblich geprägte Typ I Diabetes (und auch in Grenzen der Typ II) durch Calcitriol beeinflusst werden kann.

Abbildung 14 zeigt die von Calcitriol bewirkte Hemmung der proinflammatorischen  $T_H1$ -Cytokine, deren Effekt – letztlich der immunmedierte Zelltod der  $\beta$ -Zellen – dadurch teilweise aufgehoben werden kann. Die dargestellte Antikörperproduktion steht im Bezug zu  $T_H2$ -Zell-Reaktionen, wobei diese Antikörper aber keinen sehr massiven Effekt auf  $\beta$ -Zellen haben - kommen sie doch auch präklinisch vor, wo sie als Risikohinweis gelten.

Bei von NOD-Mäusen gewonnenen Macrophagen und DC's stellten van Etten et al.<sup>310</sup> unter dem Einfluß von D-Hormon eine erhöhte phagocytotische und bakterizide Wirkung in Verbindung mit verringerter Antigenpräsentation fest. Sowohl die Macrophagen als auch die  $CD8^+$  cytotoxischen T-Lymphocyten (die an der Zerstörung der  $\beta$ -Zellen des Pancreas beteiligt sind) hängen in ihrer Aktivität von IL-12 ab, dessen Synthese wiederum von Calcitriol gehemmt wird<sup>311</sup>.

Von DC's ist bekannt, dass VD sie an ihrer Reifung hindert, was die Grundlage ihrer Fähigkeit zur Induktion regulatorischer T-Zellen darstellt. Bei autoimmunen, diabetischen NOD-Mäusen, die einen Defekt dieser  $T_R$ -Zellen aufweisen, wurde festgestellt (ohne allerdings die genauen Wirkmechanismen zu kennen), dass Calcitriol regulatorische T-Zellen induziert, die die Krankheit unterdrücken: transferierte man  $T_R$ -Zellen aus Mäusen, die mit VD behandelt waren, auf unbehandelte, erkrankte Mäuse, so konnten auch diese geschützt werden<sup>312</sup>. Selbst wenn man die T-Zellen durch Gabe von Cyclophosphamid zerstörte,

307 Zeitz et al., 2003

308 Mathieu et al., 2001

309 d'Emden et al., 1989

310 Van Etten et al., 2004

311 Trembleau et al., 1995

312 Mathieu et al., 1994; Mathieu et al., 1995

blieben die vorher mit Calcitriol behandelten Mäuse weiterhin vor dem Ausbrechen von Diabetes geschützt<sup>313</sup>. Das zeigt, dass VDR-Liganden hier nicht nur durch die Induktion von T<sub>R</sub>-Zellen, sondern auch durch die Elimination von Effektor-T-Zellen wirken. Dies läßt sich durch die proapoptotische Aktivität von VD erklären, welche die defekte Apoptose-sensibilität der NOD-Lymphocyten korrigieren kann und so die Eliminierung von potentiell gefährlichen autoimmunen Effektorzellen erleichtert<sup>314</sup>. Das Zusammenspiel der vielen Wirkungen von Calcitriol ermöglicht hier lange Wirkzeiten bei kurzen Therapieintervallen.

Die Gabe des Analogs Ro 26-2198 (1,25-Dihydroxy-16,23Z-diene-26,27-hexafluor-19-nor vitamin D<sub>3</sub>)<sup>315</sup> kann das Fortschreiten von DM unterbinden, indem die T<sub>H</sub>1-Zell-Infiltration des Pancreas und seiner Lymphknoten verhindert wird, und die Präsenz von regulatorischen CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T-Zellen (s.o.) im Pancreaslymphknoten steigt. Führt man einen adaptiven Transfer von solchen T<sub>R</sub>-Zellen aus dem Pancreaslymphknoten auf NOD-Mäuse durch, so sammeln diese T-Zellen sich vorzugsweise wieder im Pancreaslymphknoten (und nicht in anderen Lymphknoten oder der Milz) und verhindern (wie oben beschrieben) einen Spontanausbruch von Diabetes<sup>316</sup>.

Ferner wurde bei NOD-Mäusen festgestellt, dass Calcitriol nach einer Impfung mit Glutamat Decarboxylase 65 einen autoantigenspezifischen Immunshift von T<sub>H</sub>1- auf T<sub>H</sub>2-Zellen verursacht und so weiter in die Wirkrichtung des Immunsystems eingreift<sup>317</sup>.

Seitens der Inselzellen hemmen VD und seine Analoga in vitro die (in Reaktion auf proinflammatorische Cytokine wie IFN $\gamma$  erfolgende) Induktion von Oberflächenmarkern (z.B. MHC II und interzelluläres Adhäsionsmolekül) und bewahren den Insulingehalt der Zellen<sup>318</sup>. Zusätzlich wird die Bildung von MHC I und IL-6 inhibiert und die Freisetzung von NO verhindert<sup>319</sup>. Dazu passend zeigten Giarratana et al.<sup>320</sup> in einem weiteren Versuch, dass unter dem Einfluß eines VD-Analogs die Chemokinproduktion der Inselzellen sinkt, was wiederum die Infiltration durch Leukocyten verringert. All die beschriebenen Effekte begrenzen den Schaden von Entzündungsvorgängen und die ihnen folgenden Fehlfunktionen der  $\beta$ -Zellen, indem sie den Entzündungszellen weniger Angriffsmöglichkeiten bieten.

Ein anderer Versuch<sup>321</sup> beschreibt, dass (nach Kontakt zu proinflammatorischen Cytokinen) Calcitriol an menschlichen und tierischen Inselzellen eine dauerhafte Steigerung des Spiegels

---

313 Casteels et al., '1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> restores...', 1998  
314 Casteels et al., '1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> restores...', 1998  
315 Gregori et al., 2002  
316 Gregori et al., 2002  
317 Overbergh et al., 2000  
318 Hahn et al., 1997  
319 Riachy et al., 2001  
320 Giarratana et al., 2004  
321 Riachy et al., 2002

von A20, einem antiapoptotischen Protein, bewirkt. Dieser cytokin-induzierte  $\beta$ -Zelltod ließ sich im Gegensatz zu der oben beschriebenen, verminderten Chemokinproduktion in einem in vitro Test an mehreren Zelllinien nicht bestätigen<sup>322</sup>.

Zusammenfassend greifen VD und seine Analoga also auf mindestens zwei Arten in die Entstehungsvorgänge des autoimmunen Diabetes ein: während der Schwerpunkt der Wirkungen in der Modulation des Immunsystems liegt, spielt wohl auch der direkte, schützende Effekt an den  $\beta$ -Zellen eine Rolle.

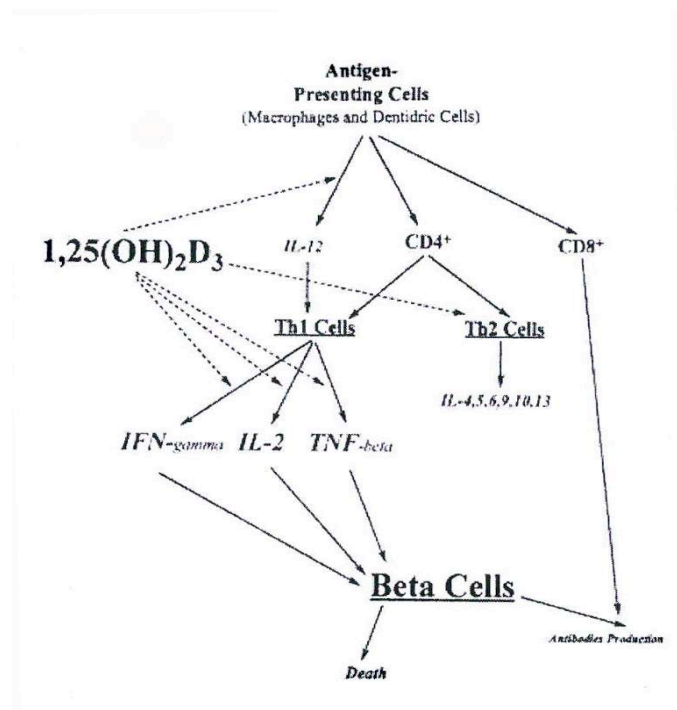
**Abbildung 14**

Knappe Darstellung der Wirkungen von Calcitriol im Schutz der  $\beta$ -Zellen bei Diabetes. Die beschriebene Produktion von Antikörpern bezieht sich auf die Reaktion von  $T_H2$ -Zellen.

**Abkürzungen:**

- IL = Interleukin;
- IFN = Interferon;
- TNF = Tumor Nekrose Faktor;
- CD4<sup>+</sup> = CD4-positive Lymphocyten;
- CD8<sup>+</sup> = CD8-positive Lymphocyten.

Nach: Luong et al., 2005



3.3.2.4. Daten aus der Tiermedizin

An NOD-Mäusen wurde beobachtet, dass sie unter VD-Mangel deutlich schneller und auch häufiger Diabetes Typ I entwickelten<sup>323</sup>, was bei normalen Ca<sup>2+</sup>- und Phosphormengen (0,87 % Ca<sup>2+</sup> und 0,3% P) im Futter durch Gabe von 25(OH)D<sub>3</sub> deutlich auf eine Inzidenzrate von 30-40% gesenkt werden konnte. Fügt man aber dem Futter 50ng/Tag Calcitriol bei weiblichen und 200ng/Tag bei männlichen Tieren zu, so ließ sich die Entstehung diabetischer Läsionen unabhängig von der (oben genannten) Gabe von 25(OH)D<sub>3</sub> verhindern<sup>324</sup> (s. Abb. 15). Eine anderer Versuch mit calciumarmer Diät und drei mal wöchentlicher Injektion von

322 Gysemans et al., 2005

323 DeLuca & Cantorna, 2001; Giulietti et al., 2004.

324 Cantorna et al., '1,25-dihydroxycholecalciferol...', 2000; DeLuca & Cantorna, 2001; Zella et al., 2003.

Calcitriol führte nur zu geringeren Erfolgen<sup>325</sup>, wobei aber nicht zu beurteilen ist, welcher der beiden Faktoren dafür verantwortlich ist. Auch ist zu beachten, dass die Halbwertszeit von Calcitriol im Blut bei zwei bis vier Stunden liegt und drei Injektionen pro Woche daher (im Gegensatz zur täglichen oralen Aufnahme) keinen konstanten Calcitriolspiegel erzeugen. Weitere Versuche mit VDR -/- NOD-Mäusen zeigten im Vergleich zu VDR +/+ NOD-Mäusen keine deutlichen Unterschiede in der Häufigkeit und Ausprägung des entwickelten Diabetes<sup>326</sup>.

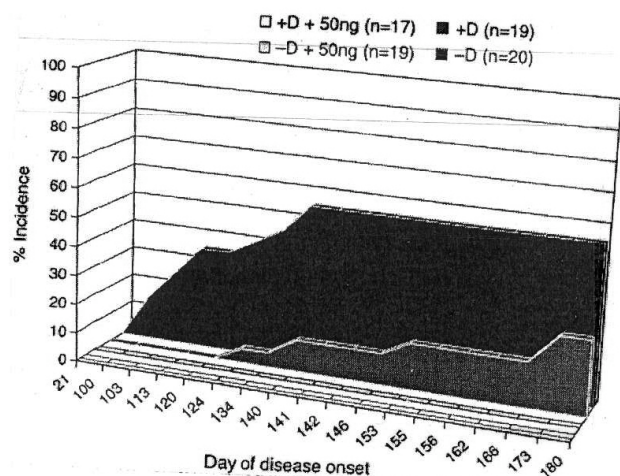
Nach anfänglich mäßigen Erfolgen<sup>327</sup> haben sich auch VD-Analoga bei der Anwendung an NOD-Mäusen durch gute Effekte auf immunmedierten Diabetes bewährt, sei es in der Prävention (KH1060<sup>328</sup> und BXL-219<sup>329</sup> oder im Aufhalten des etablierten Geschehens (Ro 26-2198; s.o.)<sup>330</sup>. Der Grund für diesen letztgenannten bemerkenswerten Erfolg ist zumindest teilweise in der erhöhten metabolischen Stabilität des neueren Ro 26-2198 gegen inaktivierende Reaktionen zu finden<sup>331</sup>, was seine immunsuppressive Wirkung an Calcitriol gemessen ver Hundertfacht.

**Abbildung 15**

Darstellung der Inzidenz und Schwere von Typ I Diabetes bei NOD Mäusen.

Diese wurden während der gesamten Versuchszeit mit 0,87% Calcium und 0,3% Phosphor im Futter versorgt. Die verschiedenen Gruppen wurden nicht, bzw. mit VD<sub>3</sub> (625ng/Tag) und/oder mit Calcitriol (50ng/Tag) supplementiert. Die Diagnose des Diabetes erfolgte durch Messung der Blutglucose, wobei ein Anstieg über 300mg/100ml als Grenzwert festgesetzt war. Die Ergebnisse zeigen, dass die Anwendung von VD Inzidenz und Schwere der Krankheit senkt, wohingegen Calcitriol die Entstehung des Diabetes bei den empfänglichen Mäusen vollständig unterbindet.

**Nach:** DeLuca & Cantorna, 2001



325 Mathieu et al., 1994  
 326 Gysemans et al., 2006  
 327 Mathieu et al., 1997; Casteels et al., 'Prevention of...', 1998  
 328 Mathieu et al., 1995  
 329 Pedulla et al., 2006  
 330 Gregori et al., 2002  
 331 Uskokovic et al., 2001

Die unter dem Einfluß von VDR-Liganden entstehenden CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> regulatorischen T-Zellen sind für die Toleranz von Pancreasinseltransplantaten verantwortlich. Sie werden durch eine kurze Kombinationsbehandlung mit Calcitriol und Mycophenolate Mofetil (MMF, einem T- und B-Zell Proliferationsinhibitor<sup>332</sup> und Modulator von APC's<sup>333</sup>) erzeugt und sorgen nach ihrem Transfer in Versuchstiere für die Toleranzentwicklung gegenüber solchen Allograft-Inseltransplantaten<sup>334</sup>. Diese Transplantate werden beim Menschen nach der autoimmunen Zerstörung der Pancreasinseln eingesetzt, um eine erneute Insulinsekretion zu ermöglichen.

Es bleibt festzuhalten, dass bei NOD-Mäusen unter normaler bis hoher Calciumversorgung das Auftreten von autoimmunen Störungen, die Diabetes verursachen, durch Gabe von Calcitriol oder anderen VDR-Liganden verhindert werden kann<sup>335</sup>. Diese Ergebnisse ließen sich bei einem Versuch mit Ratten<sup>336</sup> nicht annähernd wiederholen, was zweierlei zeigt: einerseits ist der genetische Hintergrund der Entstehung von Diabetes I für seine Therapie von Bedeutung, andererseits sieht man, wie gewagt der Ergebnistransfer von Tiermodellen auf den Menschen sein kann.

### 3.3.2.5. Humanmedizinische Studien

#### Typ II Diabetes

VDR-Polymorphismus ist mit dem Auftreten von Typ II Diabetes ebenso verbunden<sup>337</sup> wie VD-Defizienz mit einer erhöhten Häufigkeit von gestörter Glucosetoleranz und dem Risiko von Typ II Diabetes<sup>338</sup> (s. Tab. 5). Dies zeigt sich z.B. an der im Vergleich zu Gesunden niedrigeren 25(OH)D<sub>3</sub> Konzentration bei Patienten mit dieser Erkrankung. Eine andere große Studie<sup>339</sup> konnte zwar keine Verbindung zwischen der isolierten VD-Aufnahme und dem Risiko von Typ II Diabetes herstellen; wohl aber zeigt sich ein deutlicher Zusammenhang, wenn man die ausreichende tägliche VD-Aufnahme (>800 IU) in Verbindung mit ausreichender Calciumaufnahme (>1200 mg) betrachtet. Dies ist ein weiterer Hinweis auf die bei vielen autoimmun bedingten Krankheiten bestehende Abhängigkeit des Therapieerfolges von der Calciumversorgung.

---

332 Allison & Eugui, 1996

333 Mehling et al., 2000

334 Gregori et al., 2001

335 Gysemans et al., 2005

336 Mathieu et al., 1997

337 Ortlepp et al., 2001

338 Gedik & Akalin, 1986; Isaia et al., 2001; Chiu et al., 2004

339 Pittas et al., 2006

### Typ I Diabetes<sup>340</sup>

VDR-Gen Polymorphismen zeigen sich regelmäßig in verschiedenen Bevölkerungen mit dem Auftreten von Typ I Diabetes verbunden<sup>341</sup> (nur eine Studie<sup>342</sup> stellt keine Verbindung fest) und eher auf die nördliche Halbkugel<sup>343</sup> und vom Äquator entferntere Regionen konzentriert. Auch ein jahreszeitliches Muster mit Häufung in Herbst und Winter zeichnet sich ab<sup>344</sup>, was mit vielen anderen ähnlichen Ergebnissen zusammengefasst (vgl. Tab. 6) eine deutliche Abhängigkeit von der Versorgung mit Vitamin D zeigt.

Umfangreiche und sorgfältig strukturierte epidemiologische Studien<sup>345</sup> (s. Tab. 6) stellten ein deutlich verringertes Risiko für die Erkrankung an Typ I Diabetes bei Aufnahme von Vitamin D<sub>3</sub> fest und brachten VD-Mangel im ersten Lebensmonat mit gehäuften Erkrankungen in Verbindung. Der schützende Effekt der Supplementierung mit VD ist aber deutlich geringer als das Potential einer VD-Mangelsituation, den Ausbruch von Diabetes zu begünstigen. Dem zufolge stellen v.a. Mangelsituationen auf dem Hintergrund einer genetischen Prädisposition das Gefährdungspotential für Diabetes dar, da sie die Entstehung der Autoimmunität begünstigen. Diese können durch relativ geringe VD-Supplementierung umgangen werden, wohingegen hohe Dosen Calcitriol nötig sind, um das Auftreten der Erkrankung zu verhindern, wenn sie trotz ausreichender VD-Versorgung droht<sup>346</sup>. Da die aktuell empfohlenen Richtwerte für die VD-Aufnahme bei (Klein-)Kindern auf spärlichen Daten basieren und sehr niedrig angesetzt sind (max. 10µg/Tag), liegen diese Dosierungen sogar unter der für die Diabetesprävention nötigen, ohnehin geringen Menge<sup>347</sup>.

### 3.3.2.6. Perspektiven

Durch eine relativ kurze Therapie mit dem Analog Ro 26-2198 konnte bei NOD-Mäusen sowohl der Beginn als auch das Fortschreiten von Typ I Diabetes verhindert werden (s.o.). Ferner besteht eine Wirkung von VDR-Liganden auf die Frequenz des Auftretens von Typ I Diabetes beim Menschen. Daraus lässt sich eine gute Chance ableiten, dass VD und seine Analoga den Ausbruch oder das Fortschreiten der frisch aufgetretenen Erkrankung hemmen können. Durch die Suche nach Autoantikörpern gegen  $\beta$ -Zellen sind Träger von hohem Risiko für den baldigen Ausbruch von Typ I Diabetes leicht zu identifizieren und in der Folge mit VDR-Liganden voraussichtlich gut prophylaktisch zu therapieren.

---

340 Luong et al., 2005 bietet eine ausführliche Beschreibung vieler Studien zum Typ I Diabetes.  
341 Pani et al., 2000; Chang et al., 2000; Motohashi et al., 2003; San-Pedro et al., 2005  
342 Nejentsev et al., 2004  
343 Green et al., 1992  
344 Karvonen et al., 1998  
345 The EURODIAB Substudy 2 Study Group, 1999; Hyppönen et al., 2001; Stene & Joner, 2003  
346 Harris, 2002  
347 Harris, 2005



Zusätzlich ist es vom klinischen Standpunkt her sinnvoll, allen Kleinkindern und Kindern täglich 5 – 25µg (entspr. 200–1000 IU) VD als Prävention gegen die Entstehung von Autoantikörpern und den Krankheitsbeginn zuzuführen<sup>348</sup>. Diese leicht über der derzeit empfohlenen Tagesdosis liegende Menge muß sich allerdings erst in der Praxis etablieren, wofür wohl die Mengenangaben in den entsprechenden Richtlinien geändert werden müssten.

**Tabelle 5**

Vitamin D in der Ätiologie von Typ II Diabetes: humanmedizinische Studien.

Studienparameter	Art der Studie	Studienteilnehmer (Art und Alter)	Studienergebnisse	Literatur
VD Aufnahme durch Supplementierung: 2.000 IU/d über 1 Monat	observierend	erwachsene, VD-defiziente Frauen	verbesserte Glucose-toleranz und Beta-Zell-Funktion	Kumar et al., 1994
VD Aufnahme durch Supplementierung: 2.000 IU/d über 6 Monate	Case-control	erwachsene, VD-defiziente Menschen	verbesserte Insulinsekretion	Gedik & Akalin, 1986
VD Aufnahme durch Supplementierung: 1.332 IU/d über 1 Monat	Case-control	erwachsene, Typ 2 diabetische Frauen	verbesserte first-phase Insulinsekretion	Borissova et al., 2003
VD Aufnahme durch einmalige Injektion von 100.000 IU i.m.	Case-control	erwachsene, VD-defiziente Menschen	verbesserte Insulin- und C-Peptid-Antwort	Boucher et al., 1995
VD Aufnahme durch einmalige Injektion von 300.000 IU i.m.	observierend	erwachsene, Typ 2 diabetische Menschen	erhöhte Insulinresistenz	Taylor & Wise, 1998
Calcitriol-Gabe 0,5µg/d über 21 Tage (oder +500mg Ca <sup>2+</sup> )	Case-control	erwachsene, urämische Frauen	verbesserte first-phase Insulinsekretion und -sensitivität	Allegra et al., 1994
Calcitriol-Gabe 1µg/d über 4 Tage	Case-control	erwachsene, Typ 2 diabetische Frauen	verbesserte Insulin- und C-Peptid-Antwort auf Sustacal <sup>349</sup>	Isaia et al., 2001
Hypovitaminosis D (<5ng/ml)	observierend	erwachsene, Typ 2 diabetische Frauen	niedriger 25(OH)D <sub>3</sub> -Spiegel verringert die beta-Zell-Funktion	Orwoll et al., 1994

**Abkürzung:** i.m. = intramuskulär; µg/d = Mikrogramm pro Tag

**Nach:** Mathieu et al., 2005

348 Harris, 2005

349 Sustacal von Mead Johnson, Evansville, IN, USA

**Tabelle 6**

Vitamin D in der Ätiologie von Typ I Diabetes: An Menschen durchgeführte Studien.

Studienparameter	Art der Studie	Studienteilnehmer (Art und Alter)	Studienergebnisse	Literatur
VD Aufnahme durch Supplementierung im ersten Lebensjahr	Case-control	Kleinkinder bis 5 Jahre Kinder von 5-9 Jahren Kinder von 10-14 Jahren	verringertes Risiko von Diabetes Typ 1 Ausbruch in der Kindheit: OR=0,83 OR=0,81 OR=0,47	The EURODIAB Substudy 2 Study Group, 1999
VD Aufnahme durch Lebertran: 10µg mind. 5×/Woche im ersten Lebensjahr	Case control	Kinder über 15 Jahre	OR=0,74	Stene & Joner, 2003
VD Aufnahme durch Supplementierung: ≥2.000 IU/d im ersten Lebensjahr	Case-control	Kleinkinder bis junge Erwachsene (1-31 Jahre)	OR=0,12	Hyponen et al., 2001
Rachitis im ersten Lebensjahr	Case-control	Kleinkinder bis junge Erwachsene (1-31 Jahre)	gesteigertes Risiko von Diabetes Typ 1 Ausbruch in der Kindheit: OR=2,6	Hyponen et al., 2001
VD Aufnahme über Nahrung: variable Menge in der Schwangerschaft	Case-control	Kleinkinder bis 5 Jahre	Verringertes Risiko von Insulin-Antikörpern beim Nachwuchs: OR=0,49	Fronczak et al., 2003

**Abkürzung:** OR = Odds Ratio.

**Nach:** Mathieu et al., 2005

### 3.3.3. Rheumatoide Arthritis

#### 3.3.3.1. Grundlagen

Die rheumatoide Arthritis (RA) ist eine primär chronische Polyarthritits, in der sich die zugrunde liegende entzündliche Allgemeinerkrankung mesenchymaler Gewebe meist als Synovialitis manifestiert. Da sie ca. 1% der Bevölkerung betrifft, zählt sie zu den häufigsten chronisch-entzündlichen Erkrankungen überhaupt. Ihre **Ätiologie** ist ungeklärt, aber man geht von einer autoimmunen Störung als Hintergrund aus und weiß aus vielen Studien und Versuchen von einer starken Beteiligung der T<sub>H</sub>1-Zellen in ihrem Verlauf<sup>350</sup>. Einen gewichtigen Beweis für die zentrale Rolle von CD4<sup>+</sup> T-Zellen bei RA stellt z.B. auch der

epidemiologische Zusammenhang zwischen aggressiven Formen dieser Krankheit und bestimmten Allelvarianten des MHC II dar<sup>351</sup>, da dieses Oberflächenmolekül maßgeblich an der Aktivierung von CD4<sup>+</sup> T-Zellen beteiligt ist.

Frauen sind dreimal häufiger betroffen als Männer, wobei die Inzidenz mit steigendem Alter zunimmt; während einer Schwangerschaft aber zeigt sich eine massive Linderung der **klinischen Symptome**. Der Verlauf ist unvorhersehbar; meist chronisch-progredient kann er auch ausgeprägte Schübe durchlaufen und führt nur selten zu vollständiger Remission. In ca. 15% der Fälle liegt eine maligne Krankheitsentwicklung mit rasch eintretender Invalidität vor. Der Arthritis folgen Gewebszerstörungen mit zunehmender Bewegungsbehinderung und steigender Mortalität.

Klinisch manifestiert sich die Synoviitis symmetrisch an kleinen, stammfernen Gelenken (wie Grund- und Mittelgelenken der Finger und Zehengrundgelenken), jedoch kommen auch extraarticuläre Manifestationen (z.B. Perimyokarditis, Polyneuropathie, Pleuritis, Lungenfibrose, Lymphadenopathie, Thrombocytose, Anämie und generalisierte Vaskulitis) vor.

**Histologisch** sieht man nur selten die pathognomonischen Granulome der Synovia, sondern im Normalfall eine Synoviitis mit Lymphocytinfiltraten, Fibrinexsudation, Vaskulitis und Hyperplasie (der Synovialdeckzellen, der Villi) bzw. Proliferation unreifer Zellverbände (pannöse Destruktion). Doch auch andere weiße Blutkörperchen infiltrieren die Gelenke und führen zu Gewebszerstörungen<sup>352</sup>.

Im Blutbild sind die Akute-Phase-Proteine und die Blutkörperchengeschwindigkeit erhöht, in ca. 80% aller Fälle ist der Rheumafaktor nachweisbar.

### Tiermodelle für die RA

In Tierversuchen verwendet man hauptsächlich zwei Modelle der RA für die Erprobung von VD und seinen Analoga; zum einen die Lyme'sche Erkrankung, eine durch eine Borrellia burgdorferi-Infektion entstehende Autoimmunstörung, zum anderen die häufiger verwendete Kollagen-induzierte Arthritis (CIA)<sup>353</sup>.

Die CIA wird durch die Injektion von Kollagenbestandteilen (wie bovinem Kollagen Typ II, s.u.) künstlich ausgelöst und induziert eine T-Zell Antwort. Während man bei der RA nicht genau weiß, ob T<sub>H</sub>1-Zellen auch für die Initiation oder nur im weiteren Verlauf der Erkrankung eine zentrale Rolle spielen, ist hierüber bei der CIA viel bekannt. Diese hat einen biphasischen Verlauf, wobei die Anfangsphase streng T-Zell abhängig ist und unter der Kontrolle der T-Zell-Cytokine steht. Die zweite Phase des Verlaufes zeichnet sich

351 Calin et al., 1989

352 Feldman et al., 1996

353 DeLuca & Cantorna, 2001; Schulze-Koops & Kalden, 2001

dahingegen durch starke Einflußnahme der humoralen Immunität aus. Die CIA hat gegenüber der Lyme'schen Erkrankung den Vorteil, dass sie schnell und zuverlässig auslösbar ist und leichter standardisiert werden kann, da Injektionszusammensetzung und -intervall vereinheitlicht durchgeführt werden können.

### 3.3.3.2. Wirkungen auf zellulärer Ebene

Calcitriol ist in der Synovia rheumatoider Gelenke nachweisbar, und die humanen Gelenkschondrocyten an den Orten des arthritischen Geschehens exprimieren VDR v.a. in Bereichen, die auch Matrix-Metalloproteinasen (MMP's) bilden. Diese sind in normal gereiftem Knorpel nicht nachweisbar<sup>354</sup> und spielen im chondrolytischen Prozess der rheumatoiden Läsionen eine bedeutende Rolle. In Tierversuchen zeigte sich bei Chondrocyten eine mögliche Hochregulation mancher MMP's unter Anwendung von Calcitriol<sup>355</sup>, wobei aber rheumatoide synoviale Fibroblasten keine solche Reaktion zeigten. Auf eine Kostimulation von IL-1 $\beta$  und Calcitriol reagierten diese vielmehr mit 50%iger Verringerung der MMP-Expression verglichen mit reiner IL-1 $\beta$  Stimulation. Die durch das gleiche Interleukin angeregte PGE<sub>2</sub> Synthese ließ sich durch das D-Hormon sogar komplett blockieren<sup>356</sup>, was wegen der Bedeutung der Prostaglandine im Immunsystem allgemein und bei dem Entzündungsgeschehen der rheumatoiden Arthritis im Besonderen wichtig ist. Die Daten weisen also darauf hin, dass Calcitriol die Bildung von MMP's und PGE<sub>2</sub> in menschlichen Chondrocyten in osteoarthritischen Bereichen positiv beeinflusst.

Die Behandlung mit VDR-Liganden vermindert die Serumkonzentration von Antikörpern gegen Rattenkollagen Typ II und die mitogen-induzierte Proliferation von Zellen in den Lymphknoten<sup>357</sup>, was weiterhin als suppressiver Effekt auf das adaptive Immunsystem gewertet wird.

Aufgrund seiner Wirkungen auf den Knorpel und die Synovia im Entzündungsbereich und wegen seiner immunmodulatorischen Fähigkeiten (v.a. auch auf den Wechsel von den hier relevanten T<sub>H</sub>1-Zellen auf T<sub>H</sub>2-Zellen) kann man davon ausgehen, dass VD das Geschehen der RA positiv beeinflusst. Der durch Calcitriol erzeugbare Wechsel von T<sub>H</sub>1-medierten auf T<sub>H</sub>2-medierte Immunantworten spielt in der RA tatsächlich eine bedeutende Rolle. Immungeschehen wie Allergien<sup>358</sup>, welche die T<sub>H</sub>2-Schiene stärken und dadurch die Bildung und Aktivität der anderen T-Helferzellgruppe hemmen, sind nämlich (ebenso wie

---

354 Tetlow & Woolley, 2001

355 Gerstenfeld et al., 1990

356 Tetlow & Woolley, 1999

357 Larsson et al., 1998

358 Verhoef et al., 1998; Allanore et al., 1998

Schwangerschaften<sup>359</sup>) mit einem Abflauen der RA-Symptome verbunden. Aus immunologischer Sicht ist hier auch die Inhibition der IL-17-Produktion und die Förderung der IL-4-Produktion (die beide nach der Calcitriolgabe an Monocyten des peripheren Blutes (PBMC'S) von Patienten mit RA im Frühstadium beobachtet wurden) interessant<sup>360</sup>. Das v.a. von T-Zellen gebildete proinflammatorische IL-17 induziert massiv die Bildung weiterer proinflammatorischer Cytokine wie IL-1 und TNF- $\alpha$  und spielt in der RA eine wichtige Rolle. IL-4 wirkt antiinflammatorisch, verhindert die Bildung von Osteoclasten und mag die Knochenbildung fördern, was bei der Linderung der RA-Beschwerden helfen kann.

### 3.3.3.3. Daten aus der Tiermedizin

Verabreicht man männlichen DBA/1LacJ-Mäusen ab der Immunisierung mit bovinem Kollagen Typ II 50 ng/Tag Calcitriol über das Futter, so treten in einem Beobachtungszeitraum von 65 Tagen keine arthritischen Beschwerden auf. Ohne den Zusatz von D-Hormon zeigen sich die ersten Symptome nach ca. 30 Tagen, und die Inzidenz der Arthritis steigt binnen 50 Tagen auf 100%. Um diesen Präventionserfolg zu erzielen, ist keine hohe Calciumzufuhr nötig; der Versuch wurde mit 0,02% Calcium und 0,3% Phosphor im Futter erfolgreich durchgeführt (s. Abb. 16). Gibt man den VDR-Liganden erst beim Auftreten der ersten leichten Symptome zu, so lässt sich sogar das Fortschreiten der Erkrankung zur schweren Arthritis verhindern<sup>361</sup>, was die Anwendung am Menschen noch interessanter machen würde. Studien an Ratten mit dem VD-Analog MC 1288 bzw. Calcitriol führten sowohl bei der präventiven<sup>362</sup>, als auch der metaphylaktischen Gabe zu vergleichbaren Ergebnissen, wobei keine hypercalcämischen Effekte beobachtet wurden<sup>363</sup>. Auch bei Borrellia Burgdorferi-infizierten Mäusen ließen sich durch Beimengung von Calcitriol zum Futter die Arthritis-Symptome minimalisieren oder sogar beheben<sup>364</sup>.

---

359 Da Silva & Spector, 1992; Krishnan et al., 1996; auch in der Schwangerschaft findet ein starker Einbruch der T<sub>H</sub>1-Zell-Aktivität statt.

360 Colin et al., 2006

361 Cantorna et al., '1,25-Dihydroxycholecalciferol inhibits...', 1998

362 Tsuji et al., 1994; Larsson et al., 1998

363 Larsson et al., 1998

364 Cantorna et al., '1,25-Dihydroxycholecalciferol inhibits...', 1998

### 3.3.3.4. Daten aus der Humanmedizin

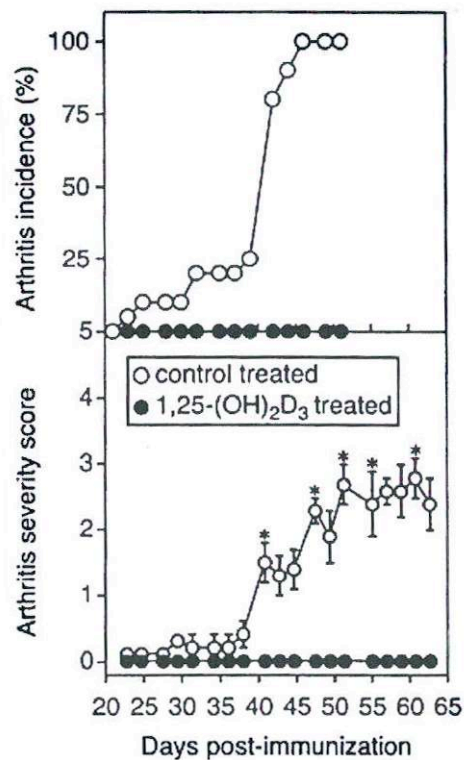
#### Studien

Bisher sind nur wenige Studien über die Rolle von Calcitriol bei RA durchgeführt worden. Eine davon zeigt gehäuft niedrige Serumkonzentrationen von VD und seinen Metaboliten bei weiblichen RA-Patienten<sup>365</sup>, was aber auch eine Folge der Erkrankung sein kann: diese schränkt die Beweglichkeit ein, weswegen die Patienten sich selten im Freien aufhalten und wenig UV-Strahlung aufnehmen. In einer anderen Studie stellten Merlino et al.<sup>366</sup> eine gegenläufige Verbindung zwischen der Aufnahme von VD und dem Auftreten von RA fest, was zumindest für eine präventive Rolle von Calcitriol bei dem Auftreten dieser Erkrankung spricht. Die Ergebnisse einer weiteren Untersuchung an 218 Patienten mit früher inflammatorischer Polyarthritits stützen die These der immunmodulatorischen Rolle von VD bei inflammatorischer Arthritis zusätzlich<sup>367</sup>.

#### Abbildung 16

Calcitriol verhindert die Entstehung der CIA. Männliche Mäuse der DBA/1LacJ Linie wurden mit 0,02% Calcium und 0,3% Phosphor im Futter versorgt und ab der Immunisierung durch bovines Kollagen II mit dem Trägerstoff allein oder angereichert mit Calcitriol (50 ng/Maus/Tag) behandelt.

Nach: DeLuca & Cantorna, 2001



365 Kroger et al., 1993  
 366 Merlino et al., 2004  
 367 Patel et al., 2006

### Klinische Versuche

Neben einer offenen klinischen Studie an Patienten mit psoriatischer Arthritis<sup>368</sup>, in der sich nach oraler Anwendung von Calcitriol eine Verbesserung der Symptome zeigte, hatte auch ein drei Monate dauernder Versuch mit 19 akut an RA Erkrankten (alle mit anti-rheumatischen Standardtherapeutika vorbehandelt) Erfolg<sup>369</sup>. Hier wurde oral hochdosiertes Alfacalcidol ( $1\alpha(\text{OH})_2\text{D}_3$ , ein VD-Analog) verabreicht, was bei 89% der Patienten eine Linderung der Symptome bewirkte und nur bei 11% erfolglos war. Dies stellt einen guten Hintergrund für weitere klinische Versuche mit dem Ziel der therapeutischen Anwendung dar.

#### 3.3.3.5. Perspektiven

Obwohl noch zu wenig zuverlässige Daten über klinische Wirkungen von VDR-Liganden bei RA vorliegen, lässt schon das Fehlen von effektiven und schonenden Alternativtherapien die Notwendigkeit erkennen, weitere Therapeutika gegen diese Erkrankung zu entwickeln. Die vorliegenden Versuchsdaten sind vielversprechend und lassen hoffen, dass in nicht-calcämischen VD-Analoga ein solches Mittel gefunden werden kann.

### 3.3.4. Systemischer Lupus erythematoses

#### 3.5.4.1. Grundlagen

Lupus erythematoses (LE) ist eine von T-Zellen mitgesteuerte und von Antikörpern mediierte Autoimmunerkrankung mit verschiedenen Auslösemechanismen und Organmanifestationen. Dadurch kann man u.a. systemischen LE (SLE), subakuten cutanen LE, chronischen diskoiden LE, neonatalen LE und medikamenteninduzierten LE unterscheiden. Beim SLE, einer generalisierten Autoimmunerkrankung mit ungeklärter **Ätiologie**, liegt eine tiefgreifende Veränderung des Immunsystems mit der Bildung zahlreicher Autoantikörper und Immunkomplexe in Verbindung mit Veränderungen im Komplementsystem vor. Als Auslöser sind neben der genetischen Prädisposition auch exogene (z.B. Sonnenlicht) und endogene Faktoren (z.B. Hormone) zu nennen, wobei der Krankheitsausbruch v.a. im jungen Erwachsenenalter auftritt und Frauen neunmal häufiger erkranken als Männer. Der Ablauf der **Pathogenese** ist noch nicht verstanden; die chronische Reifung von DC's und die überschießende Produktion von  $\text{TNF}\alpha$  scheinen aber eine wesentliche Rolle zu spielen<sup>370</sup>.

368 Huckins et al., 1990

369 Andjelkovic et al., 1999

370 Hardin et al., 2006

Die **klinischen Symptome** sind sehr komplex und wechseln je nach Muster der befallenen Organe; in absteigender Häufigkeit treten auf: Arthritiden, Hauterscheinungen, Blutbildveränderungen, Nephritis, Pleuritis, Perikarditis und Endokarditis (Libermann-Sacks-Syndrom), aber auch neurologische und psychische Störungen. Im aktiven Stadium wird Komplement verbraucht, und häufig sind Antikörper gegen Erythrocyten, Leukocyten, Thrombocyten, Gerinnungsfaktoren und Immunglobuline nachweisbar.

Der Verlauf ist nur selten akut und rasch tödlich, kann vielmehr auch alle Varianten bis hin zum jahrzehntelangen, chronischen Fortschreiten zeigen.

Die **Diagnose** ist anhand einer von der American Rheumatism Association erstellten, elf Punkte umfassenden Kriterienliste zu stellen, wobei die typischen Befunde antinucleäre Antikörper (ANA), Antikörper gegen Doppelstrang-DNA und Sm-Antigen sind. Bei ca. 80% der Patienten sind LE-Zellen (neutrophile Granulocyten mit eingeschlossenen Kernresten phagocytierter und zerstörter Leukocyten) nachweisbar.

Die **Standardtherapie** umfaßt Corticosteroide, nichtsteroidale Antiphlogistica, Immunsuppressiva und Plasmapherese und erfordert lebenslängliche, intensive ärztliche Betreuung.

Als **Tiermodell** wird v.a. die MRL/1 Maus verwendet, die spontan ein dem SLE ähnliches Syndrom entwickelt, das viele immunologische Gemeinsamkeiten mit der Humanerkrankung hat.

### 3.3.4.2. Wirkungen auf zellulärer Ebene

An von SLE-Patienten gewonnenen Lymphocyten stellte man bei in vitro-Untersuchungen fest, dass VDR-Liganden deren Proliferation und IgG-Produktion (sowohl anti-Doppelstrang-DNA-Antikörper als auch polyklonale Antikörper) deutlich reduzieren, die Apoptosehäufigkeit aber erhöht<sup>371</sup>.

### 3.3.4.3. Daten aus der Tiermedizin

Unter der Anwendung eines VDR-Liganden ( $22\text{-oxa-}1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ) verlängert sich die Lebenserwartung der MRL/1 Mäuse signifikant, wobei die zur Beurteilung herangezogenen Symptome (Proteinurie, renale Arteriitis, Granulombildung und Kniegelenksarthritits) im Vergleich zu unbehandelten Tieren mildere Ausprägung zeigen<sup>372</sup>. Auch Lemire et al.<sup>373</sup> machten bei der Gabe von Calcitriol in drei Injektionen pro Woche und calciumarmer Diät ähnliche Beobachtungen, konnten die Ausbildung der Proteinurie aber nicht verhindern. Allerdings blieben hier Hautaffektionen wie Alopezie oder Ohrnekrosen völlig aus.

371 Linker-Israeli et al., 2001

372 Abe et al., 1990

373 Lemire et al., '1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> attenuates...', 1992



Wie bei anderen Autoimmunerkrankungen (vgl. MS bzw. EAE) scheint auch hier die Menge der Calciumzufuhr über das Futter für die Wirkung der Therapie entscheidend zu sein: bei DeLuca und Cantorna zeigte unter mittlerem bis hohem Calciumgehalt (im Versuch 0,87%  $\text{Ca}^{2+}$  und 0,3% Phosphor) im Futter die Anwendung von Calcitriol bei MRL/1-Mäusen positive Effekte (s.u.). Eine calciumarme Diät (0,02%  $\text{Ca}^{2+}$  und 0,3% Phosphor im Futter) aber führte bei ansonsten gleicher Behandlung zu beschleunigter Krankheitsentwicklung und schwererem Verlauf (s. Abb. 17 und Abb. 18). Gab man den Tieren mit guter  $\text{Ca}^{2+}$ -versorgung 50 ng/Tag Calcitriol, so blieb die Proteinurie aus und die Schwere der Symptome war deutlich geringer, mit 100 oder 200 ng/Tag ließ sich die klinische Manifestation der SLE sogar völlig verhindern<sup>374</sup>.

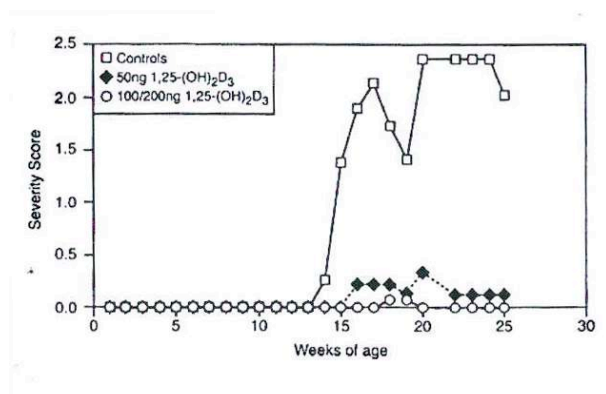
Allerdings zeigte sich in einem Versuch von Vaisberg et al.<sup>375</sup> mit Mäusen aus einer Kreuzungszucht (NZBxW), die auch eine SLE-ähnliche Immunstörung entwickeln, in der F<sub>1</sub>-Generation als Reaktion auf die Calcitriolgabe eine Verschlechterung der Erkrankung. Dies, so vermuten die Autoren, kann auch erklären, dass Sonneneinstrahlung sich negativ auf den Verlauf von SLE auswirkt. Zur Interpretation dieses Ergebnisses sollte man neben der oben beschriebenen Auswirkung der verabreichten Calciummenge auf das Versuchsergebnis aber auch Folgendes berücksichtigen: die hier verwendeten Mäuse entstammten einer anderen Zuchtlinie. Sowohl der genetische Hintergrund, als auch der genaue Charakter der Immunreaktionen (die bei einer anderen Mäuseart wohl auch anders ausfallen) sind aber entscheidend für das Resultat der Behandlung<sup>376</sup>.

Man kann hier also trotz heterogener Versuchsergebnisse zusammenfassend sagen, dass VDR-Liganden unter guter  $\text{Ca}^{2+}$  Versorgung im Tierversuch an MRL/1 Mäusen beachtliche Ergebnisse erzielten und die klinische Manifestation der Erkrankung sogar verhindern konnten.

**Abbildung 17**

MRL/MJP Mäuse wurden stets mit einer 0,87% Calcium und 0,3% Phosphor enthaltenden Diät versorgt. Die Kontrolliere erhielten die Trägersubstanz im Futter, in der bei der Versuchsgruppe die vorgeschriebene Menge Calcitriol (50 oder 100 bzw. 200 ng/Maus/Tag) gelöst war. Diese Behandlung verhinderte die Manifestation von Lupus-Symptomen und Proteinurie.

**Nach:** DeLuca & Cantorna, 2001



374 DeLuca & Cantorna, 2001

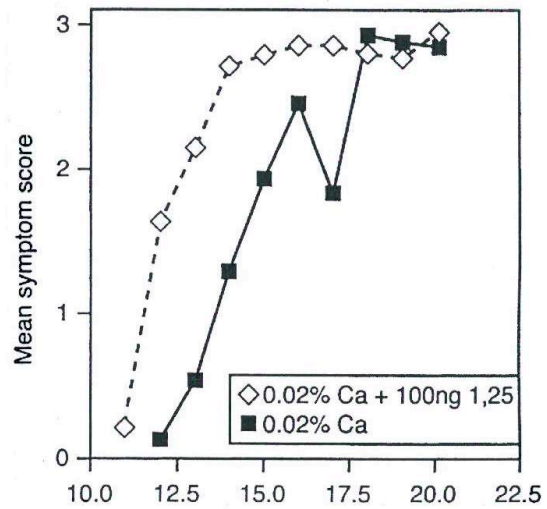
375 Vaisberg et al., 2000

376 Siehe hierzu auch den Reaktionsunterschied auf die Calcitrioltherapie von Diabetes Mellitus Typ I bei NOD-Mäusen und Ratten (Kap. 3.3.2.4.).

**Abbildung 18**

MRL/MJP Mäuse wurden mit einer 0,02% Calcium und 0,3% Phosphor enthaltenden Diät versorgt. Unter diesen Umständen bietet Calcitriol (100 ng/Maus/Tag) keinen Schutz vor der Erkrankung, sondern die Behandlung beschleunigt das Auftreten von Symptomen.

**Nach:** DeLuca & Cantorna, 2001



**3.3.4.4. Humanmedizinische Studien**

Die umfangreichste der bisher durchgeführten Studien<sup>377</sup> umfasst 123 kürzlich an SLE Erkrankte und 240 Kontrollproben von Gesunden, wobei sich bei den SLE-Patienten ein Trend zum 25(OH)D<sub>3</sub>-Mangel abzeichnete, der aber nur bei Kaukasiern signifikant war. Auch in zwei früher durchgeführten, kleineren Studien<sup>378</sup> zeigten sich solche Zusammenhänge, und nur eine Arbeit<sup>379</sup> stellte keine Verbindung zwischen dem 25(OH)D<sub>3</sub>-Serumspiegel und der Inzidenz von SLE her. Die letzten drei Publikationen sind aber trotz ihres sorgfältigen Aufbaus wegen ihrer kleinen Teilnehmerzahl nur begrenzt aussagekräftig.

In all diesen Veröffentlichungen kann man wegen ihres retrospektiven Charakters keinen kausalen Zusammenhang zwischen VD-Mangel und dem Auftreten der Krankheit herstellen. Nur die eingangs genannte, umfangreiche Studie sucht diesen Nachteil durch die Aufnahme neu Erkrankter zu minimieren. Insgesamt lässt sich aber aus den vorliegenden Daten doch ein möglicher Zusammenhang zwischen dem VD-Spiegel und dem Auftreten von SLE interpretieren, der dem Vitamin eine präventive Bedeutung zuspräche, die der bei autoimmunem Diabetes ähnlich wäre.

Generell sind SLE-Patienten für VD-Mangel prädestiniert, da sie aufgrund der häufigen Photosensibilität oft direkte Sonne meiden. Eine Untersuchung<sup>380</sup> an 27 Patienten mit SLE

377 Kamen et al., 2006  
 378 O'Regan et al., 1979; Muller et al., 1995  
 379 Huisman et al., 2001  
 380 Hardin et al., 2006

zeigt einen deutlichen Trend zu VD-Mangelsituationen; bei 10 Probanden wurde ein Serumspiegel  $<10\mu\text{g/l}$  gemessen; nur 9 Proben waren  $>30\mu\text{g/l}$ . Die (bei SLE-Patienten erwünschte) maximale Reifungshemmung von DC's erfolgt in vitro aber erst bei einer 25 (OH)D<sub>3</sub>-Serumkonzentration  $>50\mu\text{g/l}$ , ein Wert, den nur wenige SLE-Patienten erreichen<sup>381</sup>.

### 3.3.4.5. Perspektiven

Trotz vielversprechender Ergebnisse aus Tierversuchen gibt es bisher wenige Daten aus beobachtenden Studien und keine aus klinischen Versuchen.

Die Überwachung der Serumkonzentration von 25(OH)D<sub>3</sub> bei Erkrankten wäre sinnvoll, da man um die Bedeutung von VD in der Regulation der Immunparameter (die wohl an der Entstehung und dem Verlauf von SLE beteiligt sind) weiß, und Erkrankte häufig VD-defizient sind. Das Fehlen optimaler Therapiestrategien (d.h. guter Erfolg und kaum oder keine Nebenwirkungen) gegen SLE zwingt zur weiteren Suche nach neuen Medikamenten, auch auf dem Gebiet der VD-Analoga. Hierzu wären sorgfältige Studien im Vorfeld der klinischen Anwendungsversuche nötig, um einen Einblick in mögliche Zusammenhänge zwischen dem Verlauf der Erkrankung und dem Versorgungszustand der Patienten hinsichtlich VD und Ca<sup>2+</sup> zu erhalten.

## 3.3.5. Inflammatory bowel disease

### 3.3.5.1. Grundlagen

Unter dem englischen Begriff der 'inflammatory bowel disease' (IBD) werden Krankheiten zusammengefasst, die bei chronisch-entzündlichem, immunmediertem und meist schubartigem Verlauf verschiedene Abschnitte des Darmes betreffen. Obwohl die **Ätiologie** unklar ist, steht im **klinischen Fortschreiten** der Erkrankung eine autoimmune Störung mit granulierender Entzündung, Ulzerationen und punktförmigen Blutungen der Darmschleimhaut im Vordergrund. An dieser Entzündung sind Cytokine der T<sub>H</sub>-1 Zellen maßgeblich beteiligt, da sie nachweislich mit dem Auftreten der Humanformen der IBD verbunden sind<sup>382</sup>.

Da nach über 10-jährigem Verlauf das Risiko eines Colocarzinomes steigt, greift man als letztes Mittel der **Therapie** auch zur chirurgischen Exzision der betroffenen Darmabschnitte. Bisher sind zwei Formen der humanen IBD definiert: die ulcerative Colitis und Morbus Crohn.

---

381 Hardin et al., 2006

382 Niessner & Volk, 1995

### Colitis ulcerosa

Diese Entzündungsform nimmt ihren Anfang am Rektum, von wo aus sie sich kontinuierlich nach proximal ausdehnt, in 40-50% der Fälle lediglich auf Rectum und Sigmoid beschränkt, in 30-40% auch auf das linksseitige Colon übergreifend und in 20% mit pancolitischem Verlauf. Nach wiederholten Schüben bilden sich zu den o.g. entzündlichen Veränderungen Pseudopolypen und die Haustren des Colon gehen verloren.

**Klinisch** zeigen sich zunächst schleimig-blutige Durchfälle mit Schmerzen beim Stuhlgang, je nach Ausdehnung kommen auch Fieber, Dehydratation, Gewichtsverlust und Anämie vor. Die schwerste Komplikation ist das toxische Megacolon, es kommen aber auch extra-intestinale Manifestationen wie Arthritis, Stomatitis aphthosa, Episcleritis und Uveitis vor.

Die **Diagnose** lässt sich durch Stuhluntersuchung, Endoskopie des Darmes, Ultraschall und Röntgen unter Kontrastmittel stellen. Zur **Therapie** gehören neben Glucocorticoiden auch Sulfasalazin, Mesalazin, bei chronisch-aktivem Verlauf auch Azathioprin und bei fulminantem Verlauf zusätzlich Cyclosporin.

### Morbus Crohn

Im Gegensatz zur oben besprochenen Form der IBD kann bei Morbus Crohn (Synonym: Enteritis regionalis Crohn) jeder Abschnitt des Darmes betroffen sein, eine Ileocolitis liegt in 50% der Fälle vor, auf den Dünn- oder Dickdarm isoliert entfallen je ca. 25%. Auch sind die Läsionen nicht wie oben zusammenhängend, sondern diskontinuierlich, transmural und aphthös, wobei fissurale Ulzera zwischen ödematös-aufgetriebenen Schleimhautinseln liegen (Pflastersteinrelief). Charakteristische Fisteln treten bei ca. 35% der Patienten auf.

An der Entstehung ist wohl eine Dysregulation des MALT<sup>383</sup> beteiligt, wobei eine verringerte Produktion von IL-10 vorliegt und sich die Gabe dieses Cytokins positiv auf den Krankheitsverlauf auswirkt<sup>384</sup>. Auch genetische und nahrungsbedingte ätiologische Komponenten werden beobachtet.

**Klinisch** treten v.a. rechtsseitige und periumbilicale Bauchschmerzen (90%), Durchfälle (90%, im Gegensatz zur Colitis ulcerosa selten blutig!), Gewichtsverlust (60-75%), Fieber (33-70%), ein Subileus (20-35%) und perianale Abszesse und Fisteln (15%) auf. Die extraintestinalen Manifestationen gleichen denen der Colitis ulcerosa.

Auch **Diagnose** und **Therapie** gleichen dem obigen Subtyp, wobei hier aber wegen der ätiologischen Beteiligung der Ernährungsgewohnheiten und der Dünndarmbeteiligung eine enterale Formuladiät Teil der Therapie sein kann.

383 Mucosa-associated lymphoid tissue: eine diffuse Aggregation von lymphatischen Zellen im Respirations-, Verdauungs- und Urogenitaltrakt, v.a. in der Submucosa angesiedelt.

384 Narula et al., 1998

### Tiermodelle für IBD

Von den für diese Erkrankung entwickelten Tiermodellen ist das der IL-10  $-/-$  Maus (eine Defizienz dieses Interleukins liegt vor), bei der spontan eine IBD-artige Erkrankung mit tragender Rolle der  $T_H$ -1 Zellen (s.u.) auftritt, gut erforscht<sup>385</sup>. Diese Mäuse entwickeln die Enterocolitis nach fünf bis acht Wochen als Folge einer unkontrollierten Immunantwort auf die normale Mikroflora des Dickdarmes und ca. 30% der Tiere sterben an schwerer Anämie und massivem Gewichtsverlust. Lässt man die Tiere nämlich keimfrei aufwachsen, so bleibt die Erkrankung völlig aus und in einer spezifisch-pathogenfreien (SPF) Umgebung stellt sich nur ein milderer Verlauf ein.

### 3.3.5.2. Wirkungen auf zellulärer Ebene

Von einem der IL-10  $-/-$  ähnlichen Modell, der SCID-Maus, muß man annehmen, dass wie beim Menschen auch hier die Entzündung durch  $T_H$ -1 Zellen mediiert wird, da eine erhöhte Expression der Cytokine dieser Zellen dokumentiert wurde<sup>386</sup>. Intestinale T-Lymphocyten (v.a. der  $CD4^+$   $T_H$ -1 Zellen, die hauptsächlich inflammatorische Cytokine produzieren) aus Mäusen mit Colitis bewiesen ihre Bedeutung für die Entstehung derselben noch in einem weiteren Versuch. Aranda et al. zeigten deren Fähigkeit, Morbus Crohn-artige Symptome auf naive Mäuse zu übertragen<sup>387</sup>.

Es ist bekannt, dass VDR-Liganden bei T-Lymphocyten eine Verlagerung zugunsten der  $T_H$  2-Schiene bewirken und die Entwicklung von  $T_H$ -1 Zellen ebenso wie die Expression vieler proinflammatorischen Cytokine hemmen<sup>388</sup>. Auch die antiproliferative Wirkung des D-Hormones auf T-Lymphocyten ist beschrieben, was u.a. auch an T-Zellen, die von Patienten mit ulcerativer Colitis stammen, gezeigt wurde<sup>389</sup>.

Neben den Wirkungen auf die Zellen des Immunsystems sind aber auch Effekte auf die Colonzellen von Bedeutung. Cantorna und Mahon<sup>390</sup> beschreiben die Veränderung der Genexpressionsprofile in Dickdarmzellen in der Reaktion auf Calcitriol. Unter den über 500 beobachteten Verschiebungen fällt v.a. die Inhibition von drei mit  $TNF-\alpha$  in Verbindung stehenden Genen ( $TNF-\alpha$ , Lipopolysaccharid-induzierter  $TNF-\alpha$  Faktor und  $TNF$ -Rezeptor) auf. Diese Hemmung der  $TNF$ -Familie spielt wohl zumindest eine anteilige Rolle bei der Verhinderung der IBD durch VDR-Liganden. Thomas et al. stellten ferner fest, dass lokal angewandte VDR-Liganden die (unter diesen Umständen normalerweise starke) Proliferation

385 Kuhn et al., 1993

386 Bregenholt & Claesson, 1998

387 Aranda et al., 1997

388 Vergleiche hierzu das Kapitel über die allgemeinen Wirkungen von VD im Immunsystem.

389 Stio et al., 2001

390 Cantorna & Mahon, 2005

der rektalen epithelialen Zellen bei aktiver ulcerativer Colitis<sup>391</sup> hemmen, was eine weitere bei dieser Krankheit bedeutsame Wirkoption darstellt.

Generell steht fest, dass die Wirkungsvermittlung von Calcitriol zumindest zu einem wesentlichen Teil über die klassischen Kernrezeptoren abläuft, da die Deletion des VDR-Genes den Krankheitsverlauf bei dem klassischen Tiermodell der IL-10 <sup>-/-</sup> Maus erheblich vorantreibt. Dieser schwerere Verlauf hat seine Ursache in der starken Behinderung der immunmodulatorischen Fähigkeiten des D-Hormones und nicht in einer Veränderung der Calcium-Homöostase oder der Funktion des Verdauungstraktes<sup>392</sup>.

### 3.3.5.3. Daten aus der Tiermedizin<sup>393</sup>

Cantorna et al.<sup>394</sup> haben an IL-10 <sup>-/-</sup> Mäusen festgestellt, dass unter VD-Defizienz sowohl das Auftreten von Symptomen der IBD frühzeitiger, als auch ihre Schwere im Krankheitsverlauf erhöht ist. Durch die von guter Calciumversorgung (0,87% Ca<sup>2+</sup> und 0,3% Phosphor im Futter<sup>395</sup>) begleitete orale Gabe von Calcitriol ließ sich die Entstehung von Krankheitsanzeichen verhindern. Wurde das D-Hormon erst nach dem Krankheitsausbruch für zwei Wochen verabreicht, so ließ sich das Fortschreiten der IBD verhindern und die Symptome besserten sich.

Zur Beurteilung dessen wurde ein Verhältnis von Darm- zu Gesamtkörpergewicht herangezogen, welches bei VD-defizienten IL-10 <sup>-/-</sup> Mäusen im Vergleich zu solchen mit Calcitriolsupplementierung und Mäusen ohne Gendefekt (Wildtyp, WT) massiv erhöht war (s. Abb. 19). Auch histologische Untersuchungen und die Entwicklung des Körpergewichts der Mäuse (bei den IL-10 <sup>-/-</sup> Mäusen mit VD-Mangel Gewichtsverlust) bestätigten dieses Versuchsergebnis.

Erweitert man den Gendefekt der IL-10 <sup>-/-</sup> Mäuse auf das VDR-Gen (VDR <sup>-/-</sup>; also ein doppelter Gendefekt: VDR/IL-10 KO), so steigt die Mortalität bei beschleunigtem Krankheitsverlauf bis zum Ende der achten Lebenswoche auf 100%<sup>396</sup>.

---

391 Thomas et al., 1994 stellte dies bei Anwendung des Analogs Calcipotriol fest.

392 Froicu et al., 2003

393 Der Versuch von Aranda et al., 1997, der sich mit der Übertragung von Crohn-artigen Symptomen auf naive Mäuse beschäftigt, wird seiner Aussage gemäß unter den Wirkungen auf zellulärer Ebene (Kap. 3.3.5.2.) abgehandelt.

394 Cantorna et al., '1,25-Dihydroxycholecalciferol prevents...!', 2000

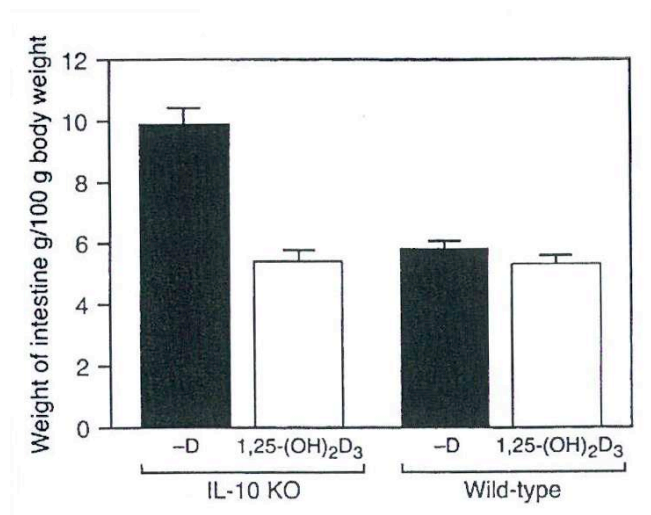
395 Vergleiche mit MS/EAE und SLE, wo sich die Bedeutung der zugeführten Calciummenge für das Versuchsergebnis zeigte.

396 Froicu et al., 2003

**Abbildung 19**

IL-10  $-/-$  Mäuse wurden über 10 Wochen mit einer 0,87% Calcium und 0,3% Phosphor-haltigen Diät versorgt. Bei Versuchsende wurde der Dünndarm gewogen, wobei die gewonnenen Daten die histologischen Befunde und die beobachteten Gewichtsabnahmen untermauerten. Die Ergebnisse zeigen die Fähigkeit von Calcitriol, die Entstehung der durch eine IL-10-Defizienz verursachten Enterocolitis zu verhindern.

**Nach:** DeLuca & Cantorna, 2001



### 3.3.5.4. Humanmedizinische Studien

Von der IBD ist lediglich (wie von vielen anderen Autoimmunkrankheiten<sup>397</sup> auch) bekannt, dass sie in Bereichen mit geringerer Sonneneinstrahlung wie Nordeuropa und Nordamerika am häufigsten auftritt<sup>398</sup>, woraus man eine Verbindung zur dort geringeren VD-Synthese und zu einem niedrigeren 25(OH)D<sub>3</sub>-Spiegel ableiten kann.

### 3.3.5.5. Perspektiven

Bisher liegen noch wenige Daten aus Tierversuchen vor (die aber vielversprechend sind), weswegen der Weg bis zur abgeschlossenen Entwicklung eines Mittels gegen IBD auf VDR-Liganden-Basis noch weit ist. Da aber (wie z.B. bei SLE) auch hier noch keine zufriedenstellenden Therapiestrategien bekannt sind und nicht-calcämische VDR-Liganden durch ihr immunmodulatorisches und antiproliferatives Potential geeignet erscheinen, sollten Versuche in diesem Bereich vorangetrieben werden.

### 3.3.6. Weitere Autoimmunkrankheiten

Zu weiteren Immunkrankheiten gibt es noch einzelne Hinweise auf die dort mögliche Wirksamkeit von VDR-Liganden. Hier sind z.B. die Heymann-Nephritis<sup>399</sup> und die progressive systemische Sclerodermie (PRSS, die systemische Form der Sclerodermia circumscripta oder Morphaea, s.u.) zu erwähnen.

397 Cantorna, 2000

398 Hendrickson et al., 2002

399 Branisteanu et al., 1993

## 3.4. Transplantations-Reaktionen und VDR-Liganden

### 3.4.1. Grundlagen

#### Transplantation allgemein

Der Begriff der Transplantation bezeichnet die Übertragung von Zellen, Geweben oder Organen von einem auf ein anderes Individuum (oder an eine andere Körperstelle des gleichen Individuums). Beim Menschen gibt es einige Beispiele für häufig durchgeführte Transplantationen: Bluttransfusionen bei Blutverlust und Hauttransplantationen nach großflächigen Verletzungen, aber auch Knochenmarkstransplantationen als Ersatz nach Strahlungs-therapie (z.B. gegen Tumoren), und Organtransplantationen nach Funktionsausfall des betreffenden Körperorganes.

Die systematische Gliederung der Bezeichnung verschiedener **Transplantationsarten** läßt sich nach dem Explantations- und Implantationsort, der Funktion des Transplantates und – was am interessantesten ist – nach dem genetischem Ursprungsort des Transplantates durchführen. Bei Letzterer unterscheidet man:

=> **Autogene** (oder autochthone-, autologe, bzw. Auto-) Transplantationen, bei der Empfänger (host) und Spender (graft) identisch sind.

=> **Syngene** (oder syngenetische, isogene, isologe bzw Iso-) Transplantationen, bei der zwischen den Individuen genetische Gleichheit vorliegt (z.B. eineiige Zwillinge oder Tiere desselben Inzuchtstammes).

=> **Allogene** (oder allogenetische, homogene, homologe bzw. Homo-) Transplantationen, die den Großteil der durchgeführten Übertragungen ausmachen. Hier sind die Beteiligten genetisch different, gehören aber derselben Species an.

=> **Xenogene** (oder xenogenetische, heterogene, heterologe bzw. Hetero-) Transplantationen, wo Spender und Empfänger verschiedenen Species (z.B. Mensch als Empfänger und Schwein als Spender) angehören.

#### Transplantationsimmunologie

Entscheidend für die Überlebenszeit des Transplantates und damit den Erfolg der Übertragung ist das Ausmaß und die Art der im Empfänger hervorgerufenen Immunreaktionen. Diese hängen maßgeblich vom genetischen Verwandtschaftsgrad zwischen Spender und Empfänger (s.o.) ab und werden durch die Histokompatibilitätsantigene (MHC-Antigene) des Spendergewebes ausgelöst. MHC's kommen in den Klassen I und II vor, wobei MHC-I-Moleküle (außer auf Spermien) auf allen kernhaltigen Körperzellen und auf



Thrombocyten gebildet werden und wie eine Art 'Personalausweis' die Zugehörigkeit zum Körper bescheinigen. MHC-II-Moleküle hingegen werden nur auf B-Lymphocyten, Zellen des MPS (Monocyten/Macrophagen) und aktivierten T-Lymphocyten gebildet und dienen der Antigenpräsentation.

Zwischen Spender und Empfänger vorhandene Unterschiede in diesen Strukturen (v.a. im MHC I) des Transplantates werden vom Immunsystem des Empfängers als fremd (anti-gen, also (spezielle) Immunantwort-erzeugend) erkannt. Diese Erkennung von allogenen Transplantaten im Empfänger kann direkt, also durch Präsentation von vollständigem, spendereigenem MHC auf APC's des Spenders, die mit dem Transplantat übertragen wurden, erfolgen. Der hier übliche Weg der Erkennung ist aber der indirekte Weg, in dem spendereigene MHC's oder minor HC's von APC's des Empfängers phagocytiert, prozessiert und als allogene Peptide auf körpereigenem MHC II präsentiert werden<sup>400</sup>. In Reaktion hierauf kommt es einerseits zur Bildung von spezifischen, sensibilisierten T-Lymphocyten (d.h. zur zellvermittelten Immunität), die gegen die Zellen des Transplantates cytotoxisch wirken. Die zweite Schiene der Immunantwort läuft über die Produktion von Antikörpern (Funktionsträger der spezifischen, humoralen Immunität), die als cytotoxische Ak's auftretend das Transplantat schädigen oder als sog. 'enhancing antibodies' seine Überlebenszeit verlängern<sup>401</sup>.

Werden mit dem Gewebe auch immunkompetente Zellen auf einen genetisch differenten Empfänger übertragen, so schädigen diese den Empfängerorganismus (graft versus host reaction) ebenso wie die immunkompetenten Zellen des Empfängers das Transplantat.

Bei autogenen und syngenem Transplantaten (die aber für die meisten Empfänger nicht verfügbar sind) treten wegen der genetischen Gleichheit keine Immunreaktionen auf. Im Gegensatz dazu fallen sie bei allogenen Transplantaten massiv aus und sind (wenn überhaupt) nur durch die Gabe starke immunsuppressiver Medikamente beherrschbar (allerdings nicht mit einem langfristig zuverlässigen Erfolg). Die im Rahmen von xenogenen Transplantationsversuchen entstehenden Immunreaktionen sind höchstgradig und bisher nicht dauerhaft beherrschbar. Eine Ausnahme zu dieser Graduierung besteht nur bei einer Übertragung in Bereiche des Körpers, in denen aufgrund fehlender Blutgefäßversorgung der Kontakt zwischen Transplantat und Immunsystem erschwert ist (z.B. in der vorderen Augenkammer).

---

400 Shoskes & Wood, 1994

401 Auch 'immunologisches Enhancement'; diese durch Immunisierung erzeugten spezifischen Ak's blockieren die Transplantatantigene und verhindern so die Sensibilisierung von T-Zellen oder die Erkennung antigener Strukturen durch cytotoxische T-Zellen.

Der Ablauf der Abstoßungsreaktionen hängt davon ab, ob das Immunsystem des Rezipienten gegen den Spender sensibilisiert ist oder nicht. Die Erstabstoßungsreaktion eines gegen das Antigen naiven Empfängers beginnt erst nach fünf Tagen, in denen das Transplantat gut einheilt. Der vollständigen Vaskularisierung folgt die zunehmende Infiltration durch Lymphocyten und Granulocyten, wobei sich die Entzündungsreaktion erst nach dem elften Tag verstärkt und u.U. zur Transplantatabstoßung führt. Die Zweitabstoßungsreaktion nach vorhergehender Sensibilisierung erfolgt hingegen sehr schnell und mit kurzer Latenz.

### Zeitpunkte und Therapie von Abstoßungsreaktionen

Das Einsetzen der Abstoßungsreaktionen teilt man klinisch nach dem Zeitpunkt des Auftretens ein. Zunächst kann es zu einer **perakut** verlaufenden, irreversiblen und medikamentös nicht beeinflussbaren Immunreaktion kommen, die innerhalb weniger Stunden bis Tage zur Nekrose des übertragenen Gewebes führt. Meist sind hier schon präformierte, cytotoxische Antikörper vorhanden, die diese massive Reaktion auslösen. In der zeitlichen Abfolge ist als nächstes die **akzelerierte** Abstoßung möglich, die in der Frühphase (Tage bis Wochen) nach der Transplantation auftritt und einen schweren, durch Glucocorticoide allein nicht beeinflussbaren Verlauf hat (Steroidresistenz). Die **akute** Abstoßung findet am häufigsten eine Woche bis drei Monate nach dem Eingriff statt; späteres Auftreten ist selten und hat seine Ursache in zu niedrig dosierter Immunsuppression. Akute Abstoßungsreaktionen werden im Wesentlichen durch gut bekannte immunologische Mechanismen vermittelt, in denen APC's (und davon v.a. DC's) und T-Zellen die Hauptrolle spielen.

Als letztmögliche Immunreaktion kann die **chronische** Abstoßung vorkommen, die nach mehr als drei Monaten beginnt und sich über Monate bis Jahre erstreckt. Sie ist medikamentös schwer beeinflussbar (s.u.) und hat einen zunehmenden Funktionsausfall des Transplantats zur Folge. Vermittelt wird sie durch eine noch kaum verstandene Kombination von immunologischen und nicht-immunologischen Mechanismen, wobei sie sich durch eine fortschreitende Reaktion des Empfängers gegen die Blutgefäße des Spenders auszeichnet. Diese ist immun-mediert und äußert sich in einer Verdickung der Intima mit folgender Verringerung des Lumens (Stenose), was wiederum der Hauptgrund für die Fibrosierung des Transplantates ist. Indirekte, nicht-immunologische Wege, die zu diesem Reaktionsablauf beitragen, sieht man in Infektionen, Bluthochdruck, Dyslipidämie und dem Wiederaufflammen von akuten Abstoßungsreaktionen<sup>402</sup>.

Das genaue Ausmaß der Immunreaktionen läßt sich nicht vorherbestimmen, man kann es aber durch Verfahren wie Gewebetypisierung und Lymphocytenmischkulturen annähernd abschätzen.

Um die Abstoßungsreaktionen zu verhindern, verabreicht man den Empfängern perioperativ und nach der Durchführung der Transplantation über längere Zeit als Basistherapie sequenziell oder simultan Immunsuppressiva wie Corticosteroide, Cyclosporin, Tacrolimus, Antimetaboliten oder Antilymphocyten-Antikörper, was aber auch die Anfälligkeit für Infektionen steigert. In der dem Eingriff folgenden Zeit wird diese Therapie während Phasen der akuten Abstoßung v.a. durch die Gabe von hochdosierten Glucocorticoiden, bei Steroidresistenz aber auch Anwendung von monoclonalen Antikörpern oder Tacrolimus unterbrochen. Die Langzeittherapie beschränkt sich bei stabiler Transplantatfunktion auf ein bis zwei Immunsuppressiva, was zur Rejektionsprophylaxe nötig ist.

Während akute Abstoßungsreaktionen durch die vorhandenen Mittel recht gut behandelt werden können, sind die Probleme bei der Therapie chronischer Reaktionen und bei immunsuppressiver Langzeittherapie noch groß<sup>403</sup>.

### 3.4.2. Wirkungen auf zellulärer Ebene

Die erwiesene Effektivität der VDR-Liganden bei der Therapie der Transplantatabstoßung<sup>404</sup> kann man auf Wirkungen in verschiedenen Bereichen einteilen. Neben den zunächst zu besprechenden Effekten, die die mögliche Schadwirkung der Leukocyten verringern, spielen auch Reaktionen, die die Fibrosierung allgemein oder die Proliferation der Intima-Zellen verringern, eine Rolle.

Ein wesentliches Problem in der Transplantatabstoßung sind die chronischen Reaktionen, die durch Verdickung der Gefäßwände und Lumenverringern im Blutgefäßsystem des Transplantates charakterisiert sind. Die Ursache für dieses Geschehen liegt zumindest großteils in der Leukocyteninfiltration der Gefäßwand und der dort ablaufenden Abwehrreaktion. Übereinstimmend mit der VDR-Expression in der glatten Gefäßmuskulatur<sup>405</sup> zeigten auch Aortazellen diese Aktivität<sup>406</sup>, was sie als empfänglich für VDR-vermittelte Wirkungen ausweist. Es ist bekannt, dass Chemokine und ihre Rezeptoren bei der Beschädigung der Transplantate eine wesentliche Rolle spielen<sup>407</sup>, weswegen sie ein

403 Libby & Pober, 2001; Pascual et al., 2002

404 Adorini, 2002 bietet einen Überblick über die Einsatzmöglichkeiten der VD-Analoga.

405 Merke et al., 1987

406 Unpublizierte Daten von K.C. Daniel bei Adorini et al., 2005

407 DeVries et al., 2003

neues Ziel in der Therapie von akuter und chronischer Transplantatabstoßung darstellen<sup>408</sup>. Wie in anderen Fällen<sup>409</sup> reagierten auch hier die Zellen durch verringerte Chemokinproduktion (CXCL10, CCL2 und CCL5 wurden getestet), was eine Erklärung für die verringerte Ansammlung von T<sub>H</sub>1-Zellen, Macrophagen und DC's am Entzündungsort liefert<sup>410</sup>. Diese wurde auch in einem Versuch mit dem VDR-Agonisten BXL-628<sup>411</sup> festgestellt, wobei hier hauptsächlich CD11b<sup>+</sup> Macrophagen und CD11c<sup>+</sup> DC's und kaum T-Zellen gefunden wurden.

Zusätzlich zu diesen Effekten, die die Infiltration durch Entzündungszellen aufgrund deren verringerter Anlockung vermindern, wirken VDR-Liganden auch auf die Leukocyten selbst. Hier ist einerseits die unter Calcitrioleinfluß erfolgende Entstehung von DC'S mit tolerogenischen Fähigkeiten zu nennen, die ihrerseits wieder die Bildung von regulatorischen T-Zellen vorantreiben. Dieser Mechanismus spielt wohl eine bedeutende Rolle bei der Milderung von allen (sowohl den akuten als auch den chronischen) Abstoßungsreaktionen und hilft bei der Etablierung der Transplantattoleranz<sup>412</sup>. Neben diesem Weg der Steuerung der DC-Entwicklung vermittelt das D-Hormon auch direkte, hemmende Effekte auf alle Schritte der Aktivierung und Proliferation von T-Zellen - Vorgänge, die v.a. den Ablauf der akuten Abstoßung maßgeblich charakterisieren. Die Hemmung der Bildung von IL-2 und IFN- $\gamma$  ist hierfür von Bedeutung, und eine Kombination von Calcitriol mit niedrig dosiertem CsA hemmte in allogenen Nierentransplantaten neben der Expression von IL-2 auch die von IL-12 in Verbindung mit einer Steigerung der IL-10-Produktion<sup>413</sup>. Auch wurde eine Verbindung zwischen der Akzeptanz von Lebertransplantaten und der durch VDR-Agonisten verursachten, frühen Aktivierung und Apoptose von Leukocyten beobachtet<sup>414</sup>. Weitere Effekte wie die verringerte Bildung von MHC II und die reduzierte Cytotoxizität von CD8<sup>+</sup> cytotoxischen T-Zellen sind hier ebenso zu erwähnen.

Eine weitere Schiene der VDR-Liganden-bezogenen Wirkungen mag über die deutliche Reduktion der Wirkung von bioaktivem, renalen TGF- $\beta$  laufen. Calcitriol interagiert mit wichtigen Regulatoren der Signalübertragungskette dieses Botenstoffes, mit den Smad-Proteinen<sup>415</sup>. Da TGF- $\beta$  eine ausgeprägte profibrotische Aktivität aufweist, kann seine verringerte Wirkung im Nierengewebe möglicherweise dazu beitragen, die chronische

408 Hancock et al., 2003

409 Giarratana et al., 2004 beschreiben einen solchen Sachverhalt für Pankreasinseln bei Diabetes Typ I.

410 Adorini et al., 2005 nennen Literatur, die die Rolle dieser Chemokine (v.a. CXCL10 und seines Rezeptors CXCR3) in Allograft-Abstoßungen zeigt.

411 Amuchastegui et al., 2005

412 Griffin et al., 2003; Wood et al., 2003; Hackstein & Thomson, 2004

413 Redaelli et al., 2002

414 Sharland et al., 1998

415 Aschenbrenner et al., 2001; ein genauerer Überblick über smad-Proteine und ihre Bedeutung findet sich bei Becker et al., 2002.

Abstoßung des Organes und die auch auftretende progressive Glomerulosclerose zu verhindern. Dafür spricht die unter Calcitriol im Vergleich zu Kontrolltieren in dieser Situation beobachtete Verringerung der Proteinurie, die ein Hinweis auf Schäden an den Glomerula ist<sup>416</sup>.

Abschließend ist zu erwähnen, dass Calcitriol in direkter Wirkung auf die Intima-Zellen (und zwar Endothel und glatte Muskulatur) deren Proliferation verhindern kann. Ein Versuch von Raisanen-Sokolowski et al.<sup>417</sup> mit dem Analog MC1288 bewirkte zwar in Kombination mit CsA eine Inhibition der Intimaverdickung, zeigte aber in den angewandten Dosen Hypercalcämie und Gewichtsverluste als deutliche Nebenwirkungen. Im Gegensatz dazu reduzierte das Analog BXL-628<sup>418</sup> sogar in einer Monotherapie die Verdickung im Vergleich zu Vehikel-behandelten Kontrolltieren um 80%, wobei es auch keine Hypercalcämie erzeugte. Die Untersuchung von verschiedenen mit der glatten Muskulatur (auch der der Intima) in Verbindung stehenden Genen (wie Transgelin, Tropomyosin,  $\alpha$ -Aktin, Myocyten-Enhancer-Faktors 2C und der schweren Myosinkette 11) zeigte hier eine deutliche Inhibition durch dieses Analog, was auf eine Hemmung deren Proliferation schließen lässt. Auch hierdurch wird die Verdickung der Intima und die daraus resultierende Lumenverringerng unterbunden. Damit vergleichbar bewirkte es auch an der glatten Muskulatur der gedehnten Blasenwand *in vitro* die Hemmung von Desmin<sup>419</sup>.

Für das Gen des Myocyten-Enhancer-Faktors 2C, der auch in den Aortenallografts von BXL-628 inhibiert wird (s.o.), ist bei Lazaro et al.<sup>420</sup> auch die Interaktion mit Mitgliedern der Steroid-Rezeptor-Koaktivator-Familie beschrieben. Diese Koaktivatoren sind nötig für die Signalübertragung von Calcitriol in den Kern der Muskelzellen<sup>421</sup>, was einen weiteren Baustein in der Suche nach den Wirkmechanismen von VDR-Liganden in Muskelzellen darstellt.

---

416 Unpublizierte Daten von Hullet, D.H., 2002 bei Becker et al., 2002  
417 Raisanen-Sokolowski et al., 1997  
418 Amuchastegui et al., 2005  
419 Crescioli et al., 2005  
420 Lazaro et al., 2002  
421 Buitrago et al., 2001

### 3.4.3. Daten aus der Tiermedizin

Die Arbeitsgruppe um DeLuca befasste sich in zwei Versuchen<sup>422</sup> mit der Einwirkung von Calcitriol auf die Überlebenszeit von Ohr- und Herztransplantaten bei Mäusen, sowie mit der Qualität der resultierenden Immunsuppression (s.u.). Da sich Spender- und Empfängertiere beim MHC I an zwei Stellen unterschieden, lag eine allogene Situation vor, in der ohne medikamentelle Intervention nach 27 Tagen eine vollständige Transplantatabstoßung stattgefunden hatte. Bei isogenen Kontrolltieren blieb erwartungsgemäß jede Immunreaktion aus, doch auch bei oraler Gabe von 50 ng/Tag Calcitriol blieb das Transplantat über die Länge der Beobachtung (100 Tage) erhalten. Eine Vergleichsgruppe, die mit relativ kleinen Dosen des Immunsuppressivums Cyclosporin A (CsA) behandelt wurde, zeigte keinen nennenswerten Schutz vor Abstoßungsreaktionen.

Wie in anderen Versuchen dieser Arbeitsgruppe im Bereich der Immunmodulation durch Calcitriol wurde auch hier auf gute (0,87% Ca<sup>2+</sup> im Futter) Calciumversorgung geachtet. Da aber keine Kontrollgruppe mit calciumarmer Diät existierte, kann man keine Aussage über die Bedeutung der Calciummenge für das Versuchsergebnis machen. Bei anderen Versuchsthemen (vgl. MS/EAE und SLE) beeinflusste die gegebene Calciummenge das Ergebnis zwar oft massiv, ein Transplantationsversuch mit einem drei mal wöchentlich verabreichten VDR-Liganden von Lemire et al.<sup>423</sup> zeigte aber auch unter Ca<sup>2+</sup>-armer Diät einen (wenn auch geringeren) Erfolg. Dies kann als Hinweis auf die eher untergeordnete Bedeutung der Calciumversorgung für die Vermittlung der hier nötigen Wirkungen von VDR-Liganden bewertet werden. Eine zuverlässige, vergleichende Aussage ist aber schon wegen der Anwendung von 1,25-dihydroxy-L<sup>16</sup>-cholecalciferol statt Calcitriol nicht möglich.

Es gibt noch viele andere Versuche, die sich mit diesem Bereich der VDR-Liganden-assoziierten Wirkungen beschäftigen, wobei der Beobachtungsschwerpunkt meist auf der akuten und nur selten auf der chronischen Abstoßungsreaktion (s.u.) lag. Als Organmodelle für die Transplantationen fanden Knochen<sup>424</sup>, Knochenmark<sup>425</sup> Herz<sup>426</sup>, Aorta<sup>427</sup> Leber<sup>428</sup>, Pancreasinseln<sup>429</sup>, Niere<sup>430</sup>, Darmabschnitte<sup>431</sup> und Haut<sup>432</sup> Verwendung. Neben Calcitriol wurden auch dessen Analoga verabreicht, wobei meistens die maximal mögliche Dosis

- 
- 422 Hullett et al., 1998; Cantorna et al., '1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> prolongs...', 1998  
 423 Lemire et al., 1991  
 424 Merida et al., 2002  
 425 Pakkala et al., 2001  
 426 Lemire et al., 'Prolongation of the survival...', 1992; Johnsson & Tufveson, 1994; Hullett et al., 1998  
 427 Raisanen-Sokolowski et al., 1997; Amuchastegui et al., 2005  
 428 Redaelli et al., 2001; Zhang et al., 2003; Zhang et al., 2004  
 429 Casteels et al., 'Prevention of type I diabetes...', 1998; Casteels et al., 'Prevention of autoimmune destruction...', 1998; Gysemans et al., 2001; Gregori et al., 2001; Van Etten et al., 2001  
 430 Lewin & Olgaard, 1994; Kallio et al., 1996; Redaelli et al., 2002  
 431 Johnsson & Tufveson, 1994  
 432 Veyron et al., 1993; Bertolini et al., 1999; Griffin et al., 2001

angewendet wurde, die noch keine Hypercalcämie verursacht. Es stellten sich insgesamt beachtliche Erfolge ein, die ähnlich oder sogar größer waren als die, die durch optimale Dosen CsA erreichbar waren, was die Wirksamkeit von VDR-Liganden in der Transplantationstherapie zeigt. Eine Kombination der VD-Agonisten mit suboptimalen Mengen klassischer Immunsuppressiva wie CsA konnte in den meisten Versuchen die akute Abstoßung weiter hinauszögern<sup>433</sup>, was den möglichen Erfolg einer Kombinationstherapie zeigt.

In der Bekämpfung von akuten Abstoßungsreaktionen bei der Transplantation von aus Ratten gewonnenen Pancreasinseln unter die Nierenkapsel von diabetischen NOD-Mäusen (xenogene Transplantation!) bewirkte nur eine Kombination von Cyclosporin und dem hier getesteten VD-Analog KH1060 (s. Abb. 5b) ein völliges Ausbleiben der frühen Abstoßung; weder Cyclosporin noch KH1060 allein hatten nennenswerten Erfolg<sup>434</sup>. Auch bei einem anderen Versuch bei Nierentransplantation hatte KH1060 keinen nennenswerten Erfolg<sup>435</sup>, obwohl es sich bei Hauttransplantaten bewährte<sup>436</sup>. Hierfür wurden verschiedene Erklärungsansätze gefunden, die einerseits die kompetitive Behinderung des langwirkenden Analogs durch das in den Nieren produzierte D-Hormon nennen. Auch wurde unter KH1060 von einem Anstieg der NK-Zellen im Blutkreislauf berichtet<sup>437</sup>, was ebenso ein zugrunde liegender Mechanismus sein kann. Abschließend können auch gewebsspezifische Stoffwechselraten die Konzentration und dadurch die Wirksamkeit der Metaboliten von KH1060 beeinflussen<sup>438</sup>.

Als Modell für die chronischen Abstoßungsreaktionen verwendet man oft die allogene Transplantation von Aorta bei Mäusen. Die immunmedierte Verdickung der Intima ist den Gefäßläsionen, die bei chronischen Abstoßungsreaktionen bei Menschen auftreten, ähnlich, wenn auch nicht identisch<sup>439</sup>. Raisanen-Sokolowski et al.<sup>440</sup> beschäftigten sich mit dem Effekt des VD-Analoges MC1288 (s. Abb. 5b) auf chronische Abstoßungsreaktionen. Hier zeigte der VDR-Ligand die Fähigkeit, die chronischen Entzündungszeichen (innere Hyperplasie und Entzündung im Bereich der Adventitia der allogenen Aortentransplantate) zu verhindern. Eine neuere Arbeit aus der Arbeitsgruppe um Adorini<sup>441</sup> zeigte in einem vergleichenden Versuch zwischen Calcitriol, dessen Analog BXL-628 und Dexamethason

---

433 Adorini et al., 2005  
434 Gysemans et al., 2001  
435 Lewin & Olgaard, 1994  
436 Bertolini et al., 1999  
437 Linker-Israeli et al., 2001  
438 Dilworth et al., 1997  
439 Libby & Pober, 2001  
440 Raisanen-Sokolowski et al., 1997  
441 Amuchastegui et al., 2005

(jeweils als Monotherapie) die überlegene Langzeitwirkung von VD und seinem Analog. Die vor der Transplantation begonnene Therapie wurde 30 Tage nach der Operation abgesetzt und der Calciumspiegel der mit den VDR-Liganden behandelten Tiere bestimmt. BXL-628 hatte den Wert nicht wesentlich verändert und Calcitriol ließ ihn an die Obergrenze des Normalbereiches steigen. Weiter 30 Tage später wurde der Grad der Lumenverringerng und der Infiltration mit Leukocyten, sowie deren Art, bestimmt. Hier erzielte Dexamethason signifikant bessere Ergebnisse als die Vehikel-behandelten Kontrolltiere, war aber Calcitriol und noch deutlicher seinem Analog unterlegen, das die Intimaverdickung im Vergleich zu den Kontrolltieren um 80% verringerte. Bei der immunhistologischen Untersuchung typisierte man die eingewanderten Immunzellen als CD11b<sup>+</sup> Macrophagen und CD11c<sup>+</sup> DC's; T-Zellen waren kaum zu finden (s.o.). Auch hier zeigte sich BXL-628 den anderen Mitteln überlegen, was es insgesamt als Therapeutikum charakterisiert, das (ohne den Calciumspiegel anzuheben und auch als Monotherapie) gegen die Verdickung der Intima im Modell des Aorta-Allografts gut wirkt.

Die opportunistischen Infekte sind ein wesentliches Problem bei der herkömmlichen immunsuppressiven Transplantattherapie, da die dort angewendeten Mittel das Immunsystem in seiner gesamten Reaktionsfähigkeit hemmten. Um den Einfluß von Calcitriol auf die allgemeine Reaktionsfähigkeit des Immunsystems beurteilen zu können, erprobte man diese im Kontakt zu opportunistischen Infektionserregern<sup>442</sup>. Calcitrioldosen, welche die Transplantatabstoßung verhinderten, zeigten keinen negativen Einfluß auf die Abwehr dieser Erreger. Dies läßt seine Wirkung auf die Transplantatreaktion als spezifisch erscheinen, was mit der beobachteten Steigerung der bakteriziden und phagocytotischen Potenz durch VDR-Liganden übereinstimmt<sup>443</sup>. Es besteht also guter Grund zur Annahme, dass VDR-Liganden anders als herkömmliche Immunsuppressiva nicht das therapiebegleitende Risiko von Sekundärinfekten mit sich bringen.

---

442 Cantorna et al., '1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> prologs...', 1998

443 Cantorna et al., '1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> prologs...', 1998; siehe auch Kap. 3.2.



### 3.4.4. Klinische Versuche

Ihren Eingang in die klinische Anwendung bei Transplantationstherapie fanden VDR-Liganden (hier wurden v.a. die natürlichen Liganden Alfacalcidol ( $1\alpha(\text{OH})_2\text{D}_3$ ) und Calcitriol verwendet) aufgrund ihrer klassischen, den Knochenaufbau fördernden Wirkung. Durch die bei Transplantationspatienten langfristige und massive Anwendung von Corticosteroiden und Cyclosporin zur Immunsuppression wird der Knochen-Turnover nämlich stark gesteigert und es entsteht Osteoporose, was zu einem hohen Frakturrisiko führt<sup>444</sup>. Dieser Vorgang läßt sich durch die oben genannten Effekte des D-Hormons weitestgehend einschränken.

Erst nach dem Bekanntwerden ihrer immunmodulatorischen Fähigkeiten wurde neben dem oben Beschriebenen auch diesem Einfluß der VDR-Liganden auf das Transplantationsgeschehen Beachtung gezollt. Briffa et al.<sup>445</sup> stellte in einer Studie, welche die Daten von 99 Patienten mit Herztransplantaten auswertete, die synergistische Wirkung von Calcitriol und den klassischen Immunsuppressiva fest. Ohne die Häufigkeit von Infektionen und Abstoßungsreaktionen nennenswert zu beeinflussen, ließ sich die Menge des verwendeten Cyclosporins im ersten Behandlungsjahr um 29% und im zweiten um 28% reduzieren. Die zu verabreichende Dosis des Immunsuppressivums wurde durch quantitative Bestimmung der Antikörper im Blut der Patienten berechnet. Eine andere Ursache als die Calcitriolgabe für den beobachteten Cyclosporin-sparenden Effekt konnte ausgeschlossen werden, da dieser sich unabhängig von wechselnden Begleitumständen zeigte.

Bei einigen Patienten mit Herz- und Lungen- oder nur Lungentransplantation zeigte die Auswertung ein vergleichbares Muster<sup>446</sup>, diese Daten sind aufgrund der kleinen Anzahl von Personen aber nicht zuverlässig.

Bei diesen Versuchsreihen trat bei einer Verbindung von Calciumsupplementierung und Calcitriolgabe (0,5-1,0 µg pro Tag) bisweilen leichte Hypercalcämie auf; durch die Kontrolle der Calciumkonzentration im Blut konnte dies schnell festgestellt und bei Bedarf über die Dosis des verabreichten Calcitriol bzw. Calcium korrigiert werden.

Weitere Studien wurden an Patienten mit Nierentransplantaten retrospektiv durchgeführt. Hier zeigte sich, dass die chronische Abstoßung langsamer und geringer ausfiel, wenn zusätzlich zur Standardtherapie Calcitriol verabreicht wurde<sup>447</sup>. Auch die Anzahl akuter Abstoßungsphasen war bei osteoporotischen Empfängern eines Nierentransplantates nach

---

444 Dequecker et al., 1997; Sambrook, 1999; Sambrook et al., 2000 bieten einen kurzen Überblick und Literatur zu diesem Thema. Da dieser Wirkungsbereich der VDR-Liganden aber nicht zum Thema meiner Arbeit gehört, kann ich hier auch nicht näher darauf eingehen.

445 Briffa et al., 2003

446 Briffa et al., 2003

447 O'Herrin et al., 2002

Einnahme des D-Hormones geringer<sup>448</sup>. In einem dieser Versuche<sup>449</sup> wurden 26 Personen beobachtet, denen über ein Jahr nach der Durchführung der Transplantation aus verschiedenen Gründen Calcitriol verabreicht wurde. Als Folgen wurden verlangsamter Funktionsverlust der transplantierten Niere und in manchen Fällen sogar Verbesserung der Organfunktion beobachtet; Nebenwirkungen wurden nicht festgestellt.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass VDR-Agonisten einerseits zur Dosis-Reduzierung anderer Immunsuppressiva, andererseits zur Prävention chronischer Abstoßungsreaktionen geeignet scheinen. Diese Wirkungen müssen allerdings noch in prospektiven klinischen Studien bestätigt werden.

### 3.4.5. Perspektiven

VDR-Agonisten könnten der Standardtherapie zur Immunsuppression in der Behandlung von Transplantationspatienten hinzugefügt werden. Sie haben additive oder sogar synergistische Effekte mit immunsuppressiven Mitteln wie CsA, Tacrolimus und Sirolimus<sup>450</sup>, was sich auch bei Modellen der Transplantatabstoßung gezeigt hat<sup>451</sup>. Durch die zusätzliche Verwendung von VDR-Liganden könnten die weiteren verabreichten Mittel in ihrer Dosis reduziert werden, was insgesamt die Verträglichkeit steigern und die Nebenwirkungen verringern würde. Auch haben VDR-Agonisten das Potential, einige der kritischen unerwünschten Effekte der Begleittherapie von Transplantationen aufzuheben oder wenigstens zu mildern, was sie zusätzlich als sehr geeignet für eine Kombinationstherapie in diesem Bereich ausweist.

Als erstes ist vor diesem Hintergrund ihre Fähigkeit aufzuführen, protektiv gegen den Verlust von Knochenmasse zu wirken. Wie oben erwähnt wurden VDR-Liganden bisher genau aus diesem Grund bei Transplantat-Therapien angewendet, da Verlust von Knochenmasse und Frakturgefahr nach Transplantationen oft auftritt. Das liegt nicht zuletzt an der Anwendung von Immunsuppressiva wie Tacrolimus, die einen Rückgang der Knochenmasse verursachen<sup>452</sup>. VD-Analoga mit einem größeren therapeutischen Bereich könnten dieses Geschehen sehr gut aufhalten und alle Schadwirkungen der Immunsuppressiva auf den Knochen vollständig neutralisieren. Zusätzlich ist von OCT (22-oxa-1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>) ein anaboler Effekt bei der Knochen-Rekonstruktion durch vaskularisierte Knochen-

---

448 Tanaci et al., 2003

449 Aschenbrenner et al., 2000

450 Van Etten et al., 2000

451 Adorini, '1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> analogs...', 2002

452 Stempfle et al., 2002

Transplantate bei Ratten beschrieben<sup>453</sup>, was die Anwendung von VDR-Agonisten bei Knochentransplantaten noch interessanter erscheinen läßt.

Wie schon mehrfach erwähnt begünstigen Calcitriol und seine Analoga die Entstehung von opportunistischen Infektionen nicht<sup>454</sup>, sondern fördern vielmehr das phagocytotische und bakterizide Potential der Leukocyten und sind direkte Induktoren der Genexpression antimikrobieller Peptide<sup>455</sup>. Das könnte eine weitere Nebenwirkung der klassischen Immunsuppressiva vermindern.

Zudem begünstigt die chronische Immunsuppression, welche die Folge der Therapie von Transplantationsreaktionen ist, die Entstehung von Tumoren<sup>456</sup>. Hier versprechen die zunehmenden Erkenntnisse über die prophylaktische und wachstumshemmende Wirkung von VDR-Agonisten auf Tumore<sup>457</sup> die Antagonisierung eines weiteren der zahlreichen negativen Begleiteffekte der transplantationsbegleitenden Therapie.

Insgesamt scheinen VDR-Agonisten vor dem Hintergrund des bisher über sie gesammelten Wissens prädestiniert für die Aufnahme in die Kombinationstherapie von Transplantat-Patienten. Trotz der vielversprechenden Ausgangslage sind aber noch einige große Studien nötig, um abschätzen zu können, ob sich negative Effekte einstellen und inwiefern die begründeten Vermutungen über ihre Wirksamkeit auch zutreffen.

---

453 Merida et al., 2002

454 Cantorna et al., '1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> prolongs...', 1998

455 Wang et al., 2004

456 Trofe et al., 2004

457 Nagpal et al., 2005

## 4. Haut und Vitamin D

Im Rahmen der Hautphysiologie und auch bei einigen Krankheitsprozessen in der Haut spielt Calcitriol eine bedeutende Rolle. Bei den meisten dieser Krankheitsbilder haben immunmedierte und entzündliche Prozesse eine auslösende und oft auch den Verlauf prägende Funktion. Daher ist der vorliegende Abschnitt in enger Verbindung mit dem Kapitel über die Wirkungen von Vitamin D im Immunsystem zu sehen. Seine Abspaltung betont die Bedeutung des Themas 'Haut' in der aktuellen therapeutischen Verwendung von Calcitriol und seinen Analoga (für Psoriasis sind bereits Medikamente mit Calcitriolanaloga als Wirkstoff zugelassen).

Die Brustdrüsen (gll. mammae) entwickeln sich als Hautanhangsgebilde aus Hautdrüsen und gehören daher funktionell zur Haut. Ihre Entstehung und die Rolle des D-Hormones in ihrer Entwicklung wird aber im Kapitel der Tumorthherapie mit VDR-Liganden behandelt (s. Kap. 5.2.2.1.). Dort dient die Information als Grundlage der Beschreibung der von Calcitriol verursachten Wirkungen auf Brusttumoren und daraus folgenden Therapiemöglichkeiten.

### 4.1. Physiologische Grundlagen

#### 4.1.1. Aufgaben der Haut und Aufbau der Epidermis

Als das größte Organ des Körpers und seine Oberflächenbegrenzung erfüllt die Haut eine Vielzahl von wichtigen Aufgaben (z.B. Schutzfunktionen, Sinnesfunktionen, Stoffwechsel, Verdunstungsschutz, Thermoregulation und Immunabwehr). Deswegen muß die Steuerung der ständigen Proliferation und Differenzierung, die in ihren Anforderungen und vielzähligen Interaktionen auf molekularer Ebene sehr komplex ist, exakt funktionieren. Aufgrund ihrer Implikation in vielen Krankheiten und Funktionsfragen wurde sie gründlich untersucht. Im Rahmen dieser Arbeit soll eine Zusammenfassung der Abläufe in der Differenzierung der Epidermis reichen<sup>458</sup> (s. Abb. 20). Auf die tiefer liegenden Schichten von Korium und Subcutis, sowie Hautdrüsen wird aus Platzgründen nicht näher eingegangen, obwohl auch in diesen Bereichen der Haut (z.B. in den Sebocysten der Talgdrüsen<sup>459</sup>) ein Wirksystem von Calcitriol vorliegt, das zu therapeutischen Zwecken genutzt werden könnte.

---

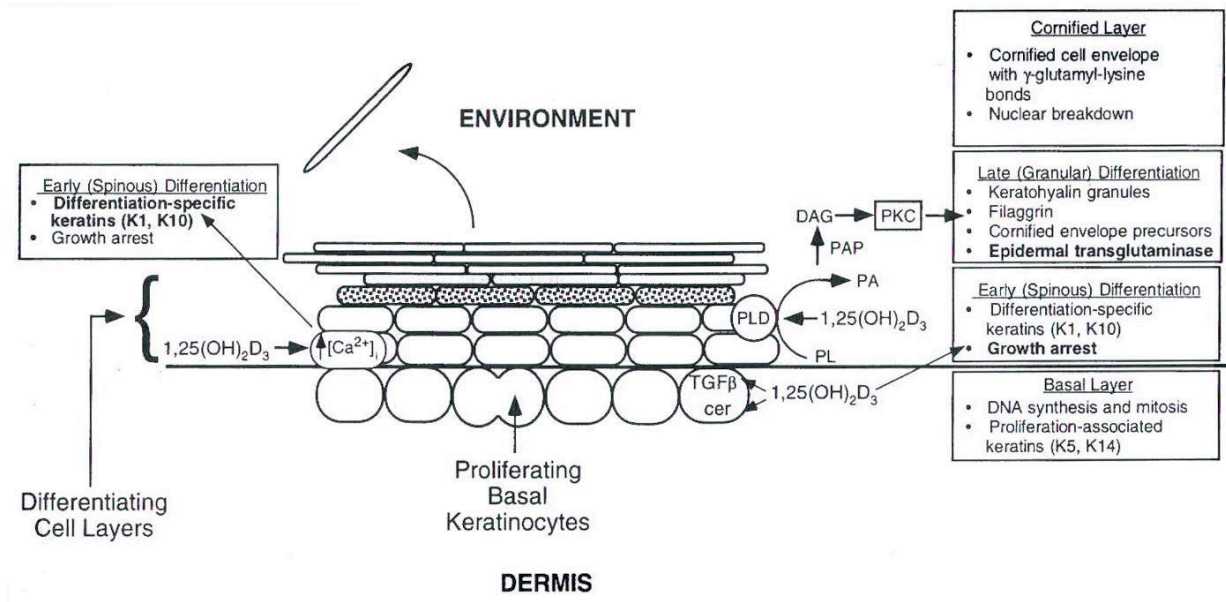
458 Gute Zusammenfassungen der Vorgänge der Epidermisdifferenzierung sind bei Yuspa et al., 1990; Bikle & Pillai, 1993 zu finden.

459 Schuler et al., 2006

**Abbildung 20**

Modell des Schichtaufbaus der Epidermis. Die jeweiligen Schichten haben individuelle Merkmale und es laufen dort verschiedene Differenzierungsvorgänge ab, an denen spezifische Markerstoffe beteiligt sind. All dies ist am rechten Rand zusammengefasst.

Die angedeuteten Wirkungen von Calcitriol werden unten und in anderen Darstellungen genauer gezeigt.



**Abkürzungen:**

PLD = Phospholipase D; DAG = Diacylglycerol; PKC = Proteinkinase C; PL = Phospholipid; PA = Phosphatidsäure; PAP = Phosphatidsäure-Phosphatase; TGF = transforming growth factor

**Nach:** Bollinger Bollag & Bollag, 2001.

Allgemein ist die äußere Haut ein heterogenes, aus verschiedenen Strukturproteinen bestehendes Gewebe, das im Vergleich zu den meisten anderen Gewebearten eine viel geringere Enzymaktivität aufweist<sup>460</sup>. Im Aufbau der Epidermis ist die unterste, der Basalmembran direkt aufliegende Zellschicht das Stratum basale. Die hier liegenden Keratinozyten sind noch undifferenziert und teilen sich häufig, wobei K 5 und K14<sup>461</sup> als die der Proliferation assoziierten und hier exprimierten Marker-Keratine identifiziert wurden. Durch die ständige Teilung der Basalzellen werden die Zellen Richtung Hautoberfläche, in das folgende Stratum spinosum geschoben. Hier beginnt die Differenzierung, was mit Hilfe der Expression der differenzierungsspezifischen Keratine K 1 und K 10 erfolgt und zum Ende der Zellteilungen führt.<sup>462</sup> Im nun apical folgenden Stratum corneum erfolgt die späte Differenzierung, die sich durch die Bildung von Keratohyalin granula, Profilaggrin (dem Vorläufer von Flaggrin, das mit den Intermediärfilamenten assoziiert ist), Involucrin und

460 Ahmad & Muktar, 2004

461 Bikle et al. (Calcium and  $1,25(OH)_2D$ ), 2004; Bollinger Bollag & Bollag, 2001

462 Bikle & Pillai, 1993

Loricrin (Precursorproteine der Hornhüllen, die anteilig die Hornschicht bilden) und Transglutaminase (TG oder TGase, ein membrangebundenes Enzym, das beim Aufbau der Hornschicht aus ihren Vorläufern durch deren Quervernetzung hilft) auszeichnet<sup>463</sup>. Aus diesen Differenzierungsvorgängen entsteht die Hornschicht, die einen wesentlichen Beitrag zur Barrierefunktion der Haut leistet. Auf dem weiteren Weg nach apical sterben die Zellen, der Zellkern verdämmert und die im Stratum spinosum und granulosum starken Desmosomen (Zell-zu-Zell Kontakte) lösen sich, wodurch die einzelnen Hornzellen an der Oberfläche des Stratum superfiziale in Gruppen oder einzeln abschilfern können.

### 4.1.2. Ablauf der Differenzierung in der Epidermis

Als Triebfeder der im intrazellulären Bereich für diesen Differenzierungsablauf nötigen Informationsketten galt vorwiegend der in der Haut deutlich vorhandene Gradient in der Konzentration des extrazellulären Calcium (Cao), wobei basal die niedrigste und superfiziell die höchste Calciumkonzentration vorliegt<sup>464</sup>. Hierüber liefen in der Vergangenheit viele Untersuchungen<sup>465</sup> und einiges Detailwissen erlangt. Die Keratinozyten reagieren auf den Anstieg des Cao von  $<0.07$  mM auf über 0.1 mM (den calcium-switch) im Versuch durch Beendigung der Zellteilungen im lockeren Zellverband und beginnen stattdessen mit der Verstärkung der Interzellulärkontakte<sup>466</sup> und Bildung der o.g. Markerproteine der Differenzierung im Statum corneum<sup>467</sup>.

Die Signalübertragung und Aktivierung der Transkription erfolgt einerseits über Calciumkanäle<sup>468</sup>, die in ihrer Aktivierung über Second messengers calciumabhängig sind. Sie lassen die intrazelluläre Calciumkonzentration (Cai) ansteigen und aktivieren dadurch weitere Second messengers. Andererseits werden Signale auch über Typ III Calciumrezeptoren<sup>469</sup>, die an ein G-Protein gekoppelt sind und so auch Einfluss auf die Bildung von Second messengers nehmen, vermittelt. In dem weitverzweigten und komplexen Netz der Second messenger sammeln sich die Signale zunächst wieder bei den sekundären Effektorenzymen (deren Hauptvertreter die Phospholipasen A, C und D und deren Untergruppen sind), die fast alle Kinaseaktivität besitzen. Sie steuern weitere Zellproteine, die sekundären Regulatoren, durch Phosphorylierung und lösen dadurch die abschließende

---

463 Bikle et al. (25OHD  $1\alpha$ -hydroxylase), 2004

464 Menon et al., 1985

465 Pillai et al., 1990; Yuspa et al., 1989

466 Hennings et al., 1980; Braga et al., 1995

467 Rice & Green, 1979; Hohl et al., 1991; Thacher & Rice, 1985; Hennings et al., 1981

468 Kurze Zusammenfassung bei Bikle et al., 'Calcium and  $1,25(\text{OH})_2\text{D}\dots$ ', 2004.

469 Bikle et al., 1996; Oda et al., 1998

Zellreaktion aus. Eine direkte Steigerung der Transkriptionsfrequenz über Calcium-Kernrezeptoren (CaRE) ist nicht bekannt.

## 4.2. Die Rolle von Vitamin D in der Haut

### 4.2.1. Vitamin D Metabolismus

Seit langem ist es Basiswissen, dass die Haut durch die UV-abhängige Umwandlung von 7-Dehydrocholesterol in Cholecalciferol einen wesentlichen Beitrag zur endogenen Bildung von VD leistet. Viel neuer aber ist die Erkenntnis, dass die Keratinozyten die einzigen bekannten Zellen des Körpers sind, die enzymatisch die gesamte Umwandlung von 7-DHC zu Calcitriol leisten können<sup>470</sup> (s. Abb. 21). Dabei ist ausschließlich die vollständige, bei 7-DHC beginnende Metabolisierung mengenmäßig entscheidend; die Aufnahme von zirkulierendem 25 OHD<sub>3</sub> und weitere Umwandlung findet kaum statt, da es im Normalfall an ein Transportprotein gebunden ist und deshalb zu wenig ungebundenes Substrat in die Hautzellen gelangt<sup>471</sup>. Allerdings liegt auch in den Fibroblasten der Cutis, die den Keratinozyten benachbart sind, das Enzym 25-OHase vor (die 1 $\alpha$  OH-ase fehlt aber), wodurch die Fibroblasten zu Zulieferern von 25-Hydroxycholecalciferol für die Nieren und die Keratinocyten werden<sup>472</sup>.

Keratinocyten exprimieren VDR<sup>473</sup>, obwohl der systemische Calcitriolspiegel nicht ausreicht, um in der Haut VDR vermittelte, hormonelle Effekte auszulösen<sup>474</sup>. Dies beweist, dass der dort ablaufende, autonome und mengenmäßig beachtliche VD Stoffwechsel entscheidende intracrine und autocrine Effekte auf die Keratinocyten und paracrine Effekte auf Nachbarzellen ausübt<sup>475</sup>. Dennoch ist die synthetisierte Menge nicht ausreichend, um den systemischen Calcitriolspiegel zu beeinflussen<sup>476</sup>. Interessant ist im Zusammenhang mit dem autonomen VD Stoffwechsel der Haut auch die Tatsache, dass die Menge der synthetisierten VDR und des gebildeten Calcitriol sich im Lauf der Differenzierung in einer auf Feedback-Regulation hinweisenden Art ändert<sup>477</sup>: beide sind in späteren Differenzierungsstadien reduziert.

---

470 Lehmann et al., 1999; Bikle et al. 1986  
471 Prystowsky et al., 1996  
472 Bikle et al., '25OHD 1 $\alpha$ -hydroxylase...', 2004  
473 Stumpf et al., 1979; Hosomi et al., 1983; Pillai et al., 1988  
474 Matsumoto et al., 1991; Prystowsky et al., 1996  
475 Lehmann et al., 2004  
476 Bikle et al., 1986  
477 Pillai et al., 1988

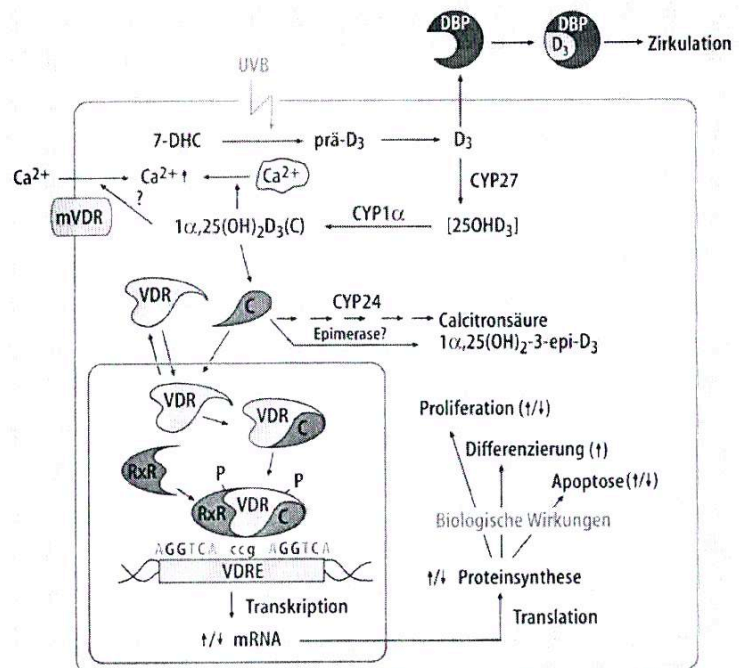
**Abbildung 21**

Funktioneller Stoffwechsel von Vitamin D<sub>3</sub> in Keratinocyten und kurze Benennung der folgenden Wirkungen von Calcitriol.

**Abkürzungen:**

- 7-DHC= 7-Dehydrocholesterol;
- Prä-D<sub>3</sub> = Prävitamin D<sub>3</sub>;
- DBP = Vitamin D Bindungsprotein;
- CYP 27 = (27)25-Hydroxylase;
- CYP 1α = 1α-Hydroxylase;
- CYP 24 = 24-Hydroxylase;
- 25OHD<sub>3</sub> = 25-Hydroxyvitamin D<sub>3</sub>;
- VDR = Vitamin D Rezeptor;
- mVDR = membrangebundener Vitamin D Rezeptor;
- C = Calcitriol;
- RXR = Retinoid-X-Rezeptor;
- VDRE = Vitamin D Response Element.

**Nach:** Lehmann et al., 2004.



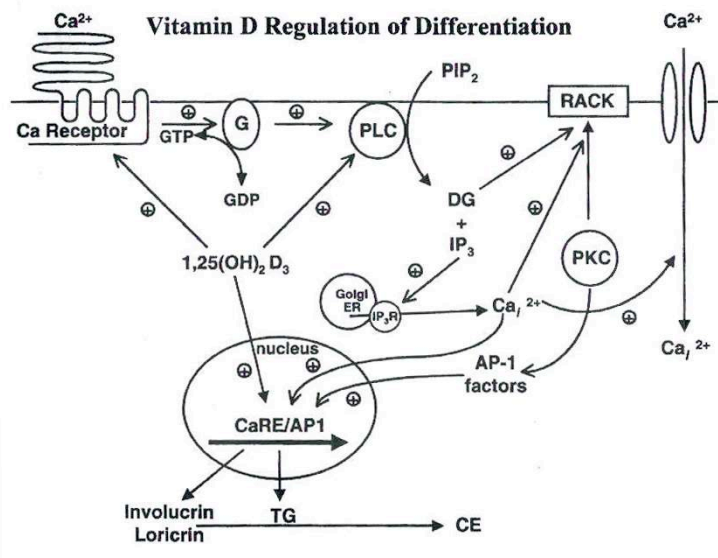
**Abbildung 22**

Modulatorische Rolle von Calcitriol in der Signalübertragung von Calcium.

**Abkürzungen:**

- CaRE = Calciumrezeptor;
- AP = Aktivatorprotein;
- PLC = Phospholipase C;
- CE = Hornhülle (cornified envelope);
- TG = Transglutaminase;
- G = Guanylatecyclase;
- GTP = Guanosintriphosphat;
- GDP = Guanosinbiphosphat;
- PKC = Proteinkinase C;
- ER = Endoplasmatisches Reticulum;
- DG = Diacylglycerol;
- IP<sub>3</sub> = Inositoltriphosphat;
- IP<sub>3</sub>R = Inositoltriphosphat Rezeptor;
- Ca<sub>i</sub><sup>2+</sup> = intracelluläres Calcium;
- PIP<sub>2</sub> = Phosphatidylinositolbiphosphat;

**Nach:** Bikle et al., 'Calcium and 1,25(OH)<sub>2</sub>D: interacting drivers...', 2004.





## 4.2.2. Reaktionen der Keratinocyten auf Calcitriol

### Differenzierung und Proliferation<sup>478</sup>

In Versuchen wurde festgestellt, dass Calcitriol in der Haut durch viele Interaktionen die Wirkungen von  $\text{Ca}^{2+}$  moduliert<sup>479</sup> (s. Abb. 22); es fördert die Differenzierung der Keratinocyten und hemmt ihre Proliferation<sup>480</sup> - Eigenschaften von VD, die sich an vielen Zellarten<sup>481</sup> zeigen lassen. In der Haut aber ist die Wirkung des Calcitriol von seiner Konzentration abhängig: geringe Konzentration fördert die Proliferation, nur hohe hemmt sie<sup>482</sup>.

Durch Untersuchungen an mittels Kreuzungszucht erzeugten  $1\alpha$  OHase -/- Mäusen, wurden in der Keratinocytdifferenzierung und im Hautaufbau deutliche Unterschiede zu WT-Mäusen entdeckt. Die  $1\alpha$  OHase -/- Mäuse sind durch den Gendefekt nicht zur endogenen Bildung des aktiven VD Metaboliten Calcitriol befähigt. Das gesamte Erscheinungsbild der Tiere schien über die ersten Lebenswochen weder im Haarkleid (keine Alopezie) noch in der Gesamtentwicklung (Gewichtszunahmen) merklich verändert. Bei Verabreichung einer  $\text{Ca}^{2+}$ -angereicherten Rescue-Diät (Calciumgehalt 2%) fiel die körperliche Entwicklung auch weiterhin nicht von der der WT-Mäuse ab. Allerdings zeigte sich unter dem Elektronen- und Lichtmikroskop und mit speziellen Darstellungstechniken<sup>483</sup>, dass der Calciumgradient in der Haut bei allgemein geringer Calciumkonzentration kaum ausgebildet war.

Die Marker der Keratinozytdifferenzierung (Filaggrin, Loricrin und Involucrin wurden durch Immunzytochemie dargestellt) lagen in geringerer Menge vor, und auch die Granula in den oberen Epidermisschichten waren deutlich reduziert. Die Überprüfung der Wiederherstellung der (im Ruhezustand bei  $1\alpha$  OH-ase -/- Mäusen unauffälligen) Barrierefunktion der Haut durch Tape-stripping zeigte einen verzögerten Rückgang des transepidermalen Wasserverlustes und einen langsameren Wiederaufbau des (ohnehin reduziert vorhandenen) Calciumgradienten in der Epidermis nach Störung der Barrierefunktion. Auch Lammellarkörperinhalt, der üblicherweise nach Zerstörung der Hautbarriere in die Zellzwischenräume ausgeschüttet wird, um die Barrierefunktion wiederherzustellen, war im Vergleich zu WT-Mäusen im Extrazellulärraum nur geringgradig nachweisbar.

Auch der in der Epidermis kaum vorhandene Calciumgradient könnte die geringere Menge an Differenzierungsmarkern erklären, da Calcium die Differenzierung fördert (s.o.) und in den Keratinozyten Mechanismen vorhanden sein müssen, die den Ausfall von Calcitriol als

478 Bikle et al., 2006 fasst den Kenntnisstand zusammen.

479 Bikle et al., 'Calcium and  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ...', 2004

480 Gniadecki, 1996; Bikle, 1997; Bikle et al., ' $25\text{OHD } 1\alpha$ -hydroxylase...', 2004; Lehmann et al., 2004

481 Nagpal et al., 2005 bietet einen Überblick.

482 Gniadecki, 1996

483 Bikle et al., ' $25\text{OHD } 1\alpha$ -hydroxylase...', 2004 beschreibt die Versuchstechniken und -ergebnisse genau.

Agens, das die Zelldifferenzierung weiter fördert, weitgehend kompensieren<sup>484</sup>. Dennoch bleiben alle beobachteten Unterschiede zu WT-Mäusen auch unter Verfütterung der Rescue-Diät erhalten. Dies zeigt, daß Calcitriol tatsächlich auch direkte, sich mit denen von Calcium verzahnende Wirkungen auf den Differenzierungsvorgang<sup>485</sup> in der Epidermis hat und an der Regulation der Transkription vieler Gene in Keratinocyten beteiligt ist (s. Tab. 7).

In weiteren Untersuchungen wurde festgestellt, dass alle Mitglieder der PLC-Familie neben Calcium<sup>486</sup> auch von Calcitriol<sup>487</sup> direkt (und im Fall von PLC- $\gamma$  1 über ein bereits identifiziertes VDRE in der Promotorregion) induziert werden können und so indirekt auf die Expression der differenzierungsspezifischen Proteine fördernd einwirken. Von der PLD ist gleichfalls eine Unterart erforscht (PLD-1), deren Expression und Aktivität von Calcitriol induziert wird, und die indirekt die PKC aktiviert, welche wiederum bei Zellaktivierungen die zentrale Rolle spielt<sup>488</sup>. Ferner mag auch die Expression von Aktivatorprotein (AP)-1 durch die Induktion der PLC- $\gamma$ 1 und der Bildung von c-Fos, einem der Proliferation assoziierten Genprodukt, angeregt werden<sup>489</sup>.

Die Bildung von Involucrin und Transglutaminase steigert Calcitriol ebenso direkt<sup>490</sup>, wobei es auch hier mit Calcium interagiert<sup>491</sup>, was zumindest im Fall von Involucrin an der räumlichen Nähe des VDRE und des CaRE in der Promotorregion liegen kann<sup>492</sup>. Einen weiteren Verbindungspunkt der Aktivität von Calcium und Calcitriol stellt der Nachweis dar, dass letzteres die Expression des Calciumrezeptors steigert<sup>493</sup> und so die Zelle für die Wirkungen von Calcium empfänglicher macht.

Die Wirkung von Calcitriol in den Keratinocyten ist von der Rekrutierung verschiedener VDR-Koaktivatoren abhängig: während basal DRIP-Koaktivatoren hinzugezogen werden, erfolgt in den apikaler liegenden, differenzierteren Keratinocyten vermehrt eine Bindung an SRC-Proteine. Hierdurch werden verschiedene Gene angesprochen, was zu einer vermehrten Bildung von differenzierungsfördernden Proteinen wie Filaggrin und Loricrin und somit zu einer weiteren Verstärkung der Differenzierung und Hemmung der Proliferation führt. Sowohl DRIP als auch SRC sind für den Differenzierungsablauf in den Keratinocyten erforderlich, doch während ersteres im frühen Stadium eine wichtige Rolle spielt, ist SRC für

---

484 Bikle et al., 'Calcium and 1,25(OH)<sub>2</sub>D...', 2004

485 Lehmann et al., 2004

486 Xie & Bikle, 1999

487 Pillai et al., 1995

488 Bollinger Bollag & Bollag, 2001; Griner et al., 1999

489 Bikle et al., 2003; unveröffentlichte Daten von Lu, J. und Nagpal, S. in Nagpal et al., 2005

490 Gibson et al., 1996; Su et al., 1994

491 Su et al., 1994

492 Ng et al., 2000; Bikle et al., 2002

493 Ratnam et al., 1999

den fortgeschrittenen Ablauf des Differenzierungsgeschehens von Bedeutung<sup>494</sup>.

**Tabelle 7**

Übersicht über die Gene der Keratinocyten, die in ihrer Transkription unter Calcitriol-Einfluß stehen.

Gen	mRNA	Protein	VDRE	Gen	mRNA	Protein	VDRE
<b>Proliferation</b>							
c-myc	↓			c-fos	↑		+
Cyclin D1	↓			TGF- $\beta_{1/2}$	↑	↑	+ ( $\beta_2$ )
cdk4	↓			p21 <sup>WAF1/CIP1</sup>	↑	↑	+
p27 <sup>KIP1</sup>		↑		PTHrP	↑	↑	
$\beta_3$ -Integrin			+				
<b>Differenzierung</b>							
Involucrin	↑	↑		Transglutaminase I	↑	↑	
u-/t-Plasminogenaktivator	↓	↓	+	PLC ( $\beta, \gamma, \delta$ )	↑	↑	+ ( $\gamma$ 1)
<b>Vitamin D- und Ca<sup>2+</sup>-Stoffwechsel</b>							
Vitamin D Rezeptor	↑↓	↑		24-Hydroxylase	↑	↑	++
1 $\alpha$ -Hydroxylase	=	↓		Calzium-Rezeptor	↑		
<b>Entzündung</b>							
TNF $\alpha$	↑	↑	+	IL-1 $\alpha$			↓
IL-6	↓	↓		IL-8			↓
IL-10 (IL-10 Rezeptor)	↑ (↑)			RANTES			↓
i-NOS			+	5-LOX			+
<b>Verschiedenes</b>							
Osteopontin	↑		+	Fibronectin	↑		+
Metallothionein	↑	↑		17 $\beta$ -OH-Steroid-dehydrogenase	↑	↑	

Nach: Lehmann et al., 2004

## Zytoprotektivität und Apoptose

Die Induktion der neutralen, Mg<sup>2+</sup> abhängige Sphingomyelinase durch Calcitriol fördert deren hydrolytische Aktivität, die Sphingomyelin zu Ceramid spaltet<sup>495</sup>. Dadurch wird nicht nur der prodifferenzierenden Effekt von Calcitriol auf die Keratinozyten gesteigert<sup>496</sup>; Ceramid spielt auch bei der Induktion der Apoptose von Keratinozyten und einer Vielzahl anderer Zellen eine entscheidende Rolle<sup>497</sup>. Allerdings sind nur pharmakologische Calcitriol-konzentrationen (ab 10<sup>-6</sup> M) für Keratinocytenkulturen ein apoptotisches Stimulans; physiologische Konzentrationen haben keine apoptotische, sondern vielmehr eine cytoprotektive und antiapoptotische Wirkung. Dieser Sachverhalt ist an die Entstehung von

494 Bikle et al., 2005; Bikle et al., 2006; Oda et al., 2006

495 Okasaki et al., 1989

496 Bielawska et al., 1992

497 Geilen et al., 1997

Sphingosin-1-Phosphat gekoppelt und zeichnet sich durch Resistenz gegenüber Ceramiden, UV-Strahlen und TNF- $\alpha$  aus<sup>498</sup>.

Auch ein Versuch<sup>499</sup>, der die Schadwirkung von Senfgas auf Keratinozyten und Fibroblasten und ihre Linderung durch die Anwendung von Calcitriol untersuchte, kam zu dem Ergebnis, dass durch  $10^{-9}$  molar konzentriertes Calcitriol die Bildung der Entzündungsmediatoren IL-6 und IL-8 stark sinkt, was heißt, dass cytoprotektive Effekte vorliegen.

Generell ist die durch Calcitriol und dessen Analoga verursachte Aktivierung der Proteinkinase, die extrazelluläre Signale übertragen (ERK 1 und ERK 2) und der Phosphatidylinositol-3 Kinase (PIP<sub>3</sub>-K) für deren antiproliferative und die Differenzierung fördernden Effekte mitverantwortlich<sup>500</sup>. Zusätzlich aber fördern diese Effekte das Überleben der Zellen und stehen mit der (auch durch VDR-Agonisten verursachten) Hemmung zweier Kinasen (JNK und p38 MAPK) in Verbindung. Dieser hemmende Einfluß auf durch Stress aktivierte Proteinkinasen wurde u.a. auch an den Zellen der Epidermis in Reaktion auf Wasserstoffperoxid (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) und andere toxische Mittel gezeigt<sup>501</sup>.

Abschließend regt Calcitriol die Keratinocyten auch zur Bildung des Proteins Metallothionein an, das antioxidatives Potential besitzt<sup>502</sup> und somit in vivo photoprotektiv wirkt. Dies dient möglicherweise dem Schutz vor der UVB-induzierten Synthese reaktiver Sauerstoffverbindungen<sup>503</sup>.

## 4.3. Vitamin D und Haarwachstum

### 4.3.1. Grundlagen

In der Entwicklung der Haare und ihrem Wachstum unterscheidet man die vorgeburtliche Phase der Morphogenese der (aus mesenchymalen und epithelialen Anteilen bestehenden) Haarfollikel von der nachgeburtlichen Phase der sich stetig wiederholenden Haarzyklen. In der Morphogenese sind sehr genau gesteuerte molekulargenetische Prozesse entscheidend, die sich durch komplexe Wechselwirkungen zwischen Epithel und Mesenchym auszeichnen. Hier nehmen Hormone keinen Einfluß; in der nachgeburtlichen Phase jedoch sind sie alleine für die Steuerung des Ablaufs verantwortlich<sup>504</sup>. Die hierfür entscheidenden Hormone sind

---

498 Manggau et al., 2001

499 Arroyo et al., 2003

500 Marcinkowska & Kutner, 2002

501 Ravid et al., 2002

502 Hanada et al., 1995; Lee & Joun, 1998

503 Lehmann et al., 2004

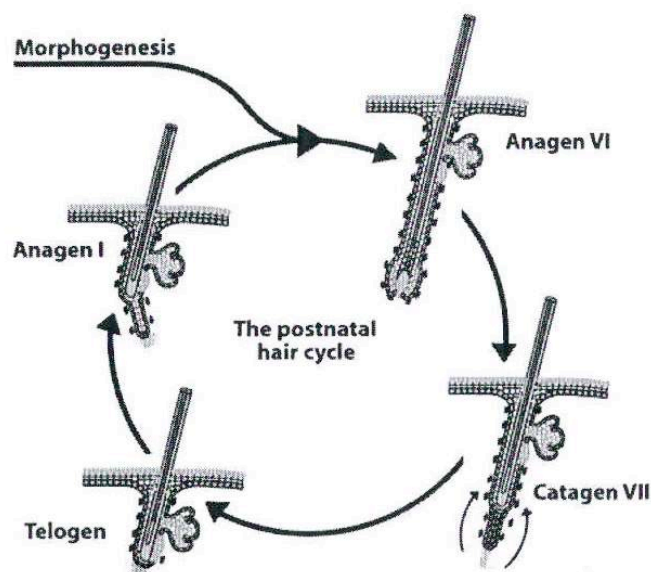
504 Alonso & Rosenfield, 2003

die Sexualsteroiden (Androgene und Östrogen), aber auch die Peptidhormone PTHrP (Parathyroid Hormone-Related Peptide), IGF-1 (Insulin-like Growth Factor-1) und Prolactin sind beteiligt. Darüber hinaus sind als letzte Gruppe noch die Kernrezeptorhormone Calcitriol, trans-Retinsäure und Thyroxin mit den zugehörigen Rezeptoren (VDR, RXR bzw. RAR mit Unterarten und Thyroxinrezeptor mit zwei Unterarten) beteiligt<sup>505</sup>.

**Abbildung 23**

Darstellung des postnatalen Zyklus eines Haarfollikels.

**Nach:** Alonso & Rosenfield, 2003



Die Haarzyklen lassen sich in drei Hauptphasen unterteilen (s. Abb. 23). Auf die sechsstufige, anagene Phase, die sich durch starkes Haarwachstum und Regeneration des Haarfollikels auszeichnet, folgt die degenerative, katagene (achtstufige) Phase, in der der Follikel sich um seine unteren zwei Drittel durch Apoptose zurückbildet und das Wachstum endet, wobei aber das Haar nicht ausfallen muß. Abschluß findet der Haarzyklus in einer einstufigen, telogenen Ruhephase<sup>506</sup>. Bemerkenswerterweise verbleibt der Haarschaft des abgeschlossenen Zyklusses im Regelfall für einige Haarzyklen im Follikel und die nächste anagene Phase verlängert ihn weiter. Hierbei besiedeln nach der Ruheperiode die Zellen des unterhalb der Talgdrüse liegenden Haarbalges den Haarfollikel, beginnen sich zu teilen und leiten eine neue anagene Phase ein; auch bei Hautdefekten erfolgt die Heilung von diesen Zellen ausgehend. Die Länge des Haares richtet sich nach der Dauer der anagenen Phase und danach, ob es in den folgenden zwei Abschnitten erhalten bleibt.

505 Einen Überblick über die beteiligten Hormone und Hormonrezeptoren und zugehörige Literaturhinweise findet man bei Alonso & Rosenfield, 2003.

506 Muller-Rover et al., 2001

### 4.3.2. Die Rolle von Vitamin D

Nach der überraschenden Entdeckung des Zusammenhanges zwischen erblicher Calcitriolresistenz und Alopezie beim Menschen<sup>507</sup> erwies die erst etliche Jahre später beobachtete Alopezie von durch gezielte Gendelektion erzeugten VDR<sup>-/-</sup> Mäusen<sup>508</sup> die Signifikanz des Zusammenhanges. Ähnlich wie der calcitriolresistente Mensch erscheint auch diese gendefekte Maus bei Geburt unauffällig und normal behaart und erst nach ca. einem Monat (d.h. nach Abschluß des ersten Haarzyklus) beginnt der Haarausfall und führt zum fast vollständigen Haarverlust. Weder kann eine calciumreiche Rescue-Diät (die alle anderen wesentlichen Symptome der defizienten Mäuse behebt<sup>509</sup>) die Alopezie verhindern, noch sind (wie eine sorgfältige Studie an Mäusen, die fünf Generationen in einer UV-freien Umgebung gezogen wurden, beweist) mögliche toxische Effekte des Calcitriolspiegels, der wegen der fehlenden Feedbackregulation oft sehr hoch ist, für den Haarverlust verantwortlich zu machen<sup>510</sup>.

Um zu lokalisieren, wo genau an der Haarwurzel der Wirkort von Calcitriol und VDR (und somit die Ursache der Alopezie) zu suchen ist, wies man zunächst die Expression von VDR nach. Dies war in der Dermalpapille - dem mesenchymalen Anteil der Haarwurzel - und der epithelialen äußeren Haarwurzelscheide möglich, wobei die VDR-Menge vom Stand des Haarzyklus abhängig war. Seine maximale Häufigkeit hat der Rezeptor in der späten anagenen und catagenen Phase, in minimaler Konzentration liegt er in der telogenen und früh-anagenen Periode vor<sup>511</sup>. Zur genaueren Identifikation wurde nacheinander an beiden Expressionsorten die VDR-Bildung gezielt deletiert. In der Dermalpapille erfolgt die Induktion des Haarzyklus auch dann unverändert; erzeugt man aber im epithelialen Abschnitt von WT-Mäusen einen VDR-Verlust, hat das Alopezie zur Folge<sup>512</sup>. Umgekehrt kann man bei VDR <sup>-/-</sup> Mäusen durch auf den epithelialen Bereich<sup>513</sup> der Haarwurzel bzw. auf Keratinocyten allgemein<sup>514</sup> beschränkte Expression des VDR die Alopezie vollständig beheben. Dies beweist, dass sich die für die Induktion des Haarzyklus notwendigen VDR's im epithelialen Bereich an der Haarwurzel befinden.

Die genauen Rollen von Calcitriol und dem VDR im Haarzyklus sind noch nicht vollständig bekannt, doch weiß man einerseits, dass Alopezie weder bei 1 $\alpha$ -OHase <sup>-/-</sup> Mäusen<sup>515</sup> noch

---

507 Marx et al., 1986  
508 Yoshizawa et al., 1997; Li et al., 1997; Kato et al., 1999  
509 Li et al., 1998  
510 Sakai et al., 2001  
511 Reichrath et al., 1994  
512 Sakai et al., 2001  
513 Kong et al., 2002  
514 Chen et al., 2001  
515 Bikle et al., '25OHD 1 $\alpha$ -hydroxylase...', 2004

bei alimentärem Calcitriolentzug auftritt, was die Ligandenunabhängigkeit des Vorganges zeigt. Andererseits findet man bei Mutationen des hairless (hr) Gens der Säugetiere sowohl bei Mäusen<sup>516</sup> (hairless mouse)<sup>517</sup>, als auch bei Menschen<sup>518</sup> angeborenen Haarausfall. Dieser ist im Zeitpunkt des Auftretens identisch und im histologischen Bild vergleichbar<sup>519</sup> mit der Alopezie, die bei VDR -/- Mäusen und bei Menschen mit VDR-Mutationen auftritt. Ferner stellte man kürzlich fest, dass das hairless-Genprodukt (Hr; das mit der mRNA des hr-Genes als Vorlage synthetisierte Protein) in vitro<sup>520</sup> und in vivo als Korepressor mit VDR und anderen Kernrezeptoren assoziiert. Die Hr Kontaktstelle am humanen VDR ist im zentralen Bereich der Ligandenbindungsdomäne, an einer bei Kernrezeptoren allgemein bekannten Bindungsstelle für Korepressoren. VDR und Hr werden beide in den Zellen des Haarfollikels exprimiert, wobei Hr die VDR-medierte Transaktivierung stark einschränkt<sup>521</sup>. Eine Modulation des Haarzyklus durch VDR-Hr Interaktionen, welche die Expression eines Inhibitors des normalen Haarzyklus kontrollieren, lässt sich vermuten<sup>522</sup>. Es scheint sich bei der Ursache der Alopezie also um einen aus Sicht der VD-Funktionen nur auf den VDR beschränkten Ablauf zu handeln, der die Interaktionen zwischen den Zelltypen der Haarwurzel, von den epithelialen Zellen ausgehend, stört.

Diese Theorie ist mittlerweile bewiesen, da auch VDR's, die durch gezielte Mutation nicht mehr zur Bindung von Calcitriol fähig sind, ihre Funktion in der Aufrechterhaltung des Haarzyklusses ausüben können. Andererseits kann eine Mutation am ersten Zinkfinger des VDR trotz erhaltener Fähigkeit zur Ligandenbindung die Alopezie hervorrufen<sup>523</sup>.

Da aber gezielte Deletion des RXR $\alpha$  in der Epidermis zu einem vergleichbaren Bild der Alopezie führt<sup>524</sup>, liegt die Theorie sehr nahe, dass der VDR tatsächlich nur als Teil des RXR $\alpha$  – VDR Heterodimeres hier mitwirkt. Alle anderen möglichen Partner in der Heterodimerisation mit RXR $\alpha$  kommen als Ursache für die Alopezie kaum in Frage<sup>525</sup>. Gegenwärtig wird untersucht, durch welchen Mechanismus der nicht-ligandengebundene VDR die Homöostase des Haarfollikels erhält<sup>526</sup>.

---

516	Stoye et al., 1988
517	Brooke, 1926
518	Ahmad et al., 1998; Cichon et al., 1998
519	Miller et al., 2001
520	Potter et al., 2001
521	Hsieh et al., 2003
522	Hsieh et al., 2003; Nagpal et al., 2005
523	Demay et al., 2006
524	Li et al., 2000; Li et al., 2001
525	Nagpal et al., 2005; Alonso & Rosenfield, 2003
526	Demay et al., 2006

## 4.4. Hauterkrankungen und VDR-Liganden

Aufgrund seiner immunmodulatorischen Fähigkeiten und der Beeinflussung der Differenzierung und Proliferation der Keratinocyten eignet sich das D-Hormon gut zur Therapie von verschiedenen immunbedingten Hauterkrankungen.

Auch bei vielen weiteren Erkrankungen, die eine erhöhte Proliferation von Keratinocyten und/oder eine Störung ihrer Differenzierung zur Folge haben, mag sich ein Therapieversuch mit VDR-Liganden lohnen; sie alle aufzuzählen und zu beschreiben würde den Rahmen dieser Arbeit weit überschreiten. Ein gutes Beispiel für solche Erkrankungen und ihre Folgen auf die Abläufe in der Haut stellt die unten kurz beschriebene Acanthosis nigricans dar.

Da Psoriasis von den immunbedingten Hauterkrankungen die am besten erforschte ist, und auch VD-Analoga als Therapeutika zugelassen sind, wird sie als erste besprochen werden.

### 4.4.1. Psoriasis

#### 4.4.1.1. Grundlagen

Psoriasis vulgaris (auch Plaque-Psoriasis oder Schuppenflechte) ist eine bei den hellhäutigen Menschen häufige (Morbidität in Europa 2%) Hauterkrankung, deren Ätiologie und Pathogenese nicht völlig geklärt sind. Man weiß aber von polygener Vererbung und multifaktorieller Auslösung unter von T<sub>H</sub>1-Zellen ausgehender Autoimmunbeteiligung<sup>527</sup> (initiiert z.B. durch Infektionen, Reizungen, Traumen und endogene Noxen).

Charakteristisch für die **Pathogenese** ist überstürzte Epidermisbildung (Hyperproliferation und veränderte Differenzierung der Keratinocyten) mit Verringerung der Keratinocytenwanderzeit von 28 auf ca. vier Tage von der Basal- bis zur Hornschicht.

Die klassischen **klinischen Symptome** sind einerseits scharf begrenzte, mit silberweißen Schuppen bedeckte Hautareale (v.a. an Ellbogen, Knien, Kreuzbeingegend und behaartem Kopf), die oft jucken und Bereiche verschiedener Form und Größe umfassen. Dabei ist die Haut unter den Schuppen dünn, erythematös und blutet leicht punktförmig. Ferner treten häufig Veränderungen der Nägel (z.B. Tüpfelnägel, Ölflecke und Splitterblutungen) auf. Für die Beurteilung der Schwere der psoriatischen Läsionen wird ein Punktesystem, das PASI (Psoriasis Area Severity Index) als Vergleichsmaßstab verwendet, wobei man bei einem PASI von < 10 oder einem Anteil der betroffenen Körperoberfläche von < 20% von leichter



bis mäßiger Psoriasis spricht. Außerhalb dieser psoriatischen Läsionen erscheint die Haut histologisch und auch im Profil der exprimierten Differenzierungsmarker unauffällig<sup>528</sup>.

Unter den zahlreichen **Sonderformen** sind die Psoriasis erythrodermica (generalisierte Ausbreitung nach Fokalinfekten oder stark reizendem Psoriasis-Therapieversuch), die Psoriasis inversa (Läsionen an untypischen Arealen, v.a. an Gelenkbeugeseiten), die Psoriasis pustulosa (mit Pustelbildung), die Psoriasis intertriginosa (wie P. inversa, jedoch mit Beteiligung von perianalen, inguinalen, submammären, interdigitalen und nabelnahen Bereichen infolge der Durchfeuchtung und mit geringer Schuppenbildung) und die Acrodermatitis continua Hallopeau (wohl eine Sonderform der P. pustulosa, beschränkt auf einzelne Finger mit lokal-massivem Verlauf mit Atrophie von Knorpel und Knochen)<sup>529</sup> beschrieben.

Komplikationen treten bei ca. 5-10% der Betroffenen in Form der Psoriasis-Arthropathie auf, bei der sich die Psoriasis auch als Arthritis manifestiert. Man unterscheidet einen peripheren Typ (Arthritis psoriatica), der ein charakteristisches Befallsmuster von Hand- und Fuß-, aber auch großen Gelenken (v.a. Kniegelenk) aufweist, vom zentralen Typ (Spondylitis psoriatica). Letzterer zeigt sich am Achsenskelett durch ankylosierende Spondylitis und Sacrolitis.

**Histologisch** erkennt man in den Läsionen eine v.a. lymphocytäre Immunzellinfiltration der Epidermis und der Dermis, und auf molekularbiologischer Ebene stellt man ein Ungleichgewicht der Differenzierungsmarker fest: Loricrin und Filaggrin sind in den Suprabasalschichten verringert, wohingegen Involucrin, TG-ase I, Psoriasin, migration inhibitory factor related protein-8 (MIFrP-8) und skin-derived antileukoproteinase vermehrt exprimiert werden. Die normalen suprabasalen Keratine K1 und K10 werden nicht gebildet; stattdessen liegen die hyperproliferativen Keratine K6 und K16 vor. Auch IL-6, IL-8, epidermal growth factor-R (EGF-R), TGF- $\alpha$ , Amphiregulin und der IL-8 Rezeptor werden in erhöhter Menge gebildet. Die Dermis ist von CD4<sup>+</sup> Lymphocyten infiltriert, die Epidermis von CD8<sup>+</sup> zytotoxischen Lymphocyten, welche IL-2, IFN- $\gamma$  und TNF- $\alpha$  sezernieren und dadurch wohl für die veränderte Keratinocytenproliferation und -differenzierung verantwortlich sind<sup>530</sup>.

---

528 Reichrath et al., 'Biologic effects...', 1997; Reichrath et al., 'The effectiveness of topical...', 1997  
529 Christophers & Mrowietz, 2003  
530 Nagpal et al., 2005

#### 4.4.1.2. Psoriasis und Vitamin D

Da sowohl T-Lymphocyten als auch Keratinocyten VDR in beachtlicher Menge besitzen und Calcitriol auf beide Zellarten eine diesem Krankheitsbild gegensteuernde Wirkung hat (s.o.), ist es sehr naheliegend, dass man eine Erkrankung, die mit diesen beiden Zelltypen in Verbindung steht, mit Calcitriol oder seinen Analoga gut beeinflussen kann. Nicht umsonst sind 50% der Pharmaka zur Behandlung von Psoriasis auf VDR-Liganden als Wirkstoff aufgebaut und finden hauptsächlich bei der Therapie von leichten bis mittleren Formen Anwendung<sup>531</sup>. Bisher gibt es allerdings nur Mittel zur topischen Anwendung, da bei systemischer Applikation die Gefahr von hypercalcämischen Nebenwirkungen noch nicht gebannt ist. Neben Calcitriol haben sich auch die Analoga Calcipotriol und Tacalcitol (s. Abb. 5b) in sehr sorgfältig durchgeführten Studien bewährt<sup>532</sup>.

Seinen Anfang nahm die Verwendung des D-Hormons bei Psoriasis durch einen Zufall: den ersten klinischen Beweis für die Wirksamkeit des Stoffes lieferte die deutliche Verringerung der Schwere von psoriatischen Läsionen bei einem Patienten, dem Calcitriol gegen Osteoporose oral verabreicht wurde<sup>533</sup>. Es hemmt die Proliferation und induziert die Differenzierung der epidermalen Keratinocyten in der psoriatischen Haut<sup>534</sup>. Zudem korrigiert es die verschobene Expression der Differenzierungsmarker (u.a. Loricrin, Filaggrin, Involucrin und TG-ase 1) und der Marker der epidermalen Proliferation [wie 'Proliferating cell nuclear antigen' (PCNA) und Ki-67-Antigen]<sup>535</sup>. Die Bildung der bei Psoriasis erhöhten proliferationsfördernden EGF-R und K16<sup>536</sup> sinkt ebenso wie die Produktion der Entzündungsmediatoren IL-6, IL-8<sup>537</sup> (was auch an dem VD-Analog OCT, s. Abb. 5b, getestet wurde), IL-2, IFN- $\gamma$  und GM-CSF, die alle von T-Zellen gebildet werden (s.o.) und in entzündeter Haut eine Rolle spielen. Die Expression des immunregulatorischen Cytokines IL-10 wird gesteigert<sup>538</sup>, wobei aber nur Calcitriol und nicht IL-10 allein die Leukocytenaktivierung verhindert und die Schwere der Psoriasis verringert (wie ein Versuch an SCID-Mäusen, auf die menschliche psoriatische Haut transplantiert wurde, zeigte)<sup>539</sup>. Dem oben genannten Zufallserfolg folgten etliche Studien mit guten Resultaten<sup>540</sup>, die sich v.a. mit der Schaffung neuer Formeln und damit der Verbesserung der Wirkspektren der

531 Adorini, 'Immunomodulatory effects of Vitamin D...', 2002

532 Bourke et al., 1997; Veien et al., 1997; Ashcroft et al., 2000

533 Morimoto & Kumahara, 1985

534 s.o.; Vergleichbare Wirkungen von Analoga beschreiben Nagpal et al., 2001; Takahashi et al., 2003

535 Reichrath et al., 'The effectiveness...', 1997; Reichrath et al., 'Biologic effects...', 1997 zeigt vergleichbare Ergebnisse für Calcipotriol.

536 Pinette et al., 2003

537 Arroyo et al., 2003; Komine et al., 1999

538 Kang et al., 1998 für Psoriasis-Läsionen allgemein; Barrat et al., 2002 für CD4<sup>+</sup> T-Zellen.

539 Dam et al., 1999

540 Kurze Übersicht bei Nagpal et al., 2005

einzusetzenden VD-Analoga beschäftigen und auch an der Optimierung der Kombinationen von verschiedenen Therapeutika arbeiten.

Interessanterweise reagieren nicht alle Patienten auf die Verwendung von VDR-Liganden, was sich darin widerspiegelt, dass nur bei Respondern in Reaktion auf topische Applikation die Bildung von VDR-mRNA hochreguliert wird; bei non-Respondern bleibt die mRNA-Bildung unverändert<sup>541</sup>. Eine Ursache dieser unterschiedlichen Reaktionen auf die Behandlung mit VD und seinen Analoga liegt in VDR-Polymorphismen, die neben der Qualität der Reaktion auch das Risiko, an Psoriasis zu erkranken, und den Krankheitsverlauf beeinflusst. Gleiches gilt für Polymorphismen in der Promotorregion des VDR-Gens; diese beeinflussen die VDR-Transkription in einer Weise, die die Verlagerung der Immunreaktion auf die T<sub>H</sub>2-Schiene begünstigt oder hemmt<sup>542</sup>. Auch ist durch die vielen Sonderformen der Psoriasis zu erwarten, dass die Ätiologie und Pathogenese sehr vielschichtig sind, was sich auch im möglichen Therapieerfolg widerspiegeln kann.

#### 4.4.1.3. Psoriasistherapie mit VDR-Liganden

##### Überblick über Therapiestrategien

Schwere oder großflächige Psoriasis wird initial durch systemische Gabe von Corticosteroiden oder durch eine Phototherapie behandelt, eine der ältesten Formen der Behandlung von Psoriasis und Atopischer Dermatitis (s.u.)<sup>543</sup>. Phototherapie wird am häufigsten im Schmalband UVB-Bereich bei 311 nm durchgeführt<sup>544</sup> und führt zur Immunsuppression (durch direkte UV-Licht Wirkungen<sup>545</sup> und über Calcitriolbildung).

Der Schwerpunkt der Therapie von leichter bis mittelschwerer Psoriasis liegt noch immer auf der topischen Anwendung von Corticosteroiden<sup>546</sup>, bei denen man die Wirksamkeit in sieben Klassen einteilt – Klasse 1 ist sehr stark wirksam, Klasse 7 schwach wirksam. Die topische Anwendung ist der systemischen aufgrund ihrer geringeren Nebenwirkungen immer vorzuziehen<sup>547</sup>, sofern der lokale Einsatz im Hinblick auf die Schwere der Erkrankung auch erfolgversprechend ist. Für die Wirksamkeit topischer Anwendungen ist natürlich das verwendete Vehikel (z.B. Salbe, Creme oder Schaum) mit entscheidend, da es für eine effektive Aufnahme des Wirkstoffs in die Haut sorgen muß. Momentan zeigt sich

541 Holick & Reichrath, 1999

542 Halsall et al., 2006

543 Leung & Bieber, 2003; Krutmann, 2000; Lui, 2002

544 Lebowitz, 2003

545 Vallat et al., 1994; Krueger et al., 1995

546 Del Rosso & Friedlander, 2005; Überblick über die momentan üblichen Therapieverfahren gibt auch Gottlieb, 2005.

547 Koo, 2005

Steroidschaum als effektivstes Vehikel in der Kombination mit Calcipotriol<sup>548</sup>.

Neben den Monotherapien, bei denen nur ein Wirkstoff angewandt wird, treten in den letzten Jahren immer mehr die Kombinationstherapien, Rotationstherapien und Sequenztherapien<sup>549</sup> in den Vordergrund. Hier muß man jedoch darauf achten, dass sich die angewandten Stoffe in ihrer Wirksamkeit ergänzen und nicht behindern. Die sinnvolle Kombination mehrerer Mittel ermöglicht es, die Menge der Einzelsubstanzen und somit auch deren unerwünschte Nebenwirkungen zu verringern und ihre Wirkungsvorzüge (wie schnellen Wirkungsbeginn und Effizienz der Wirkung) einander ergänzend zu nützen.

### Wirksamkeit und Nebenwirkungen

Corticosteroide haben zahlreiche Nebenwirkungen wie z.B. Kopfschmerzen, virale Infekte und Hautatrophie<sup>550</sup>, welche durch den von Corticosteroiden verursachten Eingriff in den Kollagenmetabolismus der Haut hervorgerufen wird<sup>551</sup>. Calcitriol zeigte bei oraler oder topischer Anwendung in klinischen Versuchen ebenso wie topisch appliziertes Tacalcitol (1,24-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>) in 70-80% der Fälle eine deutliche Linderung der psoriatischen Läsionen, 20-25% der behandelten Läsionen verschwanden völlig<sup>552</sup>. Calcitriol kann aber nur begrenzt eingesetzt werden, führt es doch in höherer Dosis oder längerer Applikation auch bei lokaler Anwendung zu Hypercalcämie. Deswegen wird es in der Psoriasisstherapie hauptsächlich durch Calcipotriol<sup>553</sup>, ein weiteres Calcitriolanalogen, ersetzt. In Studien wurde bei topischer Einzeltherapie mit diesem VDR-Liganden in 70% der Fälle binnen sechs bis acht Wochen eine signifikante Verbesserung erzielt, wobei sich z.T. auch nach zwei Wochen schon Behandlungserfolge zeigten<sup>554</sup>. Die Wirksamkeit war bei gleicher Anwendungsart mit der von Calcitriol vergleichbar, gemessen an der von hochpotenten Corticosteroiden im allgemeinen signifikant schlechter<sup>555</sup>, im Hinblick auf die Wirkungspersistenz aber deutlich besser<sup>556</sup>. Das VD-Analog beeinflusst (aufgrund seiner schnelleren Verstoffwechslung bei systemischer Zirkulation) den Calciummetabolismus 100 bis 200-fach weniger als das aktive VD<sup>557</sup>, führt aber in ca. 20% der Fälle zu Hautirritationen<sup>558</sup> - eine Nebenwirkung, die viele Mittel, die alternativ zu Corticosteroiden in der Psoriasisstherapie eingesetzt werden,

---

548      Genaueres bei Koo, 2005  
 549      Lebwohl, 2003  
 550      Bruner et al., 2003  
 551      Oishi et al., 2002  
 552      Nagpal et al., 2001  
 553      Calcipotriene oder Dovonex, Leo Laboratories, Dänemark  
 554      Kragballe, 1995  
 555      Mason et al., 2002  
 556      DiSepio et al., 1999; Camarasa et al., 2003  
 557      Menne & Larsen, 1992; Kragballe, 1995  
 558      Ramsay et al., 1994; Mason et al., 2002; Bruner et al., 2003

gemeinsam haben<sup>559</sup>. Auch wirkt es trotz schnellerer Verstoffwechslung auf den Calcium-metabolismus, den Calcium-Blut- und Calcium-Urinspiegel, was bei langer und höher dosierter Anwendung (empfohlene Maximaldosis 100 g/Woche bei 50µg/g Salbe) eine Überwachung der Ausscheidung von Calcium im Urin v.a. bei diesbezüglich vorbelasteten Patienten nötig macht<sup>560</sup>; dennoch wird es auch für Langzeitanwendungen als sicher erachtet<sup>561</sup>. Für die Sonderformen der Psoriasis gelten diese Wirksamkeitsangaben nicht zwingend, doch z.B. bei der allgemein als schwer therapierbar geltenden Acrodermatitis continua Hallopeau war eine Kombinationstherapie aus Calcipotriol und Tacrolimus effektiv<sup>562</sup>.

### Moderne Therapieform: Kombinations- mit Sequenztherapie

Eine Kombination von Calcitriol oder Calcipotriol und einem Corticosteroid erfüllt die oben genannten Forderungen an eine Kombinationstherapie<sup>563</sup>, wobei sich der schnelle Wirkungsantritt der Corticosteroide gegenüber dem langsamen (bis zum Wirkungsmaximum sechs bis acht Wochen dauernden<sup>564</sup>) des VDR-Liganden als vorteilhaft erweist. Auch bleibt in der Kombination das ansonsten relativ leicht zu inaktivierende Calcipotriol stabil<sup>565</sup>. Die Wirkungspersistenz ist der von Corticosteroiden überlegen, wobei sich das VD-Analog v.a. bei langer und häufiger Anwendung im Vergleich zum Corticosteroid als sicherer und nebenwirkungsärmer bewährt. Die Kombination wird generell als hochwirksam eingestuft<sup>566</sup> und erfreut sich wachsender Akzeptanz – schon 1996 wurde sie in 84% der Fälle von Psoriasis angewendet<sup>567</sup>.

Die topische Sequenztherapie mit diesen Komponenten wurde von Lebwohl et al.<sup>568</sup> erstmals erfolgreich getestet, hat sich in einer weiteren Studie<sup>569</sup> bewährt und ist inzwischen weithin etabliert. In dieser klassischen Form umfaßt sie neben Calcipotriol ein hochpotentes Klasse 1 Corticosteroid wie Betamethasone Dipropionate; hiervon wurde eine neue Formulierung<sup>570</sup> kürzlich von den zuständigen Behörden geprüft. Die Sequenztherapie durchläuft drei zeitlich aufeinander folgende Phasen: die Clearance-Phase, die Übergangsphase und die Erhaltungsphase, wobei im Therapieverlauf der medikamentöse Schwerpunkt von anfänglich zwei

- 
- 559 Bruner et al., 2003  
560 Berth-Jones et al., 1993  
561 Koo, 2005  
562 Brill et al., 2005  
563 Lhafa et al., 2003; Papp et al., 2003  
564 Witman, 2001  
565 Franz et al., 2002 liefern eine Untersuchung hierzu.  
566 Mason et al., 2002  
567 Mrowietz et al., 1998  
568 Lebwohl et al., 1998  
569 Lamba & Lebwohl, 2001  
570 Daivobet, Leo Pharma AS, Ballerup, Dänemark (bei Kaufmann et al., 2002 vorgestellt)

abwechselnd gegebenen Corticosteroiden auf das Auftragen von Calcipotriol übergeht. In der Erhaltungsphase wird lediglich selten Calcipotriol angewendet. Die Vehikel (Trägerstoffe der Salben, Cremes und Schäume) spielen auch in den Kombinationstherapien eine zentrale Rolle bei der Vermittlung der Wirksamkeit; hier erwies sich die Kombination des VD-Analoges mit Clobetasol Propionate Schaum (Olux<sup>TM</sup>, Connetics) oder einem anderen Schaum als am effektivsten<sup>571</sup>.

VD-Analoga lassen sich neben Dexamethason-Derivaten aber auch mit niedrig dosiertem Cyclosporin gut kombinieren: hier zeigte sich die intermittierend-hochdosierte Anwendung von Tacalcitol der täglichen Applikation überlegen. Sie ist gut verträglich und bei gleicher Wirksamkeit durch geringeren Zeitaufwand angenehmer und deutlich kostengünstiger<sup>572</sup>.

Zur Zeit wird auch an der Entwicklung eines neuen topisch zu applizierenden VD-Analogs gearbeitet: Tisocalcitate Salbe befindet sich in der Phase II der klinischen Entwicklung und hat frühen Wirkstudien zufolge keine Einflüsse auf den Calciummetabolismus<sup>573</sup>.

## 4.4.2. Weitere Ekzeme

### 4.4.2.1. Grundlagen

Die Neurodermitis atopica (atopische Dermatitis, AD) und die allergische Kontaktdermatitis gehören neben der Psoriasis zum Kreis der immunbedingten Ekzeme, an deren Ablauf nach einer Sensibilisierungsphase aktivierte T-Zellen<sup>574</sup> beteiligt sind. Wie auch die Psoriasis haben sie eine multifaktorielle Entstehungsgeschichte mit immunbedingten (z.B. Reaktion auf Umweltallergene), aber auch immununabhängigen (z.B. Fettstoffwechselstörungen der Haut und psycho- bzw. neurovegetative Störungen) Ursachen und vermutlich polygen vererbter Disposition. Das klinische Bild ist von dem massiven Juckreiz geprägt und umfasst die klassischen Ekzemzeichen: Schuppung, Papel- und Vesikelbildung mit folgendem Nässen und Krustenbildung.

---

571 Koo, 2005 beschreibt den zeitlichen Ablauf dieser Therapiestrategie genau.  
572 Abe, M., et al., 2006  
573 Jahreis & O'Keefe, 2004; Schneider et al., 2004; Zimmermann et al., 2004  
574 Heine et al., 2003

### Atopische Dermatitis

Der Krankheitsbeginn der AD fällt oft ins frühe Kindesalter und zeigt sich dann an Wangen und behaartem Kopf (sog. Milchschorf). Doch auch der Krankheitsbeginn im Erwachsenenalter kommt immer häufiger vor, wobei das klinische Bild des Ekzems nach dem zweiten Lebensjahr dem beim Erwachsenen gleicht – abgesehen davon, dass zunächst die Streckseiten und erst später die Beugeseiten der Gelenke betroffen sind. Initial liegt eine  $T_H$  2-abhängige Immunantwort vor, die durch die für diese Zellart typischen Cytokine IL-4, IL-5 und IL-6 mediiert wird; bei chronischen Hautläsionen hingegen stehen IFN- $\gamma$  produzierende  $T_H$  1-Zellen im Vordergrund<sup>575</sup>. Im Blutbild fallen eine starke Eosinophilie und deutlich erhöhtes IgE auf.

Die Haut ist durch die Unterfunktion der Talg- und Schweißdrüsen (Sebostase und Hypohidrose) allgemein glanzlos und trocken mit vergrößertem Oberflächenrelief (Lichenifikation). Bis die AD mit zunehmendem Alter abklingt (oft völliges Ausheilen um das 30. Lebensjahr) ist sie Schwankungen durch psychische Faktoren (wie z.B. Streß) und Umwelteinflüsse [u.a. (Pseudo-)Allergene und jahreszeitliche Verschlechterung in Winter und Frühjahr] unterworfen.

### Allergische Kontaktdermatitis

Bei der allergischen Kontaktdermatitis sind im Gegensatz zur AD v.a.  $CD8^+$  cytotoxische T-Zellen von Bedeutung, obwohl die vorherrschenden Cytokine (IL-2 und IFN- $\gamma$ ) wie bei der AD auch von T-Helfer-Zellen gebildet werden<sup>576</sup>. Die Dermatitis lässt sich durch erneuten Kontakt zum Antigen, meist einem Hapten, immer wieder aufs Neue auslösen, was dazu genützt wird, das verantwortliche Allergen mit Hilfe des Epicutantestes zu identifizieren.

#### 4.4.2.2. Wirkungen von Vitamin D

Bisher gibt es zu AD und der allergischen Kontaktdermatitis keine für das Thema dieser Arbeit relevanten Versuchsdaten, obwohl Calcitriol durch seine immunmodulierenden Wirkungen ein möglicher Kandidat zur Behandlung dieser Hautkrankheiten ist. VDR-Liganden werden bei der ätiologisch und klinisch verwandten Psoriasis im großen Rahmen angewendet. Sie wirken auf die meisten der an AD und der allergischen Kontaktdermatitis beteiligten Cytokine auf eine Art, die den Verlauf der Erkrankung günstig beeinflusst; auch die Bildung des mit der AD in Verbindung stehenden IgE wird verringert. Versuche wären hier nötig und sinnvoll.

575 Bacharier & Geha, 2000

576 Heine et al., 2003

### 4.4.3. Weitere Immunkrankheiten der Haut

Neben der oben angesprochenen Gruppe der Ekzeme gibt es noch eine Vielzahl anderer Hauterkrankungen mit autoimmunem Hintergrund. Für einige von diesen gibt es aus Versuchen und Studien gewonnene Daten, die auch das Ausmaß oder die Wirkart der Einflußnahme von VDR-Liganden beschreiben. Im Hinblick auf dieses weite Feld komplexer Erkrankungen und die oft spärlichen Informationsquellen können hier nicht alle Krankheiten und die zugehörigen Daten erschöpfend behandelt werden; es muß eine Beschränkung auf einige Beispiele, zu denen nennenswerte Untersuchungsergebnisse vorliegen, erfolgen.

#### 4.4.3.1. Morphaea

##### Grundlagen

Diese auch als Scleroderma circumscripta bekannte Erkrankung ist eine in ihrer Pathogenese und **Ätiologie** unklare, kutane oder subkutane Form der Sklerodermie ohne oder mit nur geringer Beteiligung innerer Organe. Sie kann in jedem Alter beginnen, geht jedoch nur selten in die generalisierte Form, die progressive systemische Sklerodermie (PRSS) über, deren Prognose im Gegensatz zur lokalen Form von ihrem Verlauf abhängig mäßig bis infaust ist. Morphaea zeichnet sich **klinisch** durch umschriebene, im Zentrum indurierte und hyper- oder depigmentierte Herde aus, die (wenn sie aktiv sind) außen von einem violetten Ring ('lilac ring'), einem Entzündungszeichen, umgeben sind und an Größe zunehmen können. An der Stirn sind die Herde oft säbelhiebartig ('en coup de sabre'), an der Extremitäten bandförmig, wodurch man die lineare von der Plaque-Sklerodermie abgrenzt. Auch können tiefer liegende Schichten einbezogen sein oder sich die Herde bei Generalisierung bullös und ulzerierend verändern. Fehlen antinucleäre Antikörper (ANA) (Aufreten in 40% der Fälle) und systemische Entzündungszeichen, so ist eine günstige Prognose zu stellen. Die Schwere der Läsionen lässt sich zur vergleichenden Beurteilung von Therapieerfolgen in Punktesysteme einteilen, wobei aber kein einheitliches System in Gebrauch ist.

**Histologisch** erkennt man massive und sehr dichte Kollagenablagerungen v.a. in der Dermis, Teleangiektasie und oberflächlich perivaskuläre lymphocytäre Infiltrationen. Bei dem abgelagerten Kollagen handelt es sich um die Typen I und III, wobei ihre vermehrte Bildung<sup>577</sup> als Ursache eher in Frage kommt als verringerter Abbau<sup>578</sup>. Die Kollagenablagerungen sind wohl zumindest teilweise auf eine starke Fibroblastenproliferation

577 LeRoy, 1972; Boelsma et al., 1995

578 Takeda et al., 1994



zurückzuführen, wobei man letztlich aber einen immunmedierten Vorgang als Auslöser des Prozesses vermutet und daher diese Erkrankung in die Gruppe der Autoimmunkrankheiten einordnet. Indiz hierfür ist, dass bei unbehandelten Personen mit Morphaea der lösliche IL-2 Rezeptor im Serum erhöht ist, was auf die Beteiligung von aktivierten T-Lymphocyten an der Pathogenese hinweist<sup>579</sup>. Für die Diapedese der Leukocyten ist auch die Beschaffenheit des Gefäßendothels in der Haut verantwortlich, da sie deren Migrationsverhalten auslöst, weswegen neben Störungen des Kollagenstoffwechsels und der Immunregulation auch Gefäßschäden an der Pathogenese beteiligt sein können<sup>580</sup>.

### Wirkungen auf zellulärer Ebene

Obwohl die genauen Wirkmechanismen von Calcitriol auf die Elemente der Morphaea-entstehung weitgehend unbekannt sind, gibt es in vitro und in vivo-Untersuchungen über die Wirkungen des D-Hormons in diesen Bereichen. Das stellt einen guten Anlaß für die unten beschriebenen Behandlungsversuche dieser Erkrankung mit VDR-Liganden dar.

An psoriatischer Haut wurde festgestellt, dass Calcipotriol die Expression des interzellulären Adhäsionsmoleküls-1, des von Endothelzellen gebildeten Leukocytenadhäsionsmoleküls-1 und des Leukocytenfunktions-assoziierten Antigenes 1 herunterreguliert<sup>581</sup>. Durch in vitro-Versuche stellte man ferner fest, dass Calcitriol die (durch TNF $\alpha$  medierte) Ausbildung von Diapedese-fördernden endothelialen Molekülen blockiert<sup>582</sup>, was bedeutet, dass VDR-Liganden neben direkten Wirkungen auf T-Zellen (s.o.) auch über die Begrenzung der Entzündungszellinfiltration (Diapedese) die T-Lymphocytenfunktion moduliert. Zusätzlich ist von der Kollagensynthese im allgemeinen und der Proliferation von Fibroblastenkulturen (aus Patienten mit Sclerodermie und aus gesunder Haut) die inhibierende Wirkung von Calcitriol bekannt<sup>583</sup>.

### Therapieversuche

Mittlerweile gibt es zahlreiche Fallberichte über Versuche, Morphaea mit v.a. topisch verwendeten VDR-Liganden zu therapieren, wobei dieses Verfahren zusammen mit UVA1 Bestrahlung (s.u.) die konstantesten positiven Ergebnisse liefert. Häufig versuchte man die Anwendung von Steroiden, Penicillin, D-Penicillaminen, Cyclosporinen, Malariamitteln, Vitamin E und anderen Mitteln, was aber nur teilweise Besserung brachte<sup>584</sup>.

---

579 Ihn et al., 1996  
580 Krieg et al., 1983; Hatamochi et al., 1992  
581 Cagnoni et al., 1994  
582 Gille et al., 1997  
583 Boelsma et al., 1995; Bottomley et al., 1995  
584 Hunzelmann et al., 1998

Orale Calcitriolgabe wird in mehreren Fällen von Morphaea und auch systemischer Sklerose als effektiv beschrieben<sup>585</sup>, birgt aber durch den massiven Einfluss auf den Calcium-metabolismus bei dauerhafter Anwendung deutliche Risiken.

Eine Studie von Cunningham<sup>586</sup> zeigte bei 12 Patienten nach einer dreimonatigen und zweimal täglichen Anwendung von Calcipotriol-Salbe bei allen Behandelten eine signifikante (zwischen 38% und 80% liegende) Verbesserung sämtlicher Symptome. Die Salbe wurde über Nacht unter einem Plastikverband aufgetragen, was ihre perkutane Resorption von 2,6-12% ohne Verband<sup>587</sup> auf ca. 50%<sup>588</sup> steigerte. Schon nach einem Monat konnte bei allen Patienten eine deutliche Verringerung von Erythem, Teleangiektasie und Dyspigmentierung festgestellt werden. In einem weiteren Fallbericht von einem Mädchen mit Morphaea wurde in einer neun Monate dauernden zweimal täglichen Calcipotriolanwendung eine völlige Remission der Läsion erreicht und noch zwei Jahre nach Ende der Therapie konnte kein Rezidiv gefunden werden<sup>589</sup>.

Auch topische Phototherapie ist gegen Morphaea effektiv<sup>590</sup>, und es sind einige Details über deren Wirkung auf für Morphaea bedeutsame Zellen und deren Produkte bekannt<sup>591</sup>. Da eine zehnwöchige Kombinationstherapie<sup>592</sup> aus niedrig dosierter UV-A1-Behandlung und täglich zweimal aufgetragener Calcipotriol-Salbe von allen beschriebenen Fällen die besten Erfolge zeigte, scheint ein synergistischer Effekt vorzuliegen. Zwischen den beiden Anwendungen muß aber ein zeitlicher Mindestabstand von zwei Stunden eingehalten werden, um negative Interaktionen zu vermeiden. In dieser zehnwöchigen Studie an 19 Kindern wurde eine relative Reduktion der Symptome von durchschnittlich 67,1% erreicht (bei linearer Sklerodermie 77,5% und bei plaqueartiger Morphaea 61,8%).

In keinem der genannten Fälle traten auf die Behandlung mit Calcipotriol nennenswerte unerwünschte topische Wirkungen auf und auch Beobachtungen an Blut- und Urinwerten blieben im Therapieverlauf ohne auffällige Veränderungen. All diese Fallbeschreibungen sind jedoch nur begrenzt aussagekräftig, da bei Morphaea auch Spontanremissionen vorkommen können und diese bei Behandlungsversuchen mit einer Struktur, welche der oben genannten gleicht, als Erfolgsursache nicht ausgeschlossen werden können; hierfür wären doppelblinde, placebokontrollierte Versuche nötig.

- 
- 585 Humbert et al., 1990; Humbert et al., 1993; Humbert et al., 1994; Hulshof et al., 1994; Park et al., 1999; Piraccini et al., 2000  
586 Cunningham et al., 1998  
587 Bourke et al., 1996  
588 Bourke et al., 1993  
589 Tay, 2003  
590 Kerscher et al., 1996; Karrer et al., 2000  
591 Kurze Zusammenfassung bei Kreuter et al., 2001  
592 Kreuter et al., 2001

### 4.4.3.2. Vitiligo

#### Grundlagen

Vitiligo (oder Leucopathia acquisita) ist eine Bezeichnung für das **klinische Bild** weißer, langsam größer werdender Hautflecken, die selten auch auf Schleimhäuten oder der behaarten Kopfhaut lokalisiert sind. Die **Ätiologie** des dafür verantwortlichen Melanocytenuntergangs ist unklar. Eine autoimmune Ursache wird vermutet - nicht zuletzt, da diese Erkrankung oft in Verbindung mit anderen autoimmunen Krankheiten (wie Lupus erythematodes, Rheumatoider Arthritis, Psoriasis oder Diabetes mellitus) und autoimmunen Endocrinopathien (z.B. Hypo- und Hyperthyreose, sowie Hypoparathyreoidismus) auftritt. Auch das Vorhandensein von Antikörpern gegen Melanocyten und die große Präsenz von cytotoxischen T-Zellen in den Hautläsionen sprechen stark für autoimmune Ursachen<sup>593</sup>. Aufgrund der familiären Häufung ist auch eine genetische Prädisposition anzunehmen, was insgesamt zu einer multifaktoriellen, polygenischen Charakteristik führt<sup>594</sup>. Bei Vitiligo-Patienten werden viele humorale und zellmedierte Aberrationen des Immunsystems beschrieben, wobei das Auftreten von organspezifischen Autoantikörpern auch ohne klinische Manifestation einer Autoimmunerkrankung häufig ist. Patienten mit diesem Befund haben ein erhöhtes Risiko, später eine subklinische oder offene Autoimmunkrankheit zu entwickeln<sup>595</sup>.

Neben den topisch zu applizierenden Immunmodulatoren Psoralen, Tacrolimus und Pimecrolimus wird auch Calcipotriol in der **Therapie** angewendet. Ebenso versucht man oft und relativ erfolgreich eine Kombinationstherapie mit Breitband UV-A oder eine Monotherapie mit Schmalband UV-B .

#### Wirkungen auf zellulärer Ebene

Man vermutet bei Melanocyten VDR und schreibt dessen Liganden die Fähigkeit zu, die Melanogenese anzuregen<sup>596</sup>. Weitere spezifische Einflüsse auf die Abläufe im Immunsystem (v.a. auf die cytotoxischen Effekte gegen Melanocyten), die Vitiligo begleiten, sind nicht untersucht; die weitreichenden Wirkungen der VDR-Liganden auf das Immunsystem lassen aber noch viel Raum für mögliche Effekte.

---

593 Ongenae et al., 2003; Gauthier et al., 2003

594 Genaueres zum Wissen über Vitiligo bei Grimes, 2005.

595 Betterle et al., 1985; Ghoneum et al., 1987

596 Grimes, 2005

### Therapieversuche

Calcipotriol wurde einerseits in Kombination mit UV-Therapie, andererseits zusammen mit dem Cortisonderivat Clobetasol angewendet. Letzteres<sup>597</sup> wurde morgens, Calcipotriol abends aufgetragen, was bei zehn der zwölf beobachteten Patienten (entspr. 83%) zu einer durchschnittlich 95%igen Reduktion der depigmentierten Flächen führte. Die Ergebnisse der UV-Kombinationstherapie (UV-A und nicht, wie oben als Einzeltherapie, UV-B!) waren uneinheitlich; zwei Studien zeigten ohne Nebenwirkungen gute Erfolge bei Kindern und Erwachsenen<sup>598</sup>, einige weitere aber konnten nur minimale Besserung feststellen<sup>599</sup>. Die Wirksamkeit von UVB-Therapie mit 311 nm Wellenlänge wurde auch beschrieben<sup>600</sup> hier zeigte die Kombination mit Calcipotriol aber keine zusätzliche Verbesserung<sup>601</sup>.

Um die Ursachen dieser uneinheitlichen Ergebnisse zu klären sind weitere Untersuchungen nötig und sinnvoll, da keine der bisher angewendeten Therapiestrategien optimal wirkt und Vitiligo eine Hauterkrankung ist, die mit einer der höchsten psychischen Belastungen des Patienten einhergeht<sup>602</sup>.

### 4.4.4. Hauterkrankungen ohne ursächliche Beteiligung des Immunsystems

Die im folgenden besprochene Krankheit fällt aus dem Rahmen der bisher behandelten Hauterkrankungen, da sie keine ursächliche und kaum sekundäre Beteiligung des Immunsystems aufweist. Acanthosis nigricans soll hier beispielhaft in Vertretung vieler Krankheiten besprochen werden, die sekundär das Teilungs- und Differenzierungsverhalten von Keratinocyten und Fibroblasten beeinflussen, und für die es noch spärlichere (Vitamin D betreffende) Literatur gibt.

### Acanthosis nigricans

#### Grundlagen

Unter der Bezeichnung Acanthosis nigricans (A.n.) fasst man eine große Gruppe von Hauterkrankungen unterschiedlicher **Ätiologie** zusammen. **Klinisch** zeichnen sie sich durch Hyperpigmentierung und Papillomatose v.a. an Achseln, Nacken, Genitoanalbereich,

---

597 Travis & Silverberg, 2004  
598 Parsad et al., 1998; Ermis et al., 2001  
599 Parsad et al., 1999; Chiaverini et al., 2002; Baysal et al., 2003  
600 Hartmann et al., 2005  
601 Arca et al., 2006  
602 Grimes, 2005

Ellbeugen und Kniekehlen aus und werden in benigne und paraneoplastische, maligne Formen (welche Adenokarzinome begleiten) unterteilt.

Die benignen Formen können (in seltenen Fällen) autosomal dominant vererbt sein, im Zusammenhang mit anderen Fehlbildungssyndromen auftreten, von endokrinen Störungen abhängen oder medikamentös bedingt sein.

Zwischen 12 und 30 Jahren steht dieses Krankheitsbild v.a. mit ursächlicher Fettleibigkeit, daraus folgender Insulinresistenz des Types A (Dysfunktion der oder Mangel an Insulinrezeptoren<sup>603</sup>), Hyperinsulinismus und Diabetes Typ 2 in Verbindung<sup>604</sup>, wobei auch eine positive Korrelation der Hautsymptome mit diesen Störungen zu beobachten ist<sup>605</sup>. Die Bezeichnung 'Pseudoacanthosis nigricans', die früher hierfür verwendet wurde, ist mittlerweile veraltet. Die Läsionen zeigen neben Papillomatose und Acanthose auch weiche Hyperkeratose, welche hauptsächlich für die bräunliche Farbe der unscharf begrenzten Areale verantwortlich ist. Die Keratinocyten und Fibroblasten proliferieren hier als Reaktion auf die vermehrte Bindung von Insulin an den IGFR<sup>606</sup>. Die Häufigkeit dieser Form von A.n. ist noch relativ gering, könnte aber zunehmen, da auch die Zahl der fettleibigen Jugendlichen mit Typ 2 Diabetes zunimmt<sup>607</sup>.

### Therapeutische Effekte von VDR-Liganden

Da die A.n. häufig Symptom einer Grunderkrankung in einem anderen Bereich ist, muß auch der Schwerpunkt der therapeutischen Bemühungen dort liegen. Beispielsweise ist also die oben genauer beschriebene Form der Erkrankung hauptsächlich durch Gewichtskontrolle und Veränderung der Lebensgewohnheiten zu bekämpfen, da mit zurückgehender Fettleibigkeit auch der Hyperinsulinismus und damit die Hautveränderungen verschwinden<sup>608</sup>.

Generell aber können diese Art von Hautveränderungen symptomatisch auch mit VDR-Liganden behandelt werden, da Calcitriol die Differenzierung der Keratinocyten fördert und ihre Proliferation hemmt (s.o.). Darüber hinaus gibt es Berichte, dass topisch appliziertes Calcipotriol effektiv gegen A.n. wirkt, indem es hyperkeratotische und papillomatöse Hautveränderungen reduziert<sup>609</sup>.

603 Humbert & Nguyen, 1998

604 Genaue Beschreibung der pathophysiologischen Zusammenhänge bei Hermannns-Lê et al., 2004

605 Hermannns-Lê et al., 2002; Garcia Hidalgo et al., 2002

606 Humbert & Nguyen, 1998; Hermannns-Lê et al., 2002

607 Rosenbloom et al., 1999

608 Kuroki et al., 1999; Hermannns-Lê, 2002

609 Felber & Golay, 2002; Böhm et al., 1999

## 5. Tumorthherapie

Seit der Entdeckung der Expression von VDR's auf Kulturen humaner Brustkrebszellen 1979 durch Eisman<sup>610</sup> wurde intensiv an der Untersuchung der Wirkungen von Calcitriol auf Tumore gearbeitet. 1981 lieferte Colston den ersten Beweis für die Fähigkeit des D-Hormons, das Tumorwachstum auch in nanomolaren Konzentrationen zu verhindern: er beobachtete dies an kultivierten Melanom-Zellen<sup>611</sup>. Epidemiologische Studien zeigten über lange Zeiträume einen deutlichen Zusammenhang zwischen Parametern, die dem Versorgungsgrad mit VD zugeordnet sind, und verschiedenen Aspekten der Tumore. Beispielsweise existiert eine Verbindung zwischen der Jahreszeit der Tumordiagnose und dem Krankheitsverlauf (mit negativerer Prognose bei Diagnosestellung in Winter oder Frühjahr)<sup>612</sup>. Vergleichbar hiermit ist das Ergebnis einer anderen Studie, die nach der Diagnose eines Hauttumors das Risiko verschiedener, nicht UV-induzierter Tumorerkrankungen untersuchte; diese traten bezogen auf den Bevölkerungsdurchschnitt deutlich seltener auf. Da die Frage, ob die an Hauttumor Erkrankten Raucher waren (da Rauchen ein deutlicher Risikofaktor für die Erkrankung an Hautkrebs ist), aufgrund des Datenmangels keinen direkten Eingang in die Studie fand, sollte dieses Ergebnis durch weitere Untersuchungen kontrolliert werden<sup>613</sup>.

Calcitriol fördert die Differenzierung bei verschiedensten Zellarten und hemmt bei einem breiten Zellspektrum die Proliferation, weswegen es für den Einsatz in der Tumorthherapie optimal geeignet scheint. Sehr viele Tumorzellarten exprimieren VDR (was eine Grundvoraussetzung für den erfolgreichen Einsatz von Calcitriol und dessen Analoga ist) und zeichnen sich gerade durch ihre geringe Zelldifferenzierung und ihr unkontrolliertes Wachstum aus – Charakteristika und Fähigkeiten, die es zu unterbinden gilt, will man im Kampf gegen das Geschwulst erfolgreich sein.

Die Therapie von Tumoren erfolgt i.d.R. durch eine Kombination verschiedener Pharmaka. Differenzierungsfördernde Stoffe wie Calcitriol können Tumorzellen für die cytotoxische Wirkung anderer Chemotherapeutika sensibilisieren, was in vielen in vitro- und in vivo-Studien getestet wurde. Calcitriol verstärkt in vitro<sup>614</sup> und in vivo<sup>615</sup> die Anti-Tumor-Effekte

---

610 Eisman et al., 1979

611 Colston et al., 1981

612 Porojnicu et al., 2006

613 Grant, 2006

614 Koshizuka et al., 1998; Wang, Q., et al., 2000; Hershberger et al., 2001, Rassnick et al., 2006

615 Rassnick et al., 2006

von Chemotherapeutika wie Cisplatin, Paclitaxel und Adriamycin. Bei der Kombination von Calcitriol mit Gefitinib liegen neben *in vitro* und *in vivo* beobachteten synergistischen Wirkungen auch schon die Ergebnisse einer klinischen Studie der Phase I in der Anwendung an refraktorschen soliden Tumoren vor. Ein zusätzlicher Phase I-Versuch in erweiterter Kombination mit Dexamethason wird gerade durchgeführt<sup>616</sup>. Auch die Kombination aus Gemcitabine und Paricalcitol wurde bereits an Patienten mit fortgeschrittenen Tumoren in einer Phase I Studie getestet, wobei das D-Analog nur leichtere Nebenwirkungen verursachte<sup>617</sup>.

Zusammenfassend bietet sich VD für die Kombinations- oder Sequenztherapie von Tumoren an, wobei einzelne klinische Studien die Phase I durchlaufen oder bereits abgeschlossen sind. Auf genomischer Ebene wurde bei vielen verschiedenen Tumoren eine große Anzahl von VD-regulierten Genen identifiziert (s. Tab. 8). Von der Relevanz dieser Gene für die Wirksamkeit von Calcitriol bei verschiedenen anderen Karzinomen kann (abhängig vom Expressionsmuster des jeweiligen Geschwulsts) weitgehend ausgegangen werden.

Die 24-OHase wird als potentiell Oncogen angesehen, da Mutation und Tumorprogredienz oft mit einer Überexpression dieses Enzyms verbunden sind<sup>618</sup>. Sie ist auch im Hinblick auf die Proliferationshemmung von aus Tumorgewebe gewonnenen Endothelzellen interessant: durch epigenetische Regulation (Methylierung der DNA) wird die Expression des Enzyms, die in Reaktion auf Calcitriol erfolgt, gehemmt<sup>619</sup>. Die Bildung des RXR-VDR-Komplexes und seine Translokation in den Zellkern allerdings erfolgt in Tumor- und unveränderten microvaskulären Endothelzellen in gleichem Umfang<sup>620</sup>. Insgesamt aber zeigt das Endothel aus Tumoren bei Kontakt mit Calcitriol eine deutlich stärkere Proliferationshemmung als solches aus gesundem Gewebe. Diese Wachstumshemmung auf Gefäßebene mag einen weiteren Beitrag zum gesamten antiproliferativen Wirken von Calcitriol auf Tumore haben<sup>621</sup>.

---

616 Fakih et al., 2006

617 Javle et al., 2006

618 Khorchide et al., 2006

619 Chung et al., 'Epigenetic silencing...', 2006

620 Chung et al., 'Calcitriol-mediated...', 2006

621 Chung et al., 'Calcitriol-mediated...', 2006; Chung et al., 'Epigenetic silencing...', 2006

**Tabelle 8**

Auflistung der durch Calcitriol regulierten Gene epithelialer Tumore.

**In der Transkription hochregulierte Gene**

<b>Prostata</b>	<b>Colon</b>	<b>Brustdrüsen</b>	<b>Keratinocyten/SCC</b>
p21	p21	p21	TGase 1
p27	p27	p27	Involucrin
IGFBP-3	E-cadherin	TGF-β1	24-OHase
IGFBP-5	ZO-1	HoxB4	IL-10R
E-cadherin	ZO-2	IGFBP-3	PLC-β1
DUSP-10	24-OHase	IGFBP-5	PLC-γ1
TRR1	CAT1	24-OHase	PLC-δ1
SOD2	CAT2		TGF-β1
AR	c-Jun		Calcium-Rezeptor
24-OHase	JunB		c-Fos
Metallothioneine	JunD		VDUP1
	FREAC-1/Fox1		Protease M
	ZNF-4/KOX7		Cystatin M
	Plectin		Amphiregulin
	Filamin		Stromelysin 1
	K 13		Kollagenase 1
	Kallikrein 10		
	Protease M		

**In der Transkription herunterregulierte Gene**

<b>Prostata</b>	<b>Colon</b>	<b>Brustdrüsen</b>	<b>Keratinocyten/SCC</b>
CDK2	c-myc	CDK2	EGF-R
MMP-2	PPARδ	CDK4	c-myc
	Tef-1	Cyclin D1	K 16
	CD44	Cyclin A	SCCA
	Cyclin D1	Cyclin D3	CARBPH
	Cyclin E	c-myc	N-cadherin
	CDK2	MMP-9	
	CDK6		

**Nach:** Nagpal et al., 2005



## 5.1. Prostata

Die Wirkungen von Calcitriol und VD-Analoga auf die Zellen der gesunden und der karzinomatösen Prostata gehören zu den am besten untersuchten Effekten des D-Hormones im Bereich der Tumore. Da die vorhandene Literatur äußerst umfangreich ist<sup>622</sup> und das Wissen noch immer stark wächst, muß sich diese Arbeit aus Platzgründen auf die Darstellung der wesentlichen Aspekte beschränken

### 5.1.1. Grundlagen

#### Prostataadenom

Gutartige Vergrößerungen der Prostata (benigne Prostatahyperplasie, BPH) erfolgen durch numerische Zunahme der Zellen und Drüsen des Stromas und sind die häufigste Ursache von Störungen der Blasenentleerung bei Männern. Die Vergrößerung beginnt zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr und verläuft langsam und schubweise, wodurch erst nach Jahren erste Anzeichen (verzögerter Miktionsbeginn und Abschwächung des Harnstrahles) feststellbar sind. Die genaue Ursache des Ablaufes ist unbekannt; diskutiert werden jedoch die Anhäufung von  $5\alpha$ -Dihydrotestosteron in der Prostata, die Verschiebung des Androgen-Östrogen-Quotienten zugunsten der Östrogene und eine veränderte Interaktion zwischen Prostataepithel und -stroma. Die Regulation des Prostatawachstums erfolgt über androgen-abhängige und androgen-unabhängige Faktoren<sup>623</sup> und bezieht Stroma- und Epithelzellen mit ein<sup>624</sup>.

Die **klinische** Manifestation wird in drei Stadien eingeteilt, wobei sich die Erkrankung von völliger Kompensation ausgehend bis zum totalen Harnverhalt oder der Entstehung einer Überlaufblase mit Hydronephrose und fortschreitender Niereninsuffizienz entwickeln kann. Zur **Diagnose**stellung sind die rektale Untersuchung, Restharnbestimmung und Ultraschall gebräuchlich. Auch die Bestimmung von PSA (Prostata-spezifischem Antigen) wird durchgeführt. PSA ist ein für die Prostata spezifisches Glycoprotein, das bei Prostatitis, Prostatahyperplasie und Prostatakarzinomen erhöht ist, und als Tumormarker dient.

Statt der chirurgischen Prostataadenomektomie kann hier oft auch eine konservative **Therapie** gewählt werden, in der dekongestiv wirkende Phytotherapeutika (zur Linderung

---

622 Überblick geben Feldman et al., 1995; Miller, 1998; Kontey & Getzenberg, 2002; Chen & Holick, 2003; Krishnan et al., 'Inhibition of prostate cancer growth...', 2003; Krishnan et al., 'The role of vitamin D...', 2003; Beer & Myrthue, 2004; Stewart & Weigel, 2004; Trump et al., 2004; Krishnan et al., 2005.

623 Crescioli et al., 2002

624 De Bellis et al., 1998

der Symptomatik), 5 $\alpha$ -Reduktasehemmer (z.B. Finasterid) und Alpha-1-Rezeptorenblocker (z.B. Alfuzosin) eingesetzt werden.

### Prostatakarzinom

Nach Hauttumoren sind Tumore der Prostata bei Männern in den USA die zweithäufigste Art der Tumorerkrankung und haben die zweite Stelle in der Häufigkeit der Todesfälle in Tumorfolge inne<sup>625</sup>. Auch in Europa ist dieses Karzinom der häufigste maligne Tumor bei Männern. Das Geschwulst tritt v.a. zwischen dem 50. und dem 70. Lebensjahr auf und erscheint **klinisch** im Regelfall als solide, derbe Umfangsvermehrung, die sich zunächst innerhalb der Prostata, später auch in deren Umgebung ausweitet. Nur selten befällt sie auch Rektum, Harnblase und Harnleiter, wobei die Metastasierung lymphogen in die regionären Lymphknoten oder hämatogen in die Leber, die Lunge und das Skelett erfolgt. Man unterscheidet das androgen-abhängige vom androgen-unabhängigen Prostatakarzinom, welches sich ohne die Einwirkung von Androgenen weiterentwickelt. Oft werden aus androgen-abhängigen Prostatatumoren im Lauf der Therapie androgen-unabhängige Geschwulste, was deren Therapie wesentlich schwieriger gestaltet<sup>626</sup>. Symptomatisch unterscheidet sich das Karzinom von der Hyperplasie erst in fortgeschrittenen Stadien, in denen die Infiltration und Metastasen für klinische Anzeichen sorgen.

**Diagnostisch** kommen zu den oben bei der Prostatahyperplasie aufgeführten Verfahren hier die Biopsie zur Prostatazytologie und ein Blutbild hinzu, um die Hyperplasie vom Karzinom abzugrenzen; bei Feststellung eines Karzinoms ist die Suche nach Metastasen durch Röntgen (v.a. Lunge), Computertomographie (CT) , Knochenszintigraphie und Magnetresonanztomographie (MRT) erforderlich. Die Bestimmung von PSA kann im Verlauf der Therapie prognostisch genutzt werden: ein Abfall von PSA steigert die Überlebenschance und bescheinigt einen Therapieerfolg. Allerdings liegt bei ca. 50% der überlebenden Patienten kein deutlicher Abfall des Markers vor, was seine Bedeutung etwas schmälert<sup>627</sup>. Neben dem PSA ist auch der PTH-Spiegel von Interesse: hohe Werte kommen bei Prostatakarzinomen häufig vor und sind negativ mit der Überlebensrate assoziiert. Ebenso stehen sie in Verbindung mit erhöhter Morbidität des Kardiovaskular- und des Skelettsystems – v.a. im Hinblick auf das Risiko pathologischer Frakturen<sup>628</sup>.

Die **Therapie** ist üblicherweise in den Anfangsstadien eine radikale Prostatektomie mit regionaler Lymphknotenausräumung und/oder Bestrahlung; bei später Entdeckung und

625 Hellerstedt & Pienta, 2002

626 Moreno et al., 2005

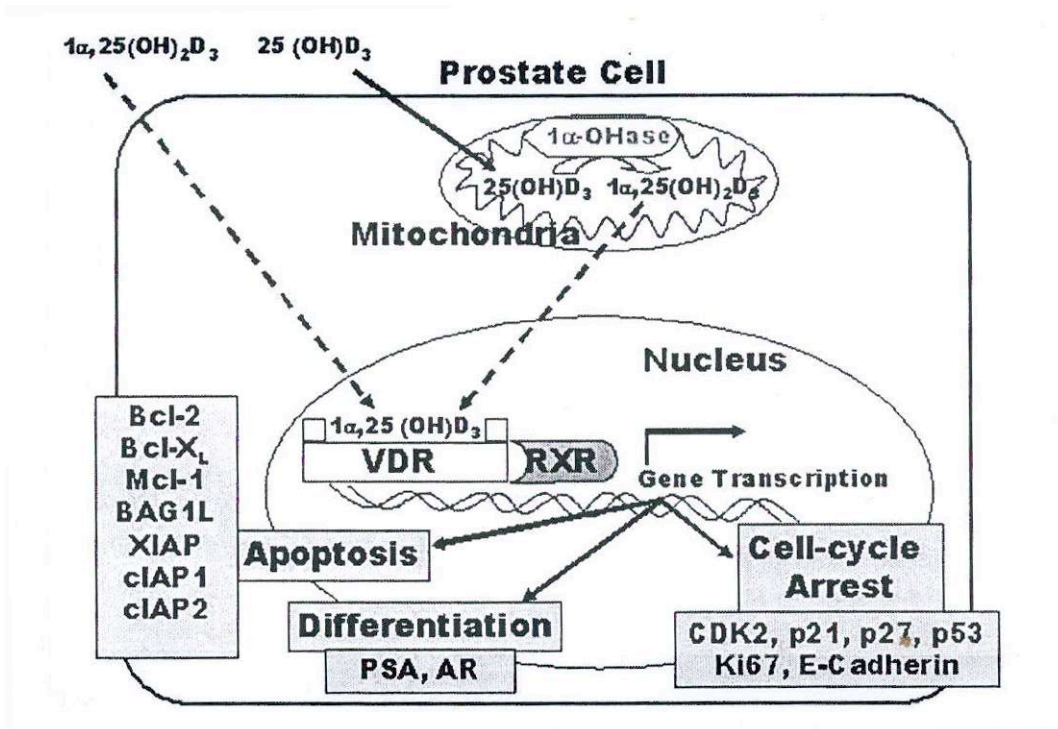
627 Oregon Health & Science University, 2005

628 Schwartz et al., 2006

fortgeschrittenen Stadien erfolgt der Entzug männlicher Sexualhormone durch Orchiektomie oder medikamentell durch GnRH-Analoga bzw. Antiandrogene. Die **Prognose** ist bei rechtzeitiger und erfolgreicher Operation (OP) gut (90% Heilung), später je nach Metastasierungsgrad mäßig bis ungünstig.

**Abbildung 24**

Calcitriol reguliert das Wachstum von Prostatazellen. Die Beeinflussung verschiedener Gene führt zu Apoptose, Differenzierung und Blockade des Zellzyklus.



**Abkürzungen:** AR = Androgen-Rezeptor; PSA = Prostata-spezifisches Antigen; RXR = Retinoid-X-Rezeptor; VDR = Vitamin D Rezeptor.

**Nach:** Holick, 2006

## 5.1.2. Die Rolle von Vitamin D bei Prostatavergrößerungen

### 5.1.2.1. Entwicklung der Prostata

Die Entwicklung, das Wachstum und die Erhaltung der Prostata geschehen unter dem maßgeblichen Einfluß der Androgene. Sie sind in diesen Bereichen die treibende Kraft, und wenn sie nicht (mehr) auf das Prostatagewebe wirken, so findet eine Involution desselben statt. Dennoch spielt auch Calcitriol eine Rolle in diesem Prozeß, da die Prostatazellen über VDR's verfügen. VD erhält wohl einerseits den differenzierten Zustand der Prostata und ihrer Zellen, andererseits schützt es sie vor übermäßiger Proliferation (s. Abb. 24)<sup>629</sup>.

### 5.1.2.2. Vitamin D Rezeptor und Vitamin D Metabolismus

Die Expression des VDR in der normalen, vergrößerten und tumorös entarteten Prostata legt die Vermutung nahe, dass v.a. Prostatakarzinome ein möglicher Wirkort von Calcitriol und seinen Analoga, und somit ein lohnendes Therapieziel für VD sein könnten<sup>630</sup>.

Auch stellte man fest, dass die Zellen der Prostata  $1\alpha$ -Hydroxylase bilden<sup>631</sup>, wobei die Expression dieses Enzyms hier unter einer andersgearteten Kontrolle als in den Nieren steht. Die Regulation ist in der Prostata weniger präzise, da weder PTH noch der  $Ca^{2+}$ -Spiegel Einfluß nehmen und nur eine Endprodukthemmung bisher bewiesen ist<sup>632</sup>. Durch EGF, einen primären Regulator des Prostatazellwachstums, wird die Synthese der  $1\alpha$ -OHase gesteigert. Diese Reaktion geht bei tumorösen Zellen verloren, was auf eine Dysregulation des Enzyms in der natürlichen Entstehungsgeschichte von Prostata Tumoren hinweist<sup>633</sup>. Nur gesunde Zellen synthetisieren zuverlässig größere Mengen Calcitriol, während in der tumorösen Prostata diese Fähigkeit teilweise verschwindet<sup>634</sup>. Das hängt mit der Expression des Oncoproteins GFI-1 ('growth factor independent-1') in Tumorzellen zusammen, da es die Transkription der  $1\alpha$ -OHase hemmt<sup>635</sup>.

Calcitriol wirkt also in der Prostata als autokriner Faktor, weswegen es v.a. vom Serumspiegel von  $25(OH)D_3$  (dem Substrat der  $1\alpha$ -OHase) abhängt, und nicht primär vom Spiegel des aktiven  $1\alpha,25(OH)_2D_3$ . Aufgrund der in bereits entstandenen Tumorzellen oft geringen Aktivität der  $1\alpha$ -OHase ist der Wert von  $25(OH)D_3$  im Hinblick auf das Prostatakarzinom v.a. ein prophylaktischer, da es die Zelldifferenzierung erhält und übermäßiger Proliferation entgegenwirkt.

Die Prostatazellen bilden neben der  $1\alpha$ -OHase als weiteres Enzym des VD-Metabolismus die 24-Hydroxylase<sup>636</sup>. Diese wird in Reaktion auf Calcitriol in normalen und in primären tumorösen Prostatazellen vermehrt exprimiert; in progredienten Phasen der Tumorentwicklung erfolgt eine Überexpression<sup>637</sup>. Nicht alle Tumorzelllinien exprimieren die 24-OHase<sup>638</sup>, und diese reagiert auch nicht immer in gleicher Weise auf die Anwesenheit von Calcitriol<sup>639</sup>. Der Unterschied in der Reaktion scheint auf einer epigenetischen Transkriptionsregulation des Enzyms zu beruhen: durch Methylierung der DNA ist in

630 Skowronski et al., 1993; Feldman et al., 1995; Kivineva et al., 1998

631 Schwartz et al., 1998

632 Schwartz, 2005

633 Chen, T.C., 2006; dieser fasst den Kenntnisstand über den VD-Metabolismus in der Prostata auch zusammen.

634 Hsu et al., 2001; Wang, L., et al., 2003

635 Dwivedi et al., 2006

636 Skowronski et al., 1993

637 Khorchide et al., 2006

638 Muindi et al., 2006

639 Krishnan et al., 2003

differenzierten Zellen die Transkription und folglich auch die Enzymaktivität gehemmt<sup>640</sup>. Zusätzlich existieren Polymorphismen des 24-OHase-Gens, die (ebenso wie die Behandlung der Zellen mit Calcitriol) wohl das Splicing der 24-OHase mRNA beeinflussen, was wiederum die enzymatische Aktivität des Produkts mitbestimmt<sup>641</sup>.

Durch ihre unterschiedliche Aktivität der 24-OHase zeigen nicht alle Zelllinien gleich starke Reaktionen auf Calcitriol<sup>642</sup>: z.B. ist die wachstumshemmende Wirkung des D-Hormons umgekehrt proportional zur Aktivität der 24-Hydroxylase<sup>643</sup>. Die Aktivität dieses Enzyms lässt sich durch Inhibitoren der Cytochrom P450-Enzyme (wie z.B. Ketoconazol) hemmen, was die Inhibitoren für einen kombinierten Einsatz mit VDR-Agonisten empfiehlt, da sie deren Wirkung steigern; ein Effekt, der schon *in vitro* beobachtet wurde<sup>644</sup>. Allerdings ist bei der Wahl der VDR-Agonisten zu beachten, dass auch die Aktivität der 1 $\alpha$ -OHase durch die Anwendung der Inhibitoren beeinflusst wird.

Die Übertragbarkeit dieser Ergebnisse auf andere Tumorarten muß noch geprüft werden, sie ist aber denkbar, wenn die Enzyme für den VD-Stoffwechsel vorhanden sind.

### 5.1.2.3. Wirkungen auf zellulärer Ebene

An die Entdeckung des VDR in der Prostata schlossen sich Versuche an, in denen Calcitriol und dessen Analoga zunächst *in vitro* die Proliferation von Zelllinien (der gesunden Prostata<sup>645</sup> und des Prostatakarzinoms<sup>646</sup>), sowie von primären Epithelzellen (der gesunden, hyperplastischen oder tumorösen Prostata<sup>647</sup>) verhinderten. Dieses Potential zeigt sich ohne Verbindung zur möglichen Androgen-abhängigkeit der Zellen und beruht auf Mechanismen, die teilweise androgen-abhängig, teilweise androgen-unabhängig arbeiten<sup>648</sup>, was eine Kombinationstherapie mit Antiandrogen erschwert. Die Reaktion der Zellen auf Calcitriol fällt beim benignen Zelltyp und beim malignen Zelltyp nicht gleich aus. Das hängt mit der Rekrutierung von Koaktivatoren zusammen<sup>649</sup>, welche auf der Basis des veränderten lokalen Milieus unterschiedlich erfolgt.

Die vielseitigen Wirkungen<sup>650</sup> schließen einen Wachstumsstopp der Zellen in der G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> Phase des Zellzyklus, Apoptose, Differenzierung der Tumorzellen, Hemmung der *in-vivo*-

640 Khorchide et al., 2006

641 Muindi et al., 2006

642 Ly et al., 1999

643 Skowronski et al., 1993; Miller et al., 1995

644 Ly et al., 1999; Peehl et al., 2002

645 Chen, T.C., et al., 2006

646 Skowronski et al., 1993; Skowronski et al., 1995; Miller et al., 1995; Yang et al., 2002

647 Peehl et al., 1994; Krishnan et al., 2003

648 Peehl et al., 1994; Zhao et al., 1997; Zhao et al., 2000

649 Hidalgo et al., 2006

650 Drivdahl et al., 1995; Campbell et al., 1997; Huynh et al., 1998; Moreno et al., 2005

Angiogenese und Interaktionen mit dem Signalübertragungsweg von Androgenen ein. Die proliferationshemmenden Effekte von Calcitriol bleiben allerdings bei Koinkubation von Zellen des Prostatakarzinomes und lebendem Knochengewebe aus; hier erfolgt in Reaktion auf Calcitriol im Tumorgewebe eine Proliferationssteigerung. Diese läßt sich durch die Zugabe des Resorptionshemmers Pamidronate oder eines MMP-Inhibitors verhindern, was für die Entwicklung eines Einzeltherapeutikums auf Calcitriolbasis bedeutsam sein kann. Auch wird das als Hinweis auf die proliferationsfördernde Wirkung der Osteoclastenaktivität und des Knochenstoffwechsels gewertet, der durch Calcitriol angeregt wird. Das sucht man folgendermaßen zu erklären: nach Calcitriolgabe könnte es zur proteolytisch bedingten Freisetzung oder Aktivierung von Wachstumsfaktoren aus dem Knochengewebe kommen, was wiederum die Tumorzellen zum Wachstum anregt<sup>651</sup>. Genaueres über die funktionalen Hintergründe dieses Effektes ist allerdings noch nicht bekannt.

Über die molekularen Mechanismen des eintretenden Wachstumsstopps und die Zielgene von Calcitriol beginnt man Informationen zu sammeln<sup>652</sup> (s. Abb. 24). Es zeichnet sich ab, dass die anti-Tumor-Wirkung hier durch einen hemmenden Einfluß auf den Prostaglandinstoffwechsel erfolgt. Prostaglandine spielen eine Rolle im Entstehen und Fortschreiten von Prostatakarzinomen; durch Calcitriol aber wird ihre Bildung gehemmt und ihr Abbau beschleunigt<sup>653</sup>. In primären Kulturen von Prostatazellen zeigt sich außerdem das antioxidative Potential von Calcitriol: hier wird die Bildung der Thioredoxin Reduktase 1 und der Superoxid Dismutase (SOD) 2 angeregt. Diese Metallothioneine haben wohl antiapoptotische Aktivitäten und werden (im Gegensatz zur in gesunden Zellen erfolgenden Hochregulation) in Tumorzellen durch das D-Hormon herunterreguliert. Das könnte einen Teil der porapoptotischen Wirkung von VD auf Tumorzellen und der antiapoptotischen Effekte auf gesunde Zellen erklären<sup>654</sup>.

Neben den Effekten auf Prostatakarzinome sind Calcitriol und seine Analoga (z.B. BXL-628) auch bei der BPH wirksam. Es gelang in vitro und in vivo, die durch Wachstumsfaktoren stimulierte Proliferation der Prostata zu hemmen<sup>655</sup>, und ein kleiner Versuch mit BPH-Patienten führte bei ausgezeichneter Verträglichkeit zu einem Wachstumsstopp in der Prostata<sup>656</sup>. Zusätzlich ließ sich durch BXL-628 in vitro und am Tiermodell die Produktion proinflammatorischer Cytokine stark reduzieren<sup>657</sup>.

---

651 Herring et al., 2006

652 Genaueres zu den zellulären Mechanismen und den beteiligten Genen ist auch bei Boyle et al., 2001; Krishnan et al., 'Inhibition of prostate cancer growth...', 2003; Moreno et al., 2005 zu finden.

653 Moreno et al., 2005 führen dies genauer aus und nennen Literatur hierzu.

654 Krishnan et al., 2003

655 Crescioli et al., 2000; Crescioli et al., 2003; Adorini et al., 2006

656 Adorini et al., 2006

657 Crescioli et al., 2000; Crescioli et al., 2003; Adorini et al., 2006

#### 5.1.2.4. Daten aus Tierversuchen

Üblicherweise erfolgt hier die xenogene Transplantation von tumorösen Prostatazellen oder soliden Tumoren humanen Ursprungs auf immundefiziente Mäuse<sup>658</sup>, doch auch die Dunning-Ratte (ein Versuchsmodell, in dem Ratten MAT LyLu Zellen injiziert werden, die Prostatakarzinome entstehen lassen) und das TRAMP-Maus-Modell ('transgenic adenocarcinoma of mouse prostate') sind gebräuchlich. Die in Folge hoher Calcitrioldosen auftretende Hypercalcämie sucht man durch die Anwendung wenig calcämischer VD-Analoga zu umgehen<sup>659</sup>.

Sowohl bei Mäusen<sup>660</sup> als auch bei Ratten<sup>661</sup> zeigten sich VD-Analoga (z.B. KH 1060, EB 1039, QW-1624F<sub>2</sub>-2 und RO 26-9114) in der Lage, das Wachstum und die Metastasierung von Prostatakarzinomen effektiv zu unterbinden, ohne deutliche Hypercalcämie oder Gewichtsreduktion zu verursachen. Zusätzlich zu ihren geringeren Nebenwirkungen zeigten sie sich Calcitriol auch in ihrer Wirksamkeit gegen das Wachstum und die Metastasierung oft überlegen: Calcitriol büßte nach anfänglicher Wachstumshemmung im Versuchsverlauf oft an Effizienz ein, weswegen am Versuchsende kaum noch Unterschied zur Tumorgroße bei Kontrolltieren festzustellen war<sup>662</sup>. Die Bildung des VD-VDR/RXR-Komplexes und seine Translokation in den Zellkern bleiben im Lauf der Insensitivitätsentwicklung unverändert, doch kann der Wirkungsabfall zumindest teilweise auf die verringerte Transkriptionsaktivität des VD-VDR/RXR-Komplexes im Genom zurückgeführt werden<sup>663</sup>.

#### 5.1.2.5. Daten aus der Humanmedizin

##### Studien

Generell ist die Umwandlung eines latenten Prostatakarzinomes in einen klinisch apparenten Tumor auch von Umwelteinflüssen abhängig - ein Problem, mit dem man sich in vielen Arbeiten beschäftigt hat. Neben den Ernährungsgewohnheiten<sup>664</sup> (z.B. hemmt die reichliche Aufnahme von Ca<sup>2+</sup> die Tumorentstehung, wohl weil Ca<sup>2+</sup> die Wirkungen von VD unterstützt) spielen hier auch andere Faktoren eine Rolle.

- 
- 658 Überblick geben Feldman et al., 1995; Miller, 1998; Kontey & Getzenberg, 2002; Chen & Holick, 2003; Krishnan et al., 'Inhibition of prostate cancer growth...', 2003; Krishnan et al., 'The role of vitamin D...', 2003; Beer & Myrthue, 2004; Stewart & Weigel, 2004; Trump et al., 2004; Krishnan et al., 2005.
- 659 Überblick geben Skowronski et al., 1993; Feldman et al., 1995; Miller, 1998; Kontey & Getzenberg, 2002; Chen & Holick, 2003; Krishnan et al., 'Inhibition of prostate cancer growth...', 2003; Krishnan et al., 'The role of vitamin D...', 2003.
- 660 Polek et al., 2001; Vegesna et al., 2003; Alagbala et al., '1 $\alpha$ ,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>...', 2006
- 661 Getzenberg et al., 1997; Lokeshwar et al., 1999
- 662 Vegesna et al., 2003
- 663 Alagbala et al., 'Molecular mechanisms...', 2006
- 664 Chan et al., 2000; Sonn et al., 2005

Etliche epidemiologische Studien<sup>665</sup> zeigen eine negative Korrelation zwischen der Sterblichkeitsrate an Prostatakarzinomen und der UV-Licht Exposition<sup>666</sup> (bzw. vergleichbarer Parameter wie der Hautfarbe in Kombination mit der durchschnittlichen Sonneneinstrahlung am Wohnort).

Die Ergebnisse einer Arbeit zeigen sogar, dass ein niedriger Serumspiegel von 25(OH)D<sub>3</sub> einen der größten Risikofaktoren für die Entstehung dieser Tumorart darstellt<sup>667</sup>. Zusätzlich zeichnet sich neuerdings auch eine Bedeutung verschiedener VDR-Polymorphismen für das Risiko der Entstehung und des Fortschreitens von Prostatatumoren ab<sup>668</sup>.

### Klinische Versuche

Eine Pilotstudie, an der sieben Patienten mit einem Prostatakarzinom-Rezidiv teilnahmen, beobachtete bei oraler Aufnahme von 0,5 bis 2,5 µg Calcitriol pro Tag, dass die Rate des Prostata-spezifischen Antigens (PSA) bei sechs von sieben Teilnehmern signifikant sank<sup>669</sup>.

Ein weiterer Einzeltherapieversuch im Rahmen einer klinischen Studie der Phasen I und II prüfte die Wirksamkeit von Paricalcitol an Patienten mit androgen-unabhängigen, fortgeschrittenen Prostatatumoren<sup>670</sup>. Bei guter Verträglichkeit ließ sich kein zuverlässiger Effekt auf den PSA-Spiegel feststellen; der PTH-Spiegel aber sank in Reaktion auf Paricalcitol signifikant. Die Bedeutung von Paricalcitol für die Reduktion von Skelettschäden bei Prostatakarzinomen muß noch weiter untersucht werden.

Auf der Basis anderer Versuche, die sich mit einer Kombination von Calcitriol und anderen Chemotherapeutika beschäftigten, fand eine klinische Studie<sup>671</sup> mit 37 Patienten statt, die an androgen-unabhängigen Prostatakarzinomen litten. Hier wurde Docetaxel mit dem D-Hormon (0,5 µg/kg oral) an einem Tag pro Woche sechs Wochen lang kombiniert, die Teilnehmer erhielten eine Calcium-reduzierte Diät (400-500 mg Ca<sup>2+</sup>/Tag) und mußten vermehrt Wasser aufnehmen. Die Kombination beider Mittel (mit hochdosierter und intermittierender Anwendung von Calcitriol) war gut verträglich und der alleinigen Anwendung von Docetaxel überlegen: sie erreichte bei 30 von 37 Teilnehmern eine signifikante Verringerung von PSA. In einem ähnlichen Versuch zeigte sich die intermittierende Anwendung von hochdosiertem Calcitriol in Kombination mit anderen

---

665 Nahezu 100 verschiedene Studien über Verbindungen zwischen VD und Prostatakarzinomen sind bei Schwartz, 2005 zusammengefasst. Auch Garland et al., 2006 beschreiben etliche Studien.

666 Schwartz & Hulka, 1990; Hanchette & Schwartz, 1992

667 Ahonen et al., 'Prostate cancer...', 2000

668 Xu et al., 2003; Eine Meta-Analyse einiger der dazu durchgeführten Studien findet sich bei Ntais et al., 2003.

669 Gross et al., 1998

670 Schwartz et al., 2006

671 Beer et al., 'Weekly high-dose calcitriol...', 2003



Chemotherapeutika ebenfalls wirksam bei der Behandlung fortgeschrittener Prostatakarzinome<sup>672</sup>. Dies demonstriert den Nutzen einer Kombinationstherapie mit nicht-calcämischen VD-Analoga bei Prostatakarzinomen, da Calcitriol die Wirksamkeit vieler cytotoxischer Mittel gegen Tumore potenziert<sup>673</sup>. Bei intermittierender Gabe hoher Calcitrioldosen blieben bisher auch die üblichen Nebenwirkungen aus, so dass sie als relativ sicher und wirksam betrachtet wird<sup>674</sup>.

Eine Arbeitsgruppe um Trump<sup>675</sup> vollendete 2004 eine klinische Studie der Phase II über die Kombinationstherapie von oral verabreichtem Calcitriol und Dexamethason in der Behandlung von androgen-unabhängigen Prostatakarzinomen. Auch hier zeigte sich bei 80% der Teilnehmer eine signifikante Verlangsamung im Anstieg der PSA, und bei 34% stabilisierte sich der PSA-Wert sogar oder sank. Die Kombination aus VD-Analoga und nicht-steroidalen Antiphlogistika (NSAID's) wie Dexamethason wirkt vermutlich additiv oder sogar synergistisch<sup>676</sup>, da auch NSAID's alleine gegen Tumore wirken<sup>677</sup>. In einem anderen, vergleichbaren klinischen Versuch der Phase II allerdings war die Kombination aus intermittierend verabreichtem, hochdosiertem Calcitriol und Dexamethason der Wirkung von Dexamethason allein nicht deutlich überlegen. Dennoch wird diese Therapieform insgesamt als sicher und wirksam bewertet<sup>678</sup>.

Ein weiterer Kombinationsversuch, an dem 250 Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom teilnahmen, untersuchte die Wirkung einer gemeinsamen Anwendung von DN-101 (einem hochkonzentrierten Calcitriol-Präparat in Tablettenform) mit Taxotere (einem mitosehemmenden Injektionspräparat mit dem Wirkstoff Docetaxel)<sup>679</sup>. Diese Kombination verlängerte im Vergleich zur Gabe von Docetaxel und einem Placebo das Leben der Patienten signifikant (um durchschnittlich 50%, was acht Monaten entspricht). Auch scheint DN-101 vor den Nebenwirkungen der Chemotherapie zu schützen: schwere Nebenwirkungen traten bei 41% der Teilnehmer auf, die neben Taxotere ein Placebo erhielten; bei begleitender Gabe von DN-101 hingegen war die Rate mit 28% deutlich niedriger. Allerdings lieferte die Kombination von DN-101 und Taxotere gegenüber der alleinigen Anwendung des Mitosehemmers geringfügig höhere PSA-Spiegel, was erneut bestätigt, dass dieser Marker nicht in jedem Fall als zuverlässiges Prognostikum dienen kann. Die intermittierend-hochdosierte Gabe von Calcitriol ist bei der Anwendung gegen Tumore

672 Beer et al., 'Intermittent chemotherapy...', 2003

673 Bernardi et al., 2001

674 Beer & Myrthue, 2004; Trump et al., 2004

675 Trump et al., 2004

676 Moreno et al., 2005

677 Hussain et al., 2003; Lin & Nelson, 2003

678 Trump et al., 2006

679 Beer, 2005

üblich und führte zu keinen nennenswerten spezifischen Nebenwirkungen.

Im April 2006 hat ASCENT-2 (eine sich anschließende klinische Studie der Phase III mit ca. 900 Teilnehmern) begonnen, der eine Zulassung von DN-101 zur Kombinationstherapie mit Taxotere bei Prostatakarzinomen folgen soll<sup>680</sup>.

### 5.1.3. Perspektiven

Die Untersuchungen auf dem Gebiet der Effekte von VD im Einsatz gegen Prostatakarzinome sind schon weit fortgeschritten und erstrecken sich z.T. bis in die klinische Anwendung. Die zuverlässigen und vielversprechenden Ergebnisse lassen erwarten, dass 25 (OH)D<sub>3</sub> oder Calcitriol (z.B. in Form von DN-101, s.o.) schon bald Eingang in die Standardkombinationstherapien dieser Tumore finden. Der prophylaktische Wert eines hohen Serumspiegels von VD ist unbestritten, weswegen eine Kontrolle und ggf. Korrektur dieses Parameters bei Männern mit höherem Risiko eines Prostatakarzinoms sinnvoll wäre.

Auf dem Gebiet der VD-Analoga sind aus der Arbeit an Tiermodellen beachtliche Effekte bei der Therapie von Prostatakarzinomen bekannt; die getesteten Substanzen zeigen sich im Vergleich zu Calcitriol wirksamer und riefen keine nennenswerten Nebenwirkungen hervor<sup>681</sup>. Da hier aber Daten aus klinischen Versuchen fehlen, wird wohl einige Zeit vergehen, bis auch VD-Analoga hier Eingang in den alltäglichen Gebrauch in Kombinationstherapien finden. Die vorliegenden Arbeiten lassen dies aber mittelfristig erwarten.

Aufgrund der guten Ergebnisse im Einsatz gegen BPH und chronische Prostatitis scheint es auch auf diesem Gebiet empfehlenswert, Calcitriol und seine Analoga weiter auf ihre Wirksamkeit und Verträglichkeit zu testen und ihre klinische Verwendung anzustreben.

---

680      Pressemitteilung von Novacea, Inc., der Herstellerfirma von DN-101  
681      Lokeshwar et al., 1999; Vegesna et al., 2003

## 5.2. Mamma

### 5.2.1. Grundlagen

Brustkrebs ist die häufigste Tumorform und die zweithäufigste Todesursache bei tumorkranken Frauen in den USA<sup>682</sup>. Er tritt v.a. zwischen dem 45. und dem 70. Lebensjahr auf und zeigt sich **klinisch** meist als schmerzloser, derber und höckeriger Knoten, der oft mit der Haut verwachsen und evtl. mit einem lokalen Ödem verbunden ist. Diesem Erstbefund eines fortgeschrittenen Tumors gehen auffällige Tastbefunde voraus, die im Rahmen einer Krebsvorsorgeuntersuchung gestellt werden können. Die Metastasierung erfolgt lymphogen in die regionären Lymphknoten (Lnn. Axillares et Retrosternales) oder als Fernmetastase hämatogen in Wirbelsäule, Becken, Leber, Lunge, Pleura und Ovarien. Histologisch ist eine Unterscheidung in invasive und nicht-invasive Geschwulste möglich. Die **Diagnose** wird üblicherweise durch Inspektion, Palpation, Ultraschall, Mammographie und MRT gestellt, worauf eine standardisierte Stadieneinteilung erfolgt.

Die **Therapie** erfolgt bei lokalen und kleineren Tumoren durch chirurgische Resektion des Tumors und der zugehörigen Lymphknoten; bei größeren Geschwulsten wird allerdings eine Mastektomie vorgenommen. Die chirurgischen Maßnahmen begleitend verabreicht man systemische Zytostatika und - beim Vorhandensein von spezifischen Hormonrezeptoren auf den Tumorzellen – endocrin wirksame Mittel (Antiöstrogene wie Tamoxifen oder Progestagene). Zusätzlich ist eine Strahlentherapie sinnvoll.

Die **Prognose** ist aufgrund der frühen lymphogenen und hämatogenen Metastasierung generell mäßig: ca 50% der primär behandelten Frauen erleiden ein Rezidiv, und von diesen sterben ca. 70% in den folgenden drei Jahren. Wegen der in dieser Zeit häufigen Lokalrezidive und Fernmetastasen sollen in diesem Zeitraum postoperativ vierteljährliche Kontrolluntersuchungen erfolgen.

## 5.2.2. Die Rolle von Vitamin D

### 5.2.2.1. Entwicklung der Brustdrüsen

Die Entwicklung der Brustdrüsen erfolgt in der Pubertät aus Drüsenkospen mit beginnenden Gangsystemen, die in ihrer Anlage schon aus der pränatalen Phase stammen<sup>683</sup>. Die treibende Kraft des Drüsenwachstums mit Verlängerung und Verzweigung des Gangsystems und Bildung von Drüsenalveolen sind die Östrogene, doch sind an dem komplexen Ablauf viele Mechanismen beteiligt.

Eine wichtige Rolle kommt auch Calcitriol zu<sup>684</sup>, das während der Entwicklung der Mamma an der Steuerung der Gangverlängerung, der Morphogenese der Aufzweigungen und der Sensitivität manchen Hormonen gegenüber beteiligt ist. Seine wesentliche Funktion liegt hier in der negativen Wachstumskontrolle und Förderung der Differenzierung, was v.a. an Mäusen erforscht wurde<sup>685</sup>. Die Expression von VDR erfolgt in allen wesentlichen Zelltypen der Brustdrüse, aber nicht überall und immer in gleichem Maße: während der Pubertät bilden die stark proliferierenden Kappenzellen wenig VDR, die hochdifferenzierten basalen und luminalen Epithelzellen des Gangsystems hingegen exprimieren viel VDR. Auch in den anderen Phasen des schnellen Gewebeumbaus der Brustdrüse (Schwangerschaft, Laktation und darauf folgende Involution) wird vermehrt VDR gebildet, was auf die Rolle von Calcitriol als ein Proliferation, Apoptose und Differenzierung steuerndes Hormon hinweist.

Die Bedeutung von VD und VDR in der Kontrolle der Brustdrüsenentwicklung zeigt sich auch bei VDR -/- Mäusen: diese entwickeln schwerere, schneller wachsende und schneller Verzweigungen anlegende Mammae. Sie reagieren auf Progesteron und Östrogen mit stärkerem Brustwachstum als WT-Mäuse<sup>686</sup>. Auch zeigen Organkulturen von WT-Mäusen in Reaktion auf die Inkubation mit Calcitriol eine Inhibition der Verzweigung, die bei VDR -/- Kulturen ausbleibt. VDR -/- Mäuse zeichnen sich in der Schwangerschaft durch schnelleres Wachstum der Mammae und nach der Laktation durch deren verlangsamte Involution aus<sup>687</sup>.

---

683 Einen Überblick über dieses umfangreich Thema geben Narvaez et al., 2001; Welsh et al., 2002.

684 Welsh, 2006 fasst zusammen.

685 Zinser & Welsh, 'Effect of vitamin D<sub>3</sub> receptor...', 2004

686 Zinser et al., 'Vitamin D<sub>3</sub> receptor ablation...', 2002

687 Zinser & Welsh, 'Accelerated mammary gland...', 2004

### 5.2.2.2. Vitamin D Rezeptor und Vitamin D Metabolismus

Der VDR wird im gesunden Brustdrüsengewebe in basalen und luminalen Epithelzellen, Kappenzellen und Stromazellen exprimiert, wobei man ihn bei differenzierten Zellen in größerer Menge nachweist als bei proliferierenden<sup>688</sup>. Auch in fast allen Zelllinien von Mammakarzinomen, in karzinogen-induzierten Tumoren der Mamma von Ratten und in primären Brustdrüsentumoren wird er exprimiert<sup>689</sup>. Je nach Untersuchung waren 75-95% der untersuchten Zelltypen VDR-positiv<sup>690</sup>. Im Gewebe von Mammakarzinomen findet man sogar noch höhere VDR- und RXR- $\alpha$ -Konzentrationen als im normalen Brustgewebe<sup>691</sup>, und nur wenige, stark metastasierende Tumorzelllinien bilden keine VDR<sup>692</sup>.

Wie die Zellen der Prostata sind auch die Zellen der gesunden und der tumorösen Mamma zum VD-Metabolismus<sup>693</sup> befähigt: sie exprimieren die  $1\alpha$ -OHase und (so wie die meisten VD-Zielgewebe) die 24-OHase<sup>694</sup>. Letztere muß hier als Oncogen gewertet werden, da sie in Tumorzellen amplifiziert vorliegt<sup>695</sup> und eine hohe Aktivität des zugehörigen Enzyms verspricht. So sorgen Tumorzellen der Brustdrüsen für ein an Calcitriol armes lokales Milieu, das ihrem Wachstum Vorschub leistet.

Wie in der Prostata kann Calcitriol auch in der Mamma durch lokale Produktion in hoher Konzentration vorliegen und hat eine autokrine Funktion inne, die es in Abhängigkeit vom Serumspiegel von  $25(\text{OH})\text{D}_3$  ausübt. Dies zeigt sich auch daran, dass die wachstumshemmende Wirkung von Calcitriol auf die transformierten und nicht-transformierten Zellen der Mamma sich erst bei Konzentrationen zeigt, die die im Serum erreichten weit überschreiten;  $25(\text{OH})\text{D}_3$  aber kann in physiologischen Konzentrationen von 35-50 nmol/L diese Wirkung ausüben<sup>696</sup>.

Die  $1\alpha$ -OHase wird in den transformierten und nicht-transformierten Brustdrüsenzellen in verschiedenen Splicing-Varianten gebildet (sog. alternatives Splicing). Das könnte die enzymatische Aktivität des entstehenden Proteins maßgeblich beeinflussen und so den Unterschied in der Enzymaktivität und somit auch Schwankungen im lokalen Calcitriol-Spiegel erklären<sup>697</sup>.

---

688 Zinser et al., 'Vitamin D<sub>3</sub> receptor ablation alters...', 2002

689 Eisman et al., 1979; Friedrich et al., 1998

690 Welsh, 2004

691 Bortman et al., 2002; Friedrich et al., 2002

692 Mehta et al., 2003

693 Eine Zusammenfassung des VD-Metabolismus in Mammazellen findet sich auch bei Welsh, 2004.

694 Friedrich et al., 2000; Friedrich et al., 2003

695 Albertson et al., 2000

696 Welsh, 2004

697 Diesing et al., 2006

### 5.2.2.3. Wirkungen auf zellulärer Ebene<sup>698</sup>

Calcitriol und seine synthetischen Analoga haben *in vitro* die Proliferation von Zellen des Mammakarzinoms verhindert und *in vivo* die Tumorprogression gestoppt<sup>699</sup>. Dabei wirkt Calcitriol sowohl auf den Östrogen-Rezeptor (ER)-positive (MCF-7, T-47D, ZR-75-1 und SKBR-3), als auch auf ER-negative (BT-20, MDA-MB-231, MDA-MB-435 und SUM-159PT) Zelllinien<sup>700</sup>. Lediglich bei VDR-negativen, hochmetastatischen Zelllinien des Mammakarzinoms sind die Wirkungen nicht konstant, was die Bedeutung des VDR in der Effektvermittlung zeigt<sup>701</sup>. Dies beschreiben auch Versuche mit xenotransplantierten Mammatumoren aus VDR -/- Mäusen und solchen aus WT-Mäusen: erstere reagierten deutlich schwächer auf EB1089 als die Tumore aus WT-Mäusen. Hierdurch läßt sich der Wirkschwerpunkt von VD und seinen Analoga auf direkte, VDR-vermittelte Effekte an den Tumorzellen (und nicht auf umgebende Zellen wie Fibroblasten und Endothelzellen) einschränken<sup>702</sup>. Ferner steigern Calcitriol und VD-Analoga die Cytotoxizität anderer Pharmaka wie Doxorubicin, Paclitaxel und Adriamycin *in vitro* und erhöhen auch die Wirksamkeit der Bestrahlung von Tumorzellkulturen<sup>703</sup>.

Obwohl man die genauen Mechanismen der Wachstumshemmung noch nicht kennt, beschreiben die Arbeiten einen langanhaltenden Effekt, der den Wachstumsstopp in der G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> Phase des Zellzyklus einschließt (wohl durch die Blockade einiger dafür nötiger Enzyme<sup>704</sup> und die Induktion anderer, proliferationshemmender Enzyme wie Prohibitin<sup>705</sup>) und sich auf tumoröse Zellen beschränkt, da gesunde Zellen der Mamma keine deutliche Inhibition der Proliferation zeigen<sup>706</sup>. Auch beobachtet man *in vitro*<sup>707</sup> und *in vivo*<sup>708</sup> nur an Tumorzellen eine Apoptoseinduktion<sup>709</sup> (mit Hemmung von östrogen-medierten und anderen Signalen, die durch Wachstumsfaktoren vermittelt werden und das Überleben der Zellen fördern<sup>710</sup>), eine Hemmung der Angiogenese<sup>711</sup> und Induktion von Markern der

- 
- 698 Welsh, 2006 fasst zusammen.
  - 699 Bortman et al., 2002; Pinette et al., 2003
  - 700 Nagpal et al., 2001; Flanagan et al., 2003; Pinette et al., 2003
  - 701 Mehta et al., 2003
  - 702 Valrance et al., 2006
  - 703 Sundaram & Gewirtz, 1999; Sundaram et al., 2000; Wang, Q., et al., 2000; Chaudhry et al., 2001
  - 704 Genaueres über diesen komplexen Mechanismus und seinen genetischen Hintergrund findet sich in den Arbeiten von Liu et al., 1996; Wu et al., 1997; Verlinden et al., 1998; Inoue et al., 1999; Jensen et al., 2001; Flanagan et al., 2003.
  - 705 Peng et al., 2006
  - 706 Mehta et al., 2003
  - 707 James et al., 1996; zu den zugrundeliegenden Mechanismen siehe Byrne et al., 2006
  - 708 Van Weelden et al., 1998
  - 709 Mehta et al., 2003
  - 710 Saunders et al., 1993; Koli & Keski-Oja, '1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> enhances...', 1995; Rozen et al., 1997; Colston et al., 1998; Pan & Simpson, 2001 beschäftigen sich mit den Effekten von Calcitriol, die sich im Bereich der Apoptoseeinleitung zeigen.
  - 711 Mantell et al., 2000

Differenzierung<sup>712</sup>. Ferner zeigt sich *in vitro*<sup>713</sup> und *in vivo*<sup>714</sup> eine Verringerung des invasiven und metastatischen Potentials der Zellen des Mammatumors. Unter dem Einfluß von Carcinogenen zeigen Organkulturen bei Inkubation mit Calcitriol eine deutlich geringere Inzidenz präneoplastischer Läsionen<sup>715</sup>, was das präventive Potential des D-Hormons bei dieser Tumorart zeigt.

Auf der Suche nach einem Screening-Raster, mit dem man die Wirksamkeit von calcitriol-basierten Therapien des Mammakarzinoms überprüfen kann, wurden für die Wirksamkeit von Calcitriol wichtige Unterschiede im Genexpressionsprofil VD-resistenter und VD-sensitiver MCF-7 Zellen untersucht<sup>716</sup>. Das Ergebnis dieser Arbeit liefert einige Gene, deren Expressionsprofil als Anhaltspunkt zur Kontrolle eines möglichen Therapieerfolgs dienen kann.

#### 5.2.2.4. Daten aus Tierversuchen

Zwei Arbeiten<sup>717</sup> beschäftigten sich mit der Wirkung von Calcitriol und seinem Analog EB 1089 auf die Entwicklung von Tumoren aus xenogenen Transplantaten von MCF-7 Zellen an immundefizienten Nacktmäusen. Sie stellten eine Wachstumshemmung und die Induktion der Tumorregression fest, die sich am gleichen Modell auch durch eine Kombination des VD-Analogs CB 1093 mit Paclitaxel oder Cisplatin zeigen ließen<sup>718</sup>. Ebenso verhinderte das Analog EB 1089 bei einer ähnlichen Versuchsanordnung die Metastasierung ins Skelett und verlängerte die Überlebenszeit der Trägartiere<sup>719</sup>. Einen weiteren Beweis für die Rolle von VD und VDR liefern VDR -/- Mäuse, die unter dem carcinogenen Einfluß von 7,12-Dimethylbenzanthrace verschiedene Hauttumore und Mammatumore entwickeln; WT-Mäuse hingegen zeigen nur eine geringe epidermale Hyperplasie<sup>720</sup>. Ein anderer Versuch mit virusinduzierten Tumoren kam zu vergleichbaren Ergebnissen<sup>721</sup>.

Bei Ratten, die mit einem Karzinogen gefüttert wurden, zeigte sich unter oraler Gabe des VD-Analogs 1 $\alpha$ -Hydroxyvitamin D<sub>3</sub> eine signifikant geringere Tumorzinzidenz und -häufigkeit<sup>722</sup>. Wachstumshemmung und Induktion von Regression sind bei diesem Modell auch unter Gabe des Analogs EB 1089<sup>723</sup> beschrieben.

- 
- |     |  |
|-----|--|
| 712 | Colston & Mork Hansen, 2001; Jensen et al., 2001; Mehta & Mehta, 2002; Welsh et al., 2002; Welsh, 2004 |
| 713 | Hansen et al., 1994  |
| 714 | El Abdaimi et al., 2000  |
| 715 | Mehta et al., 1997   |
| 716 | Townsend et al., 2006  |
| 717 | Nolan et al., 1998; van Weelden et al., 1998;  |
| 718 | Koshizuka et al., 1998;  |
| 719 | El Abdaimi et al., 2000  |
| 720 | Zinser et al., 'Vitamin D <sub>3</sub> receptor ablation sensitizes...', 2002                          |
| 721 | Zinser & Welsh in press  |
| 722 | Iino et al., 1992; Mehta et al., 2000; Mehta et al., 2003  |
| 723 | Colston et al., 2002   |

Ein anderes Analog (Ro24-5531) zeigte neben den eben beschriebenen Ergebnissen in einem zusätzlichen Test<sup>724</sup> in Verbindung mit Tamoxifen die Möglichkeit, dessen Präventionspotenz bei Mammatumoren zu verstärken, was auch bei in vitro-Versuchen schon beschrieben wurde<sup>725</sup>. Auch der Anti-Tumor-Effekt von Cyclophosphamid ließ sich durch lokale Anwendung von Calcitriol bei Mäusen, die mit einem Nagetier-Mammakarzinom inokuliert waren, verstärken<sup>726</sup>. VD-Mangel und calcium-arme Diät hingegen führten in einem Versuch zu einer im Vergleich zu Tieren mit ausreichender Versorgung höheren Tumorzinzidenz<sup>727</sup>. Dies ist ein Beweis für das auch im Bereich der Chemoprävention und Prophylaxe beachtliche Potential von Calcitriol und seinen Analoga.

### 5.2.2.5. Daten aus der Humanmedizin

#### Studien

Epidemiologische und Case-control Studien<sup>728</sup> beschreiben einen inversen Zusammenhang zwischen der aufgenommenen Sonneneinstrahlung und der Häufigkeit von Brustkarzinomen. Dazu passend ist ein erniedrigter Calcitriol-Spiegel positiv mit dem Auftreten von Mammakarzinomen bei weißen Frauen<sup>729</sup> und dem Fortschreiten der Erkrankung<sup>730</sup> korreliert. Die Bedeutung dieser wichtigen Parameter (Serumspiegel von VD und - damit assoziiert - Hautfarbe, Sonneneinstrahlung und Wohnort) für Mammatumoren zeigt sich auch im Hinblick auf die Letalität der Erkrankung<sup>731</sup>. Diese steht in einer sehr umfangreichen Studie (200.000 Patienten im Lauf von 20 Beobachtungsjahren) in signifikant-negativer Verbindung zu der Versorgung mit VD, wobei der Zusammenhang sich im Frühstadium des Tumors am deutlichsten darstellt<sup>732</sup>. Die Aufnahme von VD aus Nahrungsmitteln und Supplementen ist (wie auch die Calciumaufnahme) deutlich mit der prämenopausalen, nicht aber mit der postmenopausalen Entstehung eines Mammakarzinoms verbunden<sup>733</sup>. Auch die Zufuhr der Vitamine A, C, E und Folsäure sind für die Tumorprävention von Bedeutung<sup>734</sup>.

Eine weitere Untersuchung stellte bei Patienten mit fortgeschrittenem Brustdrüsenkrebs und Knochenmetastasen einen geringeren Calcitriol-Serumspiegel als bei Patienten in früheren

- 
- 724 Anzano et al., 1994  
725 Nolan et al., 1998  
726 Chen, G., et al., 1998  
727 Jacobson et al., 1989  
728 Freedman et al., 2002; Grant, 2002; Garland et al., 2006  
729 Janowsky et al., 1999  
730 Mawer et al., 1997  
731 Garland et al., 1990; John et al., 1999  
732 Mohr et al., 2006  
733 Knekt et al., 1996; Shin et al., 2002  
734 Zhang, S.M., 2004 bietet einen Überblick über die Bedeutung der einzelnen Vitamine.



Tumorstadien fest<sup>735</sup>. Allerdings befinden sich Frauen mit einer fortgeschrittenen Tumorerkrankung wohl in einem schlechteren Allgemeinzustand und verbringen deshalb weniger Zeit im Freien, wodurch ihre VD-Synthese eingeschränkt ist.

### Klinische Versuche

Bisher gibt es nur sehr spärliche Daten über klinische Anwendungen von VD und seinen Analoga in der Therapie von Mammakarzinomen. Auf die lokale Applikation von Calcipotriol reagierten fortgeschrittene Mammakarzinome mit Hautmetastasen nur in wenigen Fällen<sup>736</sup>, doch ist Calcipotriol nicht auf die Erzeugung systemischer Wirkungen ausgelegt, da es schnell verstoffwechselt wird<sup>737</sup>. Auch können topische Therapien nicht auf das metastatische Geschehen der Tumore wirken, und gerade Mammakarzinome scheinen durch die ihnen mögliche Metabolisierung von VD zu Calcitriol eher für die Verwendung von 25(OH)D<sub>3</sub> oder einem im Stoffwechsel entsprechenden Analog geeignet.

Bei einem klinischen Versuch der Phase I mit Patienten, die an fortgeschrittenen Mamma- und colorectalen Carcinomen litten, zeigte sich nach der Anwendung des Analogs EB 1089 in einigen Fällen eine Stabilisierung im Krankheitsverlauf<sup>738</sup>. Die systemische Applikation scheint also tatsächlich effektiver zu sein als die lokale.

Auf dem Gebiet der klinischen Tests wurden allerdings bisher noch sehr wenige Arbeiten durchgeführt, weswegen die vorhandenen Daten bei weitem keine ausreichende Grundlage für zuverlässige Aussagen bilden.

---

735 Mawer et al., 1997

736 Bower et al., 1991

737 Anmerkungen über die Charakteristika von Calcipotriol und seine Anwendbarkeit finden sich im Kapitel über Psoriasis.

738 Gulliford et al., 1998

### 5.2.3. Perspektiven

Vergleichbar mit dem oben bei Prostatakarzinomen Genannten könnte auch bei der Behandlung des Mammakarzinoms die Kombination üblicher Therapieformen mit Calcitriol oder einem VD-Analog die Behandlung optimieren. VDR-Agonisten verstärken *in vitro*<sup>739</sup> und im Tierversuch<sup>740</sup> die cytotoxischen Effekte anderer Medikamente, die gegen das Mammakarzinom eingesetzt werden. Auch epidemiologische Studien geben deutliche Hinweise auf eine Rolle von VD in diesem Tumorgeschehen, doch ist die Arbeit auf dem Gebiet der Prostatakarzinome erheblich weiter fortgeschritten als bei den Mammakarzinomen, wo weniger Literatur vorliegt und weitere Untersuchungen dringend nötig sind. In der Prävention von Mammakarzinomen hat der Serumspiegel von 25(OH)D<sub>3</sub> die gleiche wesentliche Bedeutung wie bei Prostatakarzinomen, da gleiche enzymatische Grundlagen und ähnliche Wirkungen vorliegen. Bei Risikopatienten sollte deshalb immer auf einen ausreichenden 25(OH)D<sub>3</sub>-Spiegel geachtet werden und gegebenenfalls eine Substitution erfolgen.

---

739 Sundaram & Gewirtz, 1999; Sundaram et al., 2000; Wang, Q., et al., 2000; Chaudhry et al., 2001  
740 Koshizuka et al., 1998

## 5.3. Colorectales Karzinom

### 5.3.1. Grundlagen

Tumore des Colon gehören in der westlichen Welt zu den häufigsten Tumorarten (in der BRD dritthäufigstes Karzinom) und sind z.B. in den USA die zweithäufigste Todesursache unter der Tumorerkrankungen. Bei Frauen ist die Inzidenz höher als bei Männern, wobei sich sein Auftreten zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr häuft; bei hereditärer Genese (z.B. Lynch-Syndrom oder familiäre adenomatöse Polypose) tritt es aber auch deutlich früher auf. Ein weiterer Aspekt in der **Ätiologie** ist die ballaststoffarme und fettreiche Ernährung in den Industrieländern, die das Auftreten des colorectalen Karzinoms begünstigt und (wie bei Colitis ulcerosa und Strahlencolitis) zu einer Häufung der Erkrankung führt. Die Lokalisationswahrscheinlichkeit nimmt vom Caecum zum Rectum hin stetig zu, in 5% der Fälle liegen Mehrfachkarzinome vor.

Die überwiegende Mehrheit der Karzinome entwickelt sich aus Adenomen, die in Form von Colon-Polypen vorliegen (genetisch bedingte Häufung bei der familiären adenomatösen Polypose) und sich durch Wechsel der Dignität zu malignen Tumoren entwickeln<sup>741</sup>. Daher wird das Colon rektoskopisch auf die Präsenz von Polypen kontrolliert und die an sich ungefährlichen adenomatösen Polypen nach Entdeckung entfernt. Nach dem Eingriff erfolgen neben einer u.U. nötigen Umstellung der Ernährung regelmäßige Kontrollen, um Rezidive frühzeitig erkennen zu können.

**Klinisch** zeigen sich bei den colorectalen Karzinomen sichtbares oder okkultes Blut im Stuhl, Flatulenz, Darmkrämpfe, Anämie, Gewichtsverlust, Wechsel zwischen Diarrhoe und Obstipation, sowie veränderte Stuhlgewohnheiten. Die **Diagnose** erfolgt durch digitale rektale Palpation mit Untersuchung auf okkultes Blut, durch Rekto- und Coloskopie, Endosonographie, Röntgen unter Kontrastmitteleinlauf und CT. Zur sicheren Diagnose ist eine Biopsie nötig. Hyperproliferation der Mucosazellen des Colons und veränderte Morphologie der Schleimhautkrypten in den alterierten Foci werden als typisch für das Colonkarzinom angesehen. Es metastasiert relativ spät lymphogen in die mesenterialen Lymphknoten oder hämatogen, wobei dann primär die Leber und sekundär die Lunge befallen werden. Nach der Diagnosestellung kann die Klassifizierung des Tumors nach Dukes (speziell für das colorectale Karzinom entwickelte Beurteilung mit Bestimmung der Infiltrationstiefe und des Metastasierungsgrades) oder nach der TNM-Klassifizierung (allgemeine Tumorklassifikation) erfolgen.

Die **Therapie** erfolgt abhängig von Lokalisation und Klassifikationsbefund (wenn möglich) chirurgisch durch Entfernen der betroffenen Darmabschnitte (Hemikolektomie) nach verschiedenen Techniken. Bei einem rektalen Karzinom erfolgt u.U. eine prä- und postoperative Bestrahlung, bei weitreichenderer Infiltration und Metastasierung ist die unterstützende Chemotherapie obligat.

Auch die **Prognose** ist vom Grad der Infiltration und Metastasierung abhängig; während sie bei kleinen, lokal begrenzten Tumoren sehr günstig ist (85-100% fünf-Jahre-Überlebensrate), muß sie im Fall von Fernmetastasen (fünf-Jahre-Überlebensrate unter 6%) sehr vorsichtig gestellt werden.

## 5.3.2. Die Rolle von Vitamin D

### 5.3.2.1. Vitamin D Rezeptor und Vitamin D Metabolismus

Die Bedeutung von VD für Zellen dieser Tumorart zeigt sich schon daran, dass das VDR-Protein in der tumorös entarteten Mucosa des Colon in deutlich größerer Menge vorliegt als im gesunden Colon<sup>742</sup>. Lediglich wenige Zelllinien (z.B. HCT116) exprimieren VDR nur in geringen Mengen<sup>743</sup>.

Gesunde und entartete Mucosazellen können Calcitriol aus 25(OH)D<sub>3</sub> synthetisieren<sup>744</sup> und es abbauen<sup>745</sup>, sind also 1 $\alpha$ -Hydroxylase- und 24-Hydroxylase-positiv. Die 24-OHase wird in schwach differenzierten Colon-Zellen überexprimiert und ist dabei in ihrer Transkription (wie bei der Proliferation des Tumorendothels beschrieben) durch epigenetische Methylierung der DNA reguliert<sup>746</sup>. Die Überexpression mag aber zumindest teilweise auch in Reaktion auf die mit zunehmender Malignität häufig gesteigerte Expression der 1 $\alpha$ -OHase erfolgen<sup>747</sup>.

In einem Versuch an Mäusen führte die mangelhafte Aufnahme von Calcium zu einer deutlichen Aktivierung des katabolen VD-Stoffwechselwegs. Verstärkte man daraufhin die Aufnahme von Calcium wieder, verringerte das die Aktivität der 24-OHase, aber nur durch zusätzliche Zugabe von Folsäure ließ sich die Expression des Enzyms wieder vollständig normalisieren<sup>748</sup>.

---

742 Vandewalle et al., 1994

743 Murillo et al., 2006

744 Kallay et al., 2001; Murillo et al., 2006

745 Cross et al., 'Nutrients regulate...', 2006

746 Cross et al., 'Immune regulation...', 2006; Khorchide et al., 2006; siehe auch Kap. 4.1.2.1.

747 Cross et al., 'Immune regulation...', 2006

748 Cross et al., 'Nutrients regulate...', 2006

Der VD-Stoffwechsel der Mucosazellen des Colon steht also unter der Kontrolle der aufgenommenen Nahrungsbestandteile, wobei neben den gerade genannten Bestandteilen auch Soja und das Phytoöstrogen Genistein den VD-Katabolismus wieder verringern können. Die Expression des VDR und der  $1\alpha$ -OHase stehen in gesunden und entarteten Mucosazellen unter dem Einfluß ihrer VD-Versorgung: Calcitriol und  $25(\text{OH})\text{D}_3$  führen in Tumorzelllinien mit deutlicher VDR-Expression zur Steigerung derselben, und die Wirksamkeit von  $25(\text{OH})\text{D}_3$  geht mit einer vermehrten Bildung der  $1\alpha$ -OHase einher<sup>749</sup>.

Das Vorhandensein der Enzyme sowohl für den anabolen als auch für den katabolen VD-Stoffwechsel lässt wie bei vielen besprochenen Gewebearten (a.a.O.) auf eine autokrine (und evtl. paracrine) Rolle von Calcitriol schließen.

### 5.3.2.2. Wirkungen auf zellulärer Ebene

Calcitriol,  $25(\text{OH})\text{D}_3$  und VD-Analoga verhindern in vitro die Proliferation von normalen, prä-tumorösen und tumorösen Mucosazellen des Colon, fördern bei den Karzinomzellen die Differenzierung und Apoptose und steigern das Ausmaß der Zell-zu-Zell-Kontakte durch die Beeinflussung vieler Vorgänge des Zellstoffwechsels<sup>750</sup>. Als Ergebnis dieser Effekte verliert das Gewebe seinen neoplastischen Phänotyp und redifferenziert sich zu einem normalen mucosaartigen Aussehen. Obwohl die molekularen Zusammenhänge, die diesem Prozess zugrunde liegenden, noch nicht vollständig geklärt sind, gewinnt man zunehmenden Einblick in die intrazellulären Abläufe.

Die Proliferationshemmung erfolgt u.a. durch Unterbrechung des Zellzyklusses in der G1-Phase (wobei die reduzierte Expression von Cyclin D1 eine Schlüsselstellung einnimmt<sup>751</sup> und auch eine VDR-assoziierte Phosphatase als bedeutsam identifiziert ist<sup>752</sup>). Die Induktion der Apoptose und die Förderung der Zelldifferenzierung (die bei vielen Tumorzelllinien durch Bestimmung des Differenzierungsmarkers 'Alkalische Phosphatase' beurteilt wurde) hängen zeitlich zusammen, weil stets die Apoptose der Differenzierung folgt und von einem Anstieg proapoptotischen Proteins begleitet wird<sup>753</sup>. Auch in vivo zeigte sich bei einer Versuchsreihe mit 822 Testpersonen ein positiver Zusammenhang zwischen dem  $25(\text{OH})\text{D}_3$ -Serumspiegel und der Apoptoserate in der Mucosa des Colon<sup>754</sup>. Die gesteigerte Zelladhäsion äußert sich in der vermehrten Expression verschiedener Zelladhäsionsproteine<sup>755</sup> wie z.B. E-

749 Murillo et al., 2006

750 Evans et al., 1999; Diaz et al., 2000; Palmer et al., 2001; Bettoun et al., 2002; Palmer et al., 2003

751 Hofer et al., 1999

752 Genaue Beschreibung der Reaktionskaskade bei Bettoun et al., 2002.

753 Diaz et al., 2000; Gaschott et al., 2002

754 Miller, E.A., et al., 2005

755 Palmer et al., 2001

Cadherin und Vinculin.

Noch viele weitere Veränderungen im Profil der exprimierten Proteine und dem Ort ihres Nachweises zeigen sich im Rahmen des Differenzierungsvorganges von Tumorzelllinien, und auch die daraus folgenden intrazellulären Interaktionen sind teilweise verstanden<sup>756</sup>. Insgesamt scheint auf molekularer Ebene die Inhibition der Signalübertragung durch  $\beta$ -Catenin-TCF-4 ('transcription factor'-4) von zentraler Bedeutung zu sein<sup>757</sup>. In Colonkarzinomen akkumuliert  $\beta$ -Catenin aufgrund von Genmutation oder Deregulation des Wnt- $\beta$ -Catenin-Signalübertragungswegs meist im Cytoplasma und wird dann wieder in den Zellkern verbracht. Dort aktiviert es als Cofaktor die Transkription von Genen, die mit der Proliferation und Invasivität assoziiert sind, und hemmt Gene der epithelialen Differenzierungsmarker. Unter Calcitrioleinfluß wird  $\beta$ -Catenin (und auch p120- und  $\alpha$ -Catenin) aus dem Zellkern (abhängig von mindestens zwei Mechanismen) an die Membran zurücktransportiert<sup>758</sup>. Der Transkriptionsfaktor Snail1 ist ein wichtiger Antagonist der Wirkungen von Calcitriol und fördert stattdessen die von  $\beta$ -Catenin-TCF-4 vermittelten Effekte. Diese Wirkungen von Snail1 können durch vermehrte VDR-Expression umgangen werden<sup>759</sup>.

Neben der direkten differenzierungsfördernden Wirkung steigert Calcitriol in vitro an colorectalen Tumorzelllinien auch die gleichgerichteten Fähigkeiten anderer Stoffe wie Butyrat und Tributyrin<sup>760</sup>. Im Rahmen dieser Versuche<sup>761</sup> zeigte sich, dass auch Butyrat die Zelldifferenzierung durch VDR-vermittelte Reaktionen induziert: die Zugabe eines VDR-Antagonisten (ZK 191732) hemmte die Wirkung von Butyrat.

### 5.3.2.3. Daten aus Tierversuchen

VDR +/- heterozygote und VDR -/- Mäuse zeigen eine verstärkte Proliferation der Zellen des Colon descendens, was mit einer erhöhten Aktivität des PCNA und gesteigerter Bildung von Cyclin D1 einhergeht<sup>762</sup>. Dies stimmt mit der oben erwähnten, unter in vitro-Bedingungen durchgeführten Beobachtung überein, dass VD-Analoga die Bildung von Cyclin D1 hemmen und so die Proliferation verhindern<sup>763</sup>.

Hierzu passend lässt sich das Tumorstadium bei xenogener Transplantation solider Tumore

---

756 Ausführliche Beschreibungen bei Palmer et al., 2001; Palmer et al., 2003.

757 Nagpal et al., 2005

758 Ordóñez-Morán et al., 2006

759 Mit einigen Aspekten der durch VD veränderten Signalübertragung und ihren Folgen beschäftigen sich Larriba et al., 2006.

760 Zhao & Feldman, 1993; Gaschott et al., 2001

761 Gaschott et al., 2001

762 Kallay et al., 2001

763 Hofer et al., 1999

humanen Ursprungs auf Mäuse<sup>764</sup> und die Entstehung der Karzinome bei der *Apc<sup>min</sup>* Maus (die aufgrund genetischer Mutationen spontan Tumore mit dieser Lokalisation entwickelt)<sup>765</sup> durch Calcitriol und VD-Analoga deutlich verringern<sup>766</sup>. Ein vergleichbares Ergebnis erzielte man im Rahmen der chemischen (durch Azoxymethan verursachten) Induktion von Colonkarzinomen bei Ratten<sup>767</sup>. Wie zu erwarten, führten die angewandten hohen Dosen von Calcitriol zu toxischen Nebenwirkungen wie Gewichtsverlust und Calcämie, die aber bei den nicht-calcämischen Analoga bei mindestens vergleichbarem Therapieerfolg ausblieben. Auch Gemini-Analoga wurden erfolgreich an einem Mausmodell von Colonkarzinomen getestet<sup>768</sup>. Hyperproliferation der Mucosazellen des Colons und fokal veränderte Morphologie der Schleimhautkrypten werden *in vivo* als Biomarker des Colonkarzinoms angesehen. Azoxymethan steigert die Proliferation der Mucosazellen in den veränderten Kryptenbereichen, was mit einem fünffachen Anstieg des Cyclin D1-Wertes und einem 50%-igen Abfall des Proteines E-Cadherin (das als Maß für die Intensität der Zell-zu-Zell Kontakte gilt) einhergeht. Das fluoridierte VD-Analog F<sub>6</sub>D<sub>3</sub> verhindert bei den Versuchstieren die durch Azoxymethan hervorgerufene Hyperproliferation der Mucosazellen, die fokale Entwicklung veränderter Kryptenbereiche und die Tumorlast. Diese Erfolge gehen mit einer Normalisierung des Cyclin D1- und des E-Cadherin-Wertes einher<sup>769</sup>.

Die beschriebenen Versuche zeigen bei Bevölkerungsgruppen mit einem hohem Risiko für diese Erkrankung deutlich den möglichen Wert von VD oder seinen Analoga in der Chemoprophylaxe gegen colorectale Tumore.

#### 5.3.2.4. Daten aus der Humanmedizin

##### Studien

Zahlreiche epidemiologischen Studien zum Thema Colocarzinom wurden in den verschiedensten Teilen der Welt durchgeführt<sup>770</sup>. Sie beschreiben eine negative Korrelation zwischen der vermehrten Aufnahme von Calcium, VD und Milch, der häufigeren Sonnenlichtexposition, der höheren Sonneneinstrahlung abhängig von der Jahreszeit, und dem Serumspiegel von 25(OH)D<sub>3</sub> einerseits und der Inzidenz von, bzw. Todesrate bei

764 Eisman et al., 1987

765 Huerta et al., 2002

766 Spina et al., 2005

767 Belleli et al., 1992; Wali et al., 1995; Wali et al., 2002

768 Holick et al., 2006

769 Wali et al., 2002

770 Die erste themenbezogene Studie stammt von Garland & Garland, 1980. Weiterer Überblick bei Vandewalle et al., 1994; Kallay et al., 2001. Garland et al., 2006; Giovannucci, 2006; Gorham et al., 'Do ultraviolet B irradiance...', 2006 liefern neue Zusammenfassungen der vorhandenen Studien.

Colonkrebs andererseits. Eine Arbeitsgruppe um Gorham<sup>771</sup> führte eine Metaanalyse vieler Untersuchungen von 1973-1994 durch und stellte einen klaren Zusammenhang zwischen Hautfarbe (dunkle Haut ist positiv mit der Mortalität von Colon-Karzinomen assoziiert), UVB-Strahlung und VD-Spiegel (negative Korrelation) in verschiedenen Stadien der Erkrankung fest. Die größte Studie über die Zusammenhänge zwischen dem Serumspiegel von 25(OH)D<sub>3</sub> und der Inzidenz von colorectalen Tumoren wurde von Feskanich et al.<sup>772</sup> durchgeführt und zeigt, dass bei dem sinkendem 25(OH)D<sub>3</sub> das Tumorrisiko monoton steigt, und daher eine klare Korrelation zwischen den beiden Parametern besteht.

Mittlerweile ließ sich auch eine Verbindung zwischen manchen Genvarianten des VDR<sup>773</sup> und des Androgen-Rezeptors (AR), der an der Transkriptionsaktivität des VDR-Gens beteiligt ist<sup>774</sup>, herstellen: man untersuchte bisher Bereiche des Startcodons<sup>775</sup>, speziell Fok I<sup>776</sup> und Bsm I<sup>777</sup>, in der Nucleotidsequenz des VDR-Gens. Diesen Zusammenhang ist z.T. auch durch die Funktion des VDR als Sensor für toxische Gallensäuren zu erklären: der VDR hat eine höhere Sensitivität für solche Gallensäuren als die anderen Kernrezeptoren<sup>778</sup>.

All das gibt Anlaß zu der Vermutung, dass VD an der Pathogenese dieser Tumorart beteiligt ist. Interessanterweise konnte allerdings ein groß angelegter, doppelblinder und placebo-kontrollierter Versuch an 36282 postmenopausalen Frauen dies nicht bestätigen<sup>779</sup>. Die täglich über sieben Jahre erfolgte orale Gabe von 1000 mg Calcium und 400 IU Vitamin D<sub>3</sub> konnte das Risiko, an colorectalen Tumoren zu erkranken, nicht signifikant senken.

Eine Ursache hierfür mag in der langen Latenz der Entwicklung dieser Tumorart liegen, für die eine siebenjährige Versuchsdauer nicht ausreichen könnte; diese Vermutung soll durch Nachfolgestudien über die Langzeitwirkung der beschriebenen Intervention geklärt werden. Auch ist zu erwähnen, dass die gewählte VD-Dosis mit 400 IU wohl zu niedrig ist, um wahrnehmbare Antitumor-Wirkungen ermöglichen<sup>780</sup>. Neueren Erkenntnissen zufolge ist eine Gabe von 2000 - 4000 IU VD ungefährlich und führt zu einem deutlichen Anstieg des 25 (OH)D<sub>3</sub>-Serumspiegels, was für die Wirksamkeit der Maßnahme oft erforderlich ist<sup>781</sup>. Überdies schränkt die eng gewählte Gruppe der teilnehmenden Personen (nur postmenopausale Frauen) die Aussagefähigkeit etwas ein.

771 Gorham et al., 'Do ultraviolet B irradiance...', 2006

772 Feskanich et al., 2004

773 Siehe auch Garland et al., 2006.

774 Slattery et al., 2006

775 Wong et al., 2003; Park et al., 2005

776 Slattery et al., 2006

777 Kadiyska et al., 2006

778 Makishima et al., 2002

779 Wactawski-Wende et al., 2006

780 Giovannucci, 2006

781 Vieth, 1999; Vieth, 2004; Vieth et al., 2004; Giovannucci et al., 2006; siehe auch Kap. 8.



Im Gegensatz zu dem o.g. Versuch stellten mehrere prospektive Kohorten- und case-control Studien bei hoher Calciumaufnahme (ab ca. 700 mg/d) einen Schutz vor colorectalen Karzinomen fest<sup>782</sup>; eine meta-Analyse von 24 case-control und Kohorten-Studien sah in den vorliegenden Daten aber wiederum keinen Beweis für die Hypothese, dass eine ausreichende Zufuhr von  $\text{Ca}^{2+}$  das Risiko einer Erkrankung an colorectalen Tumoren verringert<sup>783</sup>.

Die Häufigkeit des Wiederauftretens von colorectalen Adenomen wird in eine erkennbare, wenn auch nicht signifikante, negative Korrelation zum  $25(\text{OH})\text{D}_3$ -Spiegel gestellt<sup>784</sup>.

### Klinische Versuche

Nur wenige klinische Versuche<sup>785</sup> beschäftigten sich mit der Bedeutung von  $\text{Ca}^{2+}$  (und nicht VD) für das Wiederauftreten von colorectalen Adenomen nach ihrer Entfernung. Es zeichnet sich ein Zusammenhang zwischen ausreichender Calciumversorgung und dem Schutz vor der Recurrenz der Adenome ab, wobei VD und Calcium wohl synergistisch wirken<sup>786</sup>. Zu einem vergleichbaren Ergebnis kam auch der Polyp Prevention Trial<sup>787</sup>, der 1905 Patienten nach Entfernung der Polypen erfasste und sie über vier Jahre begleitete.

Die positive Wirkung von  $\text{Ca}^{2+}$  und VD auf die Rezidivgefahr von Adenomen im Colon ist bedeutsam, da diese gutartigen Geschwulste wohl den Ursprung der überwiegenden Mehrheit colorectaler Karzinome darstellen, indem sie ihre Dignität ändern<sup>788</sup>.

### 5.3.3. Perspektiven

Die gesammelten Erkenntnisse der bisher durchgeführten in-vitro-Versuche, Tierversuche und der epidemiologischen Beobachtungen liefern gute Beweise dafür, dass VD und seine Analoga eine bedeutsame Gruppe von Therapeutika in der Prävention von (oder evtl. auch im Kampf gegen) colorectale Karzinome sein können. Hierbei scheint die Anwendung des weniger toxischen  $25(\text{OH})\text{D}_3$  aufgrund seiner Wirkung auf die Tumorzelllinien und der durch den VD-Metaboliten vermehrt exprimierten  $1\alpha\text{-OHase}$  besonders naheliegend.

Allerdings sind noch relativ wenige und widersprüchliche Daten aus größeren Versuchen vorhanden, und die Ergebnisse klinischer Anwendungen beschränken sich auf das Thema der Rezidivprophylaxe nach Entfernung colorectaler Polypen.

---

782      Zusammengefasst bei Hartman et al., 2005.  
783      Bergsma-Kadijick et al., 1996  
784      Jacobs et al., 2006  
785      Baron et al., 1999; Bonithon-Kopp et al., 2000  
786      Grau et al., 2003; Hartman et al., 2005  
787      Hartman et al., 2005  
788      Hill et al., 1978; Sugarbaker et al., 1985

## 5.4. Tumore der blutbildenden Zellen: Leukämie<sup>789</sup>

### 5.4.1. Grundlagen

Die Hämatopoese umfaßt die Bildung spezialisierter Zellen des zirkulierenden Blutes aus pluripotenten, im Knochenmark anzutreffenden Stammzellen.

Unkontrollierte Proliferation solcher hämatopoetischer Stammzellen, die ihre Fähigkeit zur weiteren Differenzierung in reife Zelltypen verloren haben, führt zur Leukämie. Man spricht im Hinblick auf den verursachenden Stammzelltyp einerseits von der myeloischen Leukämie, die von Myeloblasten, Promyelocyten, Monocyten oder Myelomonocyten ausgehen kann. Die andere Seite stellen die lymphatischen Leukämien dar, die von Lymphoblasten abstammen. Histologisch kann man die myeloische und die lymphatische Leukämie zunächst weiter in reifzellige und unreifzellige Formen unterteilen. In der Einteilung nach dem Verlauf der Erkrankung spricht man zusätzlich von akuten und chronischen Leukämien.

**Ätiologisch** werden bei der Leukämie verschiedene Faktoren diskutiert: neben Chemikalen, ionisierender Strahlung und Cytostatika können auch oncogene Viren (z.B. HTLV I) und die genetische Disposition beteiligt sein. Die bei Männern häufiger als bei Frauen auftretende Leukämie bedroht v.a. Kinder, bei denen sie mit 45% aller diagnostizierten Tumore die häufigste bösartige Erkrankung ist.

Die **Therapie** muß bei den akuten Formen, die unbehandelt in wenigen Wochen zum Tod führen würden, durch aggressive cytostatische Pharmaka erfolgen. Bei den chronischen Verlaufsformen ist sie im Rahmen der chronisch-lymphatischen Leukämie zurückhaltend zu gestalten und nützt v.a. Cytostatika und Kortikosteroide. Bei der chronisch-myeloischen Leukämie verwendet man Cytostatika, Interferone und evtl. Allopurinol zur Therapie.

Auch bei den **myelodysplastischen Syndromen (MDS)**, einer Gruppe von klonalen Störungen in den Zellen des hämatopoetischen Systems mit abnormaler Zelldifferenzierung, ist das Ausbleiben der Zellreifung ein wesentliches Charakteristikum. Die Krankheit wird von Knochenmarkshyperplasie begleitet, ist langsam progredient und geht bei 50% der Betroffenen nach zwei Jahren in verschiedene Formen der Leukämie über.

## 5.4.2. Die Rolle von Vitamin D

### 5.4.2.1. Vitamin D Rezeptor und Vitamin D Metabolismus

VDR wird auf verschiedenen Zellen der Hämatopoese<sup>790</sup> und auch auf etlichen Vertretern der Leukocytenfraktion (aktivierte Lymphocyten, Monocyten, Macrophagen und myeloide Zellen) exprimiert<sup>791</sup>. Die  $1\alpha$ -Hydroxylase spielt in der Hämatopoese nach bisherigem Wissen keine Rolle, lediglich in den Reaktionsabläufen des Immunsystems ist sie von Bedeutung (siehe Kap. Immunsystem).

### 5.4.2.2. Wirkungen auf zellulärer Ebene

Wie bei vielen Abläufen im Körper (von der fetalen und embryonalen Entwicklung bis hin zum Wachstum verschiedener Drüsen, s.o.) ist Calcitriol auch bei der Hämatopoese an der Proliferationskontrolle und der Induktion der Differenzierung beteiligt<sup>792</sup>.

Ebenso verursacht es in vitro bei humanen und murinen myelomonocytischen Leukämiezellen die Differenzierung<sup>793</sup>, einen Proliferationsstopp und die Apoptose<sup>794</sup>. Ferner zeigen VD und seine Analoga bei gemeinsamer Anwendung mit Retinoiden<sup>795</sup>, Vitamin K<sub>2</sub><sup>796</sup> und chemotherapeutischen Agentien wie Uracil-Analoga<sup>797</sup> additive oder sogar synergistische Effekte. Doch nicht alle Zelllinien reagieren gleichermaßen auf Calcitriol: HL (humane Leukämiezelllinie) 60-40AF z.B. zeigt sich gegenüber seinen differenzierungsfördernden Wirkungen sehr resistent<sup>798</sup>.

Für den Ablauf der Differenzierung nach Calcitriolgabe ist der Transkriptionsfaktor AP-1 nötig, wobei sich dessen Zusammensetzung in Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad der Zellen ändert, was an HL60 Zellen beobachtet wurde<sup>799</sup>. Bei einigen Genen, welche die Differenzierung von Blutzellen im allgemeinen und leukämischen Zelllinien im speziellen fördern, wurde bereits ein VDRE mit Enhancer-Funktion gefunden<sup>800</sup>. Auch der Zellzyklus, die Apoptose und einige Oncogene und Gene der Tumorsuppression werden in ihrer Transkription u.a. durch VD reguliert (s. Tab. 9).

---

790 Kizaki et al., 1991  
791 Siehe hierzu das Kap. Immunsystem.  
792 Luong & Koeffler, 2005  
793 Honma et al., 1999; James et al., 1999  
794 Munker et al., 1986; Rao et al., 2001; O'Kelly et al., 2005  
795 James et al., 1999  
796 Funato et al., 2002  
797 Kanatani et al., 1998  
798 Garay et al., 2006 beschreibt auch einige molekulare Hintergründe dazu.  
799 Wang, X. & Studzinski, 2006  
800 Liu et al., 1996; Rots et al., 1998; Freedman, 1999

Generell wird die Expression der wachstumsstimulierenden Gene herunterreguliert und diejenige der wachstumsbegrenzenden und/oder die Differenzierung fördernden gesteigert. Auch bei anderen Tumoren des blutbildenden Systems (lymphoiden Malignitäten, wie dem von Plasmazellen ausgehenden multiplen Myelom<sup>801</sup>, der chronischen lymphoblastischen Leukämie der B-Zellen und dem Non-Hodgkin's Lymphom) zeigten VD und seine Analoga in vitro ähnliche Wirkungen<sup>802</sup>.

**Tabelle 9**

Molekulare, von VD und seinen Analoga (mit-)regulierte Zielgene bei Leukämie.

Funktionsbereich	gesteuerte Gene	Regulationsrichtung
Steuerung von Zellzyklus und Apoptose	Cyclin D1, A, E	↓
	Cdk-2,-4,-6	↓
	Hypophosphoryliertes Rb	↑
	p21 <sup>Waf1</sup> , p27 <sup>Kip1</sup>	↑
	Bcl-2	↓
	Bax-mitochondriale Translokation	↑
	Telomerase	↓
Onkogene	<i>c-myc</i>	↓
	<i>Dek1</i>	↓
	<i>Fli</i>	↓
Tumorsuppressoren	PTEN	↑
	p53	↑
Kinasen (differenzierungsfördernd)	PI3-K, p38, ERK Aktivitäten	↑
	PKC-Spiegel	↑
Differenzierungsmarker	Macrophagen-Phänotyp	↑

**Nach:** Luong & Koeffler, 2005

### 5.4.2.3. Daten aus Tierversuchen

VDR -/- Mäuse zeigen zwar eine im Vergleich zu WT-Mäusen unveränderte Myelopoese, aber veränderte T-Zell-Antworten. Dies lässt darauf schließen, dass Calcitriol an der normalen terminalen Differenzierung der hämatopoetischen Zellen zwar teilnimmt, aber dafür nicht unbedingt erforderlich ist<sup>803</sup>.

Mit leukämischen Zellen inokulierte Mäuse haben unter der Anwendung von Calcitriol eine gegenüber Mäusen aus Kontrollgruppen signifikant verlängerte Überlebenszeit<sup>804</sup>.

801 Romano et al., 2006

802 Zusammenfassung und Literatur bei Luong & Koeffler, 2005

803 Vgl. Kap. 3. Immunsystem; siehe auch O'Kelly et al., 2002.

804 Niitsu et al., 2000

#### 5.4.2.4. Daten aus klinischen Versuchen

Obwohl die *in vitro* Studien (und auch die wenigen Tierversuche) vielversprechende Ergebnisse lieferten, reagieren an MDS erkrankte Personen in mehreren kleinen klinischen Studien<sup>805</sup> nur mäßig und stark schwankend auf die Gabe von Calcitriol, seinem natürlichen Analog Alfacalcidol oder dem synthetischen Analog Paricalcitol.

Die ersten Versuche mit Calcitriol und Alfacalcidol<sup>806</sup> erzielten keinen signifikanten Therapieerfolg, jedoch verursachte Calcitriol regelmäßig (bei neun von 18 Patienten) eine Hypercalcämie. In einer späteren Untersuchung<sup>807</sup> mit 30 an MDS Erkrankten (von denen eine Hälfte ein Placebo, die andere Alfacalcidol erhielten) schützte das VD-Analog zumindest vorübergehend vor dem Fortschreiten der MDS zur offenen Leukämie. Neuere Arbeiten<sup>808</sup> zeigen nachhaltigere, allerdings nicht signifikante hämatologische Reaktionen, die in großer Unregelmäßigkeit bei 44% bis 100% der Patienten auftraten. Nur 6% der Behandelten reagierten auf das Therapeutikum durch eine komplette Remission der Befunde. Kürzlich lief eine Studie<sup>809</sup> mit 12 Teilnehmern: Paricalcitol wurde gut vertragen und zeigte bei zwei Personen deutlich positive Wirkung. Bei einem Patienten stieg die Plättchenzahl von 40.000 auf 120.000/ml Blut, ein anderer wurde in Reaktion auf die Therapie für drei Monate von Transfusionen roter Blutkörperchen unabhängig. Ein zweiter Versuch<sup>810</sup> umfasste 26 Teilnehmer mit MDS von geringem/mittleren Risikograd, von denen 23 die Studie abschlossen. Die gestaffelte Gabe von anfangs 2000 IU und nach sechs Monaten 4000 IU VD verursachte bei den Patienten keine nennenswerten hämatologischen Verbesserungen. Allerdings erwies sich VD bei den Probanden als recht gut verträglich und bewirkte eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität, weil es deren emotionales und funktionelles Wohlbefinden steigerte.

Die klinischen Versuche hatten insgesamt als aus hämatologischer Sicht wenig Erfolg und sind wegen der kleinen Zahl teilnehmender Personen als mäßig aussagekräftig einzustufen.

---

805 Metha et al., 1984; Koeffler et al., 1985; Motomura et al., 1991; Mellibovsky et al., 1998; Santini & Ferrini, 1998; Koeffler et al., 2005; Gombart et al., 2006  
806 Metha et al., 1984; Koeffler et al., 1985  
807 Motomura et al., 1991  
808 Mellibovsky et al., 1998; Santini & Ferrini, 1998; Koeffler et al., 2005  
809 Gombart et al., 2006  
810 Molnar et al., 2006

### 5.4.3. Perspektiven

Wie bei vielen Tumorarten bewiesen Calcitriol und seine Analoga auch hier in genomischen Studien und Tierversuchen ein interessantes (auch prophylaktisches) Wirkpotential.

Bisher wurden aber keine epidemiologischen Beobachtungen und nur wenige klinische Versuche durchgeführt, die zudem keinen bahnbrechenden Erfolg hatten. Dennoch lassen sich aus vorklinischen Studien additive und z.T. synergistische Effekte von Calcitriol und anderen Therapeutika (s.o.) ableiten, was einen weiteren Bedarf an klinischen Studien zeigt.

Diese sollten sich mit dem Einsatz von VD oder seinen Analoga in der Erhaltungsphase der Therapie und/oder Kombinationsversuchen mit verschiedenen Pharmaka, wie z.B. Cisplatin Doxorubicin<sup>811</sup>, Vitamin K<sub>2</sub><sup>812</sup>, Dexamethason<sup>813</sup> oder Retinsäuren<sup>814</sup>, auseinandersetzen. Die Entdeckung eines als Alleintherapeutikum geeigneten VD-Analogs scheint jedoch unwahrscheinlich. Ferner könnte der begleitende Einsatz von Mitteln sinnvoll sein, die (wie Ketokonazol<sup>815</sup>) den Katabolismus von Calcitriol blockieren und dadurch einen höheren intrazellulären Wirkspiegel der VD-Analoga ermöglichen.

---

811 Siwinska et al., 2001

812 Funato et al., 2002

813 Yu et al., 1998

814 James et al., 1999; Bunce et al., 1995; Dore et al., 1993

815 Peehl et al., 2002

## 5.5. Tumore der Haut

### 5.5.1. Grundlagen

Innerhalb dieser Gruppe von Tumoren unterscheidet man die einzelnen Tumorarten, indem man den Ursprung der entarteten Zellen betrachtet. Als solcher kommen alle Strukturen der Haut in Frage, wobei aufgrund ihrer Häufigkeit beim Menschen v.a. das Melanom (von Melanocyten ausgehend), das Basalzellkarzinom (oder Basaliom; Ursprung im stratum basale) und das im stratum spinosum entstehende Plattenepithelkarzinom ('squamous cell carcinoma', SCC) zu nennen sind. Hauttumore sind die häufigsten Tumorarten überhaupt<sup>816</sup>.

Das verhornende **Plattenepithelkarzinom** ist auf der äußeren Haut zu finden und entsteht durch chronische Entzündungen (z.B. Lupuskrebs bei Lupus erythematodes<sup>817</sup>) oder Strahlung (Röntgen- und Sonneneinstrahlung). Die nicht verhornende Form hingegen bildet sich auf den Schleimhäuten (z.B. Konjunktiven, Zunge, Ösophagus, After, Harnröhre oder Vagina). Die Geschwulste sind hart, schmerzlos, z.T. ulzerierend und metastasieren frühzeitig v.a. lymphogen. Ihre Einteilung erfolgt nach dem Prozentsatz der undifferenzierten Zellen in vier Grade.

Das **Melanom** hat ähnliche auslösende Faktoren wie das Plattenepithelkarzinom und zeichnet sich durch seine Pigmentierung aus. Es kommt in verschiedenen Formen vor.

**Basaliome** gehen von einem embryonalen Haarkeim aus und wachsen i.d.R. an chronisch lichtexponierten Stellen langsam und infiltrierend, aber nicht metastasierend. Sie haben vielgestaltige Ausprägungen und können z.B. knotig, erythematös, pigmentiert, sklerosierend oder ulzerierend sein. Das Basalzellkarzinom ist ein verwildertes, potentiell metastasierendes Basaliom und ähnelt histologisch einem Plattenepithelkarzinom.

Die **Therapie** der Wahl bei Hauttumoren ist die chirurgische Exzision im Gesunden mit histologischer Erfolgskontrolle. Bei Metastasierung muß eine begleitende Chemotherapie erfolgen, und die Prognose fällt deutlich ungünstiger aus.

---

816 Bikle, 2004

817 Siehe Kapitel Autoimmunkrankheiten und VDR-Liganden.

## 5.5.2. Die Rolle von Vitamin D

### 5.5.2.1. Wirkungen auf zellulärer Ebene

Wie bereits beschrieben<sup>818</sup> fördert und reguliert Calcitriol die Differenzierung der Keratinocyten und Melanocyten und kontrolliert deren Proliferation. Zusammen mit  $\text{Ca}^{2+}$  hat es eine zentrale Rolle in der Steuerung dieser Vorgänge in der Haut - einem Gewebe, das sich physiologischer Weise durch starke Proliferation und schnellen Turnover auszeichnet. Dies legt die Vermutung nahe, dass VD, bzw. seine Analoga, auch in der Behandlung von Tumorerkrankungen der Haut eingesetzt werden können, da auch hier die Proliferation und die (fehlende) Differenzierung entscheidende Charakteristika sind. Im Folgenden soll kurz der zur Tumorentstehung führende Zusammenbruch dieser Regulierung beschrieben werden. Hauttumore produzieren große Mengen an Calcitriol<sup>819</sup> und exprimieren viel VDR<sup>820</sup>. Sie reagieren auch auf aktives  $\text{VD}_3$  (s. Tab. 8), z.B. indem sie die 24-OHase bilden; nur die Zelldifferenzierung in Reaktion auf VD bleibt aus<sup>821</sup>. Dies mag an der Überexpression von DRIP liegen, die während der Keratinocytendifferenzierung den normalen Ablauf im Wechsel der VD-Koaktivatoren stört. Während basal physiologisch mehr DRIP gebunden wird, verdrängt diesen im Lauf der Differenzierung normalerweise die Bindung der SRC-Koaktivatorfamilie<sup>822</sup>. Die Rekrutierung der SRC-Koaktivatoren muß für die Bindung des VD-VDR-RXR-Komplexes an die Gene der Differenzierungsmarker und der PLC- $\gamma$ 1 (ein für die Differenzierung nötiges Enzym) erfolgen, spielt aber z.B. für die Transkription der 24-OHase keine Rolle. Durch die Überexpression von DRIP kann SRC diesen nicht verdrängen; das blockiert den Wechsel, der für die Induktion der VD-Zielgene nötig wäre, welche die Differenzierung der Zellen einleiten.<sup>823</sup>

Auch eine stärkere Phosphorylierung des RXR- $\alpha$ , die ihn zu einem weniger stabilen Partner des VDR macht, könnte ursächlich in Frage kommen<sup>824</sup>, ist aber weniger wahrscheinlich. Dies würde nämlich eine allgemeine Verringerung der Expression sämtlicher VD-Zielgene hervorrufen, was aber nicht beschrieben ist.

Dennoch gibt es Berichte, die *in vitro*<sup>825</sup> die antiproliferative Wirkung von Calcitriol auf Plattenepithelkarzinom-Zellen beschreiben. Um die Wirksamkeit von Calcitriol gegen

818 Als Grundlage hierzu siehe auch das Kapitel Haut und Vitamin D.

819 Bikle et al., 1991; Kamradt et al., 2003; Mitschke et al., 2004

820 Für Plattenepithelkarzinom und Basalzellkarzinom siehe Ratnam et al., 1996; Kamradt et al., 2003. Für das Melanom siehe Colston et al., 1981.

821 Bikle et al., 1992; Sebag et al., 1992; Ratnam et al., 1996

822 Oda et al., 2006

823 Genaueres und Literatur hierzu bei Bikle et al., 2005; Oda et al., 2006.

824 Zur Rolle von RXR $\alpha$  siehe Kapitel 2.3. Signalübertragungswege; Goltzman et al., 2001

825 Enepekides et al., 1999; Hershberger et al., 2001



Hauttumore einschätzen und verstehen zu können, erstellte man in SCC-Zellen (wie auch bei Mammakarzinomen) ein Expressionsprofil verschiedener (einiger hundert!) Gene mit VDRE's. Hierbei zeigte sich eine beschränkte Wechselbeziehung zwischen Retinsäure und VD mit überlappenden Kernrezeptorbereichen. Gene, deren Expression für den Stopp des Zellzyklus und die Kontrolle des Überlebens der Zelle wichtig sind, wurden identifiziert<sup>826</sup>.

Neben den genomischen Reaktionen auf Calcitriol zeigen SCC-Keratinocyten auch schnelle Reaktionen: innerhalb weniger Minuten induziert das D-Hormon erste Reaktionen, die seine späteren apoptotischen Aktivitäten antagonisieren; die Mechanismen dieser Apoptose-einleitung durch Calcitriol sind noch unbekannt<sup>827</sup>.

#### 5.5.2.2. Daten aus Tierversuchen

Am Versuchstier konnte Calcitriol die proliferationshemmende und proapoptotische Wirkung von Paclitaxel verstärken<sup>828</sup>. Im selben Versuch hemmte es die Expression von p21, einem proliferationsassoziierten Gen (s. Tab. 4 und Tab. 8). Diese Hemmung ist neben der Überexpression von RXR- $\alpha$  für die Differenzierung der Keratinocyten nötig<sup>829</sup>.

VDR -/- Mäuse bildeten in Reaktion auf die Gabe des Carcinogens DMBA, das Mammatumoren erzeugen sollte, verstärkt Basalzellkarzinome; ein Effekt, der bei WT-Mäusen völlig ausblieb und die Bedeutung des VDR für die Tumorsuppression in der Haut unterstreicht<sup>830</sup>.

Solange aber das oben beschriebene Ungleichgewicht in der Beteiligung der Koaktivatorproteine DRIP und SRC nicht korrigiert werden kann, scheint die therapeutische Wirkung von VD und seinen Analoga in diesem Bereich ungewiß.

#### 5.5.2.3. Daten aus humanmedizinischen Studien

Zu den bisher beschriebenen Erkenntnissen passend, zeigte sich in verschiedenen großen epidemiologischen Studien kein Zusammenhang zwischen der Entstehung von Hauttumoren und dem VD-Status der Erkrankten. Die VD-Aufnahme<sup>831</sup> zeigte keinen Einfluß auf die Entstehung von Hauttumoren, und die Beurteilung der Sonneneinstrahlung als Risikofaktor ist schwierig, da sie einerseits zur VD-Produktion beiträgt und andererseits das spezielle Tumorrisiko steigert.

Die Suche nach Verbindungen zwischen VDR-Polymorphismen und dem Risiko der Entstehung eines Hauttumors ist noch nicht weit fortgeschritten. Nur in einem Fall ist das

---

826 White, 2006

827 Ma, Y., et al., 2006

828 Hershberger et al., 2001

829 Crowe & Shuler, 1998; Di Cunto et al., 1998

830 Zinser et al., 'Vitamin D<sub>3</sub> receptor ablation sensitizes...', 2002

831 Hunter et al., 1992; Weinstock et al., 1992; van Dam et al., 2000

Zusammenspiel zwischen der Empfänglichkeit für maligne Melanome und einem VDR-Polymorphismus beschrieben<sup>832</sup>.

### 5.5.3. Perspektiven

Insgesamt läßt sich sagen, dass Calcitriol schon aufgrund seiner physiologisch zentralen Rolle in der Steuerung von Proliferation und Differenzierung der Keratinocyten ein interessanter Kandidat zur Therapierung von Hauttumoren ist. Auch liegen einige Ergebnisse aus in vitro und z.T. in vivo Versuchen zu diesem Thema vor, die diese Position unterstreichen. Um die wirkungsvolle Anwendung von VD und seinen Analoga zu ermöglichen, muss allerdings erst das beschriebene Ungleichgewicht zwischen DRIP und SRC und die daraus resultierende Blockade der entscheidenden VD-Wirkungen korrigierbar sein.

## 5.6. Weitere Tumore

Zu sehr vielen weiteren Tumorarten liegen Veröffentlichungen vor, die sich mit der Wirkung von oder der Verbindung zu VD beschäftigen. Sie alle ausführlich zu behandeln, würde den Rahmen dieser Arbeit deutlich überschreiten, weswegen hier nur einige wichtige Beispiele und dafür charakteristische Arbeiten Erwähnung finden. Einzelne Untersuchungen zu anderen Tumoren (z.B. der Knochen, der Lunge, der Niere und Nebenniere, der Parathyreoidea, der Schilddrüse und der serösen Häute) bleiben ungenannt.

Generell ist die Expression von VDR bei den genannten Tumoren eine grundlegende Notwendigkeit für die Wirkungsvermittlung von Calcitriol in den Zellen und wird nicht mehr bei allen Tumorarten extra erwähnt.

### 5.6.1. Hepatocelluläres Karzinom

Bei dieser Tumorart ist die Therapie äußerst problematisch, und gemeinhin ist eine schlechte Prognose zu stellen: die Chemotherapie hat eine niedrige Erfolgsrate und verlängert die Überlebenszeit nicht oder kaum; chirurgische Resektion ist aufgrund der im Normalfall späten Diagnosestellung selten möglich<sup>833</sup>.

Calcitriol und seine Analoga zeigten *in vitro*<sup>834</sup> und *in vivo* (bei Xenotransplantation von humanen Lebertumoren auf Nacktmäuse)<sup>835</sup> ihre Fähigkeit, auf das hepatocelluläre Karzinom positiv einzuwirken. Es wird von Wachstumshemmung durch Blockade des Zellzyklusses und von Apoptose auch bei prämaligen Zellen berichtet, weswegen der präventive Einsatz am Tiermodell der C3H/Sy-Maus untersucht wurde. Die Anwendung von EB1089 reduzierte die Tumorzinzidenz deutlich (von 36,4% auf 3,9%) und bewies die präventiven Qualitäten des Analogs *in vivo*<sup>836</sup>. Allerdings war die Anwendung von EB1089 bei einem anderen Tiermodell, der Xenotransplantation verschiedener humaner Lebertumortypen in SCID-Mäuse (immundefiziente Nacktmäuse), wirkungslos<sup>837</sup>. Dieser scheinbare Widerspruch mag seinen Ursprung teilweise in den unterschiedlichen Rahmenbedingungen (einerseits präventive, andererseits kurative Anwendung) und den verschiedenen Tumorursprüngen (einerseits Tumorgewebe von Mäusen, andererseits von Menschen) haben, doch zu seiner vollständigen Klärung sind weitere Untersuchungen nötig.

---

833 Johnson, 2002

834 Pourgholami et al., 2000; Wang, Y.R., et al., 2005

835 Pourgholami et al., 2004;

836 Sahpazidou et al., 2003

837 Huynh et al., 2006

Ein weiterer interessanter Ansatz ist die Verabreichung von in Lipiodol gelöstem Calcitriol, das über die Leberarterie direkt in das befallene Organ appliziert werden kann<sup>838</sup>. Durch diese Technik bleiben selbst bei der Infusion großer Mengen des D-Hormons (auch 10µg/d führen nicht zu Hypercalcämie) systemische Nebenwirkungen aus, da die Leber als zentrales Organ des Calcitriolabbaus einen Austrag großer Mengen des applizierten aktiven VD<sub>3</sub> in den Gesamtorganismus verhindert. Auch das befallene Organ selbst nimmt durch die hohe Calcitriol-Konzentration, der es (und dadurch auch der Lebertumor) ausgesetzt ist, keinen Schaden<sup>839</sup>. Die Lösung des D-Hormons in Lipiodol erhöht gezielt dessen Konzentration in den Tumorzellen, da dieser Trägerstoff nach momentanem Kenntnisstand die selektive Aufnahme in Zellen des hepatocellulären Karzinoms am besten fördert<sup>840</sup>. Eine klinische Studie der Phase I mit dem Ziel, die Verträglichkeit dieser Applikationsform und -technik zu untersuchen, zeigte bei der Gabe von 10µg/d bei Patienten mit hepatocellulärem Karzinom keine Nebenwirkungen; noch größere Mengen führten jedoch zur Hypercalcämie<sup>841</sup>. Diese war bei subcutaner Injektion bereits durch eine Dosis von 10µg/d Calcitriol zu verursachen<sup>842</sup>. Verabreichte man das D-Hormon gelöst in Lipiodol, so wurden sogar einmal applizierte Mengen von bis zu 100µg/d (was die übliche pharmakologische Dosierung um den Faktor 100 überschreitet) ohne die Entwicklung von starker Hypercalcämie toleriert<sup>843</sup>. In einer klinischen Studie der Phase II bewies das VD-Analog Seocalcitol Effizienz in der Behandlung von inoperablen hepatocellulären Karzinomen, wobei die Reaktionen auf das VD-Analog aber stark schwankten. Neben einigen vollständigen Remissionen traten häufig stagnierendes Tumorwachstum, aber teilweise auch weitere Progression auf<sup>844</sup>. Daher ist hier eine Unterscheidung zwischen Respodern und Non-Respondern sinnvoll.

---

838 Überblick liefert Pourgholami & Morris, 2004.

839 Finlay et al., 'Hepatic arterial...', 2001

840 Konno, 1992; Maeda et al., 2001

841 Finlay et al., 'A phase one study...', 2001

842 Smith et al., 1999

843 Morris et al., 2002

844 Dalhoff et al., 2003

### 5.6.2. Gehirntumore<sup>845</sup>

Tumore des ZNS können von allen dort befindlichen Zelltypen ausgehen; von den ZNS-eigenen Zellarten sind die verschiedenen Glia-Zellen von besonderem Interesse, da die Nervenzellen selbst durch ihre Langlebigkeit und kaum vorhandene Proliferationsfähigkeit nicht zur Tumorbildung neigen.

Calcitriol hat vielfältige Funktionen auf die Zellen der ZNS-Tumore und des ZNS allgemein (s. Tab. 10 und Tab. 11; Abb. 26). Bei Glioma-Zellen und Astrocytomen verschiedener Zelllinien (auch humanen Ursprungs) induzieren Calcitriol und seine Analoga unter Einbeziehung verschiedener Mechanismen die Apoptose und die Zelldifferenzierung<sup>846</sup>. Auch die durch Microglia erfolgende Synthese von Calcitriol in unmittelbarer Nachbarschaft eines Glioms könnte bei der Kontrolle der Proliferation von Gliom-Zellen eine Rolle spielen<sup>847</sup>.

In einer klinischen Studie der Phase II zeigte die therapiebegleitende, kontinuierliche Gabe von Alfacalcidol positive Effekte<sup>848</sup>: bei drei von elf teilnehmenden Patienten (zwei Glioblastomen und einem Astrocytom) erfolgte eine langfristige, vollständige Remission mit abnehmender Tumorgröße. Der Prozentsatz der auf diese Zusatztherapie ansprechenden Patienten lag hier bei ca. 20%.

**Tabelle 10**  
Wirkungen von Calcitriol im Rahmen der Neuro-Onkologie.

Wirkungen von Calcitriol	Zielzellen und -Gewebe	Literatur
Zelltod/Zelldifferenzierung ↑	Glioma-Zellen von Ratten; humane Glioblastome und anaplastische Astrocytome	Naveilhan et al., 1994; Baudet et al., 'Cytotoxic effects...', 1996; Baudet et al., '1,25-Dihydroxyvitamin D <sub>3</sub> ...', 1996; Davoust et al., 1998; Trouillas et al., 2001
p75 (mRNA/Protein) ↑	Glioma-Zellen von Ratten	Naveilhan et al., '1,25-Dihydroxyvitamin D <sub>3</sub> regulates...', 1996
Tenascin-C (mRNA/Protein) ↓	Glioma-Zellen von Ratten	Alvarez-Dolado et al., 1999
M-CSF (mRNA) ↑	Glioma-Zellen von Ratten	Furman et al., 1996
LIF (mRNA) ↑	Glioma-Zellen von Ratten	Furman et al., 1996

**Abkürzungen:** LIF = Leukämie-inhibierender Faktor; M-CSF = Macrophagen colony-stimulating factor; p75 = niederaffiner NGF-Rezeptor;  
**Nach:** Garcion et al., 2002

845 Die allgemeinen Wirkungen von VD im ZNS werden im Kapitel 7 beschrieben; hier soll nur ein kurzer Überblick über die im Hinblick auf Tumore der Zellen des ZNS wichtigen Eigenschaften von VD gegeben werden.  
846 Naveilhan et al., 1994; Baudet et al., 'Cytotoxic effects...', 1996; Baudet et al., '1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>...', 1996; Davoust et al., 1998; Zou et al., 2000; Trouillas et al., 2001  
847 Neveu et al., 'Synthesis of...', 1994  
848 Trouillas et al., 2001

### 5.6.3. Tumore der Ovarien<sup>849</sup>

Die bisher üblichen Therapieverfahren bei Ovarialtumoren zeigen nur mäßige Behandlungserfolge gegen diesen häufigsten der gynäkologischen Tumore, der eine hohe Sterblichkeitsrate aufweist.

Epidemiologische Studien beschreiben einen gleichläufigen Zusammenhang zwischen höheren Breitengraden (bzw. eine negative Korrelation zur Sonnenlicht- v.a. UVB-Exposition und dem VD-Status) und der Häufigkeit von, bzw der Sterblichkeitsrate bei Ovarialtumoren<sup>850</sup>, was darauf hinweist, dass VD-Defizienz die Entwicklung dieser Tumorart begünstigt. Die umfangreichste und neueste dieser Studien führte eine Arbeitsgruppe um Gorham<sup>851</sup> durch und beschrieb eine deutliche inverse Korrelation zwischen der UV-B Einstrahlung und dem VD-Status einerseits, und dem Risiko einer Erkrankung an Ovarialtumoren andererseits. Auch andere Umwelt- und alimentäre Faktoren sind wohl von Bedeutung, worauf die inverse Verbindung zwischen dem VD-Gehalt der aufgenommenen Nahrung und dem Risiko, an einem Ovarialtumor zu erkranken, hindeutet<sup>852</sup>.

Bei in vitro Versuchen<sup>853</sup> reagierten verschiedene Zelllinien von Ovarialtumoren auf Calcitriol mit gehemmtem Wachstum (durch Blockade des Zellzyklus in der G<sub>1</sub>/G<sub>2</sub> Phase) und gesteigerter Apoptose (u.a. wegen der Freisetzung proapoptotischer Faktoren aus den Mitochondrien in den Zellkern, die auf die Herunterregulation von hTERT hin erfolgt<sup>854</sup>). Auch präklinische Studien an Nacktmäusen<sup>855</sup> zeigen, dass humane Xenotransplantat-Tumore durch die Verabreichung des VD-Analogs EB1089 effektiv zur Apoptose angeregt und in ihrer Proliferation gehemmt werden. Daraus resultiert insgesamt eine Inhibition des Tumorwachstums, die eine Übertragbarkeit der oben genannten in vitro-Ergebnisse auf die Wirkung bei Tieren vermuten lässt.

Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse könnte der VDR wohl zum Angriffsziel für die Entwicklung neuer Pharmaka werden. Sichere und potente VD-Analoga mögen eine erfolgreichere als die momentan mögliche Therapie für diese Tumorart ermöglichen.

---

849 Der aktuelle Stand der Forschung ist bei Zhang, X., et al., 2006 zusammengefasst.

850 Muir et al., 1987; Devasa et al., 1999

851 Gorham et al., 'Solar ultraviolet G irradiance...', 2006

852 Salazar-Martinez et al., 2002

853 Ahonen et al., 'Androgen receptor...', 2000; Jiang et al., 2003; Li, P., et al., 2004; Zhang, X., et al., 2006

854 Bai et al., 2006

855 Zhang, X., et al., 2005

### 5.6.4. Kaposi-Sarkom

Diese Tumorart hat verschiedene Ätiologien, wobei die HIV-assoziierte Form in Europa zentrale Bedeutung hat, da sie den bösartigsten Verlauf zeigt. Die Geschwulste liegen zunächst in der Haut und in subcutanem Bindegewebe, können aber auch auf die Schleimhäute und inneren Organe streuen. Eine ursächliche Beteiligung schreibt man der Infektion mit dem Herpes-Virus Typ 8 zu.

VDR mRNA und VDR-Protein werden von den Tumorzellen *in vitro* und *in vivo* exprimiert, was die Voraussetzung für eine erfolgreiche Therapie mit VD und dessen Analoga ist. Calcitriol hemmt die Proliferation der Tumorzellen *in vitro* und *in vivo*<sup>856</sup>, und in einem offenen klinischen Versuch erzielte die lokale Anwendung von Calcipotriol auf den Läsionen gute Erfolge<sup>857</sup>.

### 5.6.5. Pancreas-Karzinom

Calcitriol zeigt bei Zugabe zu verschiedenen humanen Pancreas-Tumor-Zelllinien antiproliferative Fähigkeiten<sup>858</sup>. Gemcitabine ist das bisher gebräuchlichste Mittel in der Behandlung metastatischer Pancreastumore<sup>859</sup>. Calcitriol bewies *in vitro* und am Tiermodell die Fähigkeit, dessen Anti-Tumor-Aktivität (Cytotoxizität und Inhibition des Tumorwachstums) zu verstärken. Auch die zugehörigen molekularen Hintergründe sind teilweise bekannt<sup>860</sup>.

### 5.6.6. Übergangszellkarzinom

Bisher haben Calcitriol und sein Analog Seocalcitol (z.T. in Kombination mit mittelkettigen Triglyceriden) Potential in der Behandlung dieser Tumorart *in vitro* und am Tiermodell Ratte, bzw. bei spontan erkrankten Hunden bewiesen<sup>861</sup>.

Epidemiologisch und in Tierversuchen zeigt sich eine mögliche Rolle von Calcitriol in der Prävention dieser Tumorart<sup>862</sup>. Andererseits ist die starke Expression von VDR (ca. 85% der Übergangszellkarzinome exprimieren VDR) epidemiologisch mit einem schnelleren Krankheitsverlauf und einer schlechteren Prognose verbunden<sup>863</sup>.

856 Masood et al., 2000; Jenner et al., 2003

857 Jenner et al., 2003

858 Ohlsson et al., 2004

859 Shore et al., 2003 fasst auch den aktuellen Stand der chemotherapeutischen Verfahren zusammen.

860 Yu et al., 2006

861 Kontey et al., 2001; Kaewsakhorn et al., 2005

862 Kamat & Lamm, 1999; Kontey et al., 2001

863 Sahin et al., 2005

## 6. Das Herz-Kreislauf-System

### 6.1. Grundlagen

#### 6.1.1. Blutdruckregulation

Die Regulation des Blutdrucks erfolgt auf verschiedenen Ebenen; in der lokalen Kreislaufsteuerung reagiert jedes Durchblutungsgebiet autoregulatorisch auf seine jeweilige Versorgungslage und sichert so seine ausreichende Mindestversorgung. Die Regelung für den Gesamtorganismus geht von mehreren zusammenarbeitenden Systemen aus.

Zunächst erfolgt sie über Nervensignale des Sympathicus, der den Grad der Vasokonstriktion in der gesamten Peripherie steuert, ferner haben daran auch Pressorezeptoren (in der Wand der Aorta, Arteria carotis communis, Vena cava und den Vorhöfen) Anteil, die über ihre Zentren im ZNS (in der Medulla oblongata und der Pons) den Herzschlag und die sympathikuskontrollierte Gefäßspannung beeinflussen.

Abgesehen davon arbeitet ein Bereich der Blutdruckkontrolle humoral – hormonal. Hier sind einerseits die dem vegetativen Nervensystem angegliederten Catecholamine Adrenalin und Noradrenalin zu nennen, andererseits Hormone, die über die Beeinflussung der Nierenaktivität (und daraus folgend der Volumenregulation) den Blutdruck mitsteuern. Adiuretin (ADH) wird abhängig von Osmorezeptoren und Signalen der Pressorezeptoren im linken Atrium aus dem Hypophysenhinterlappen ausgeschüttet und bewirkt an der Niere eine erhöhte Wasserresorption, also eine Volumen- und damit Blutdrucksteigerung. Auch das Nebennierenrindenhormon Aldosteron erzeugt über die gesteigerte Natriumresorption eine Wasserretention mit der gleichen Folge.

Die Ausschüttung von Aldosteron wird von Angiotensin II angeregt, welches nach Spaltung des Reninsubstrats Angiotensinogen (aus der Leber) zu Angiotensin I, und unter weiterer Spaltung durch das (in Lunge und anderen Geweben vorkommende) Enzym ACE (angiotensin converting enzyme) entsteht. Angiotensin II bewirkt neben der Aldosteronausschüttung (s.o.) auch einen gesteigerten Durst und Salzappetit, eine Absenkung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) und des 'renal blood flow' (RBF). Ferner entsteht eine starke allgemeine Vasokonstriktion, was Angiotensin II zum wirksamsten blutdrucksteigernden Mittel des Körpers macht.

Das Renin- Angiotensin- System (RAS)<sup>864</sup> ist eines der wichtigsten Instrumente der

864      Genaueres hierzu bei Hackenthal et al., 1990; Ballermann et al., 1991; Berry et al., 2001; Lavoie & Sigmund, 2003



Blutdruckregulation, und die Schlüsselstellung in diesem System hat das im juxtaglomerulären Apparat der Niere gebildete Hormon Renin. Dessen Aktivität stellt den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Kaskade dar; seine Erzeugung und Freisetzung sind sehr komplex gesteuert<sup>865</sup>. Von Bedeutung in dieser Steuerung sind v.a. die Nierendurchblutung, Nervensignale des Sympathicus ( $\beta$ -adrenerge Rezeptoren) und die in der Macula densa gemessene tubuläre Natriumkonzentration in der Henle'schen Schleife. Die Renininhibition erfolgt u.a. durch die Hormone Vasopressin, Endothelin und Angiotensin II.

### 6.1.2. Bluthochdruck

Definitionsgemäß liegt Hypertonie ab einem systolischen Blutdruckwert von 140 mmHg und einem diastolischen Wert von 90 mmHg vor. Pathophysiologisch unterscheidet man den Minutenvolumenhochdruck, der von einem erhöhten Herzminutenvolumen ausgehend v.a. den systolischen Druckwert steigert, von dem Widerstandshochdruck. Dieser manifestiert sich v.a. am diastolischen Wert und hat seine Ursache im erhöhten Tonus der Peripherie.

**Ätiologisch** lässt sich der primäre, essentielle Bluthochdruck unbekannter Ursache von dem sekundären unterscheiden, der verschiedenste Ursachen haben kann. Hier kommen u.a. renale (d.h. auf einer Erkrankung der Nieren beruhende), endocrine (z.B. Hyperaldosteronismus, Hyperparathyreoidismus, Hyperthyreose und hormonproduzierende Tumore), medikamentös-alimentäre und cardiovasculäre Ursachen in Frage.

Die WHO-Einteilung der Schwere der Hypertonie richtet sich zum einen nach der Höhe des diastolischen Werts, zum anderen nach der Massivität der Organschäden.

**Klinisch** zeigen sich bis zum Auftreten der ersten Endorganschäden (wenn überhaupt) nur unspezifische Symptome wie z.B. Schwindel und Sehstörungen. Erst diese Organschäden verursachen deutliche Symptome, wobei die sich frühzeitig entwickelnde Atherosclerose im Mittelpunkt steht. Sie führt u.a. zu coronarer Herzkrankheit, cerebralen Durchblutungsstörungen und Schrumpfnieren mit Niereninsuffizienz.

Für die **Diagnostik** ist eine mehrmalige oder Langzeit-Messung des Blutdrucks nötig, da einmalige Messungen oft (stressbedingt) zu hohe Werte liefern. In der **Therapie** liegt der Schwerpunkt der Behandlung bei sekundären Hypertonien in der Bekämpfung der Grunderkrankung, bei primären in der symptomatischen Anwendung von Antihypertensiva (z.B. ACE-Hemmer), der Gewichtsreduktion und der Veränderung der Lebensgewohnheiten (z.B. mehr Sport, natriumreduzierte Ernährung und Verminderung von Stressoren), was alles auf eine Normalisierung des Blutdrucks hinwirkt.

## 6.2. Vitamin D Wirkungen

### 6.2.1. Blutdruckregulation

Der in Studien (s.u.) beobachtete Effekt von Vitamin D auf den Blutdruck wurde zunächst verschiedenen möglichen Mechanismen zugeordnet, deren Relevanz man in den folgenden Jahren zu klären begann. Viele Theorien verbinden das D-Hormon mit der Blutdruckregulation; eine von ihnen besagt, dass Calcitriol über eine Steigerung der  $\text{Ca}^{2+}$ -Absorption den Blutdruck senken soll<sup>866</sup>, wozu die Beobachtung passt, dass  $\text{Ca}^{2+}$ -Aufnahme und Blutdruck negativ korrelieren<sup>867</sup>. Hier leitet Zemel<sup>868</sup> die Folgerung ab, dass eine Steigerung der  $\text{Ca}^{2+}$ -Aufnahme nur indirekt über die daraus resultierende Senkung der Calcitriol-Konzentration den Blutdruck verringert. Dies soll nämlich die Frequenz der Membranrezeptor – Interaktionen mit Calcitriol an der glatten Gefäßmuskulatur reduzieren, was den  $\text{Ca}^{2+}$ -Influx in die Zellen, die Kontraktionskraft und -fähigkeit und das Wachstum der glatten Muskelzellen der Arterienwände verringert<sup>869</sup>. Dadurch sinkt über den verringerten peripheren Gefäßtonus auch der Blutdruck; Calcitriol hat also laut Zemel eine den Blutdruck steigernde Wirkung.

Obwohl die calcitrope und inotrope Wirkung von Vitamin D auf isoliertes Gefäßgewebe auch andernorts<sup>870</sup> beschrieben ist, scheint der Rückschluss von steigender  $\text{Ca}^{2+}$ -Aufnahme auf sinkende Calcitriolkonzentration als eigentliche Ursache für der Bludruckabfall nicht hinreichend bewiesen. Der VD-Spiegel in diesen Arbeiten<sup>871</sup> wurde nicht gemessen, und eine ursächliche Beteiligung von Calcitriol an der Veränderung des Blutdrucks ist in diesen Versuchen mit höherer Calciumaufnahme nicht bewiesen, da primäre Veränderungen des Calciumstatus in vielen Bereichen des Organismus, und nicht nur im VD-Metabolismus wirken. Mason hat überdies beschrieben<sup>872</sup>, dass eine erhöhte Calciumaufnahme den Plasmaspiegel von  $25(\text{OH})\text{D}_3$  steigert und nicht (wie von Zemel angenommen) senkt. Die Ursache hierfür vermutet man darin, dass  $\text{Ca}^{2+}$  zur Konservierung von Calcitriol beiträgt, weil eine niedrige Calciumaufnahme den Abbau von VD-Bestandteilen beschleunigt – möglicherweise über sekundären Hyperparathyreoidismus, der aus Calciummangel entstehen kann. Eine Steigerung des Blutdrucks durch die Gabe von Calcitriol wurde noch nie festgestellt.

---

866 Groziak & Miller, 2000

867 McCarron, Morris & Cole 1982; Bucher et al., 1996; Zemel et al., 1986

868 Zemel, 2001

869 Bukoski & Kremer, 1991

870 Bukoski & Kremer, 1991; Bukoski et al., 1989; Bukoski et al., 1990; Resnik, 1999

871 McCarron, Morris & Cole, 1982; Zemel et al., 1986; Bucher et al., 1996

872 Mason, 2005

Es wird erwogen<sup>873</sup>, dass die Bindung von Calcitriol an VDR in Geweben, die den Blutdruck mitkontrollieren (v.a. in Herz und glatter Gefäßmuskulatur, die beide VDR aufweisen<sup>874</sup>), die Blutdruckregulation beeinflusst. Dies erklärt den Zusammenhang zwischen VD und dem Blutdruck aber nicht annähernd so befriedigend wie die folgende, zentrale und bewiesene Einflussnahme des Vitamins auf die Blutdruckkontrolle.

Anknüpfend an die These, dass Calcitriol die Plasminogen-Aktivität unterdrücken soll<sup>875</sup>, wurde in einer Reihe von Versuchen<sup>876</sup> eindeutig bewiesen, dass Calcitriol (unabhängig von den bereits bekannten Systemen, die die Reninausschüttung regulieren) die Reninbildung im juxtaglomerulären Apparat hemmt und so indirekt die Bildung von Angiotensin II deutlich verringert. Zusätzlich ist auch im Bereich der sehr komplex aufgebauten Enhancer- und Promotorregion des Renin-Gens ein Bereich identifiziert und im Experiment funktionell zugewiesen worden, an den der VD-VDR Komplex bindet und so die Renintranskription deutlich verringert<sup>877</sup>. Der gleiche Versuchsaufbau zeigte, dass Retinsäure, deren Rezeptor RXR (wie der von Calcitriol) zur Familie der Kern-Hormon-Rezeptor-Transkriptionsfaktoren gehört, die Reninsynthese erhöht. Die Enhancer- und Promotorregion dieses Enzyms ist aufgrund ihrer Komplexität und ihrer mindestens fünf Bindungsstellen eher als Steuerungselement zu bezeichnen<sup>878</sup>. Auch VD-Analoga, welche die Reninexpression massiv hemmen und verglichen mit Calcitriol kaum hypercalcämisch wirken, sind bekannt<sup>879</sup>.

VD hemmt direkt und sehr effektiv die Entstehung des potentesten blutdrucksteigernden Hormons - Angiotensin II. Dies erklärt den beobachteten negativen Zusammenhang zwischen Calcitriol und dem Blutdruck, da es zweifelsfrei die weniger starken blutdrucksteigernden Effekte von VD an den glatten Muskelzellen der Gefäßwände überdeckt.

---

873 Merke et al., 1987; Stumpf, 1990

874 Weishaar & Simpson, 1987; O'Connell et al., 1994

875 Resnick & Laragh, 1984

876 Li et al., 2002; Li, 2003; Li et al., 2004

877 Sigmund, 2002

878 Sigmund, 2002

879 Maehr et al., 2006

### 6.2.2. Effekte bei Bluthochdruck

Calcitriol hat vielfältige Möglichkeiten, in das Krankheitsgeschehen des Bluthochdrucks einzugreifen (s. Abb. 25). Einerseits kann es direkt drucksenkend wirken und dadurch das Herz und die Nieren entlasten, was der weiteren Hypertrophierung des Herzens entgegenwirkt. Dazu senkt VD die Reninproduktion und -freisetzung, wodurch die Entstehung von Angiotensin II deutlich abnimmt (s.o.).

Andererseits können VDR-Liganden auch die Gesundheit und Funktion des Herz-Kreislaufsystems direkt am Herzen beeinflussen, denn es gibt Hinweise auf die Rolle von VD bei der Gesunderhaltung des Herzmuskels und der Kontrolle der kardialen Hypertrophie. Calcitriol ist hier über VDR's möglicherweise an der Aufrechterhaltung der Pumparbeit der Herzventrikel beteiligt<sup>880</sup>. Ferner zeigt die Herzmuskulatur vielgestaltige Reaktionen auf das D-Hormon: zunächst wird ihr Wachstumsverhalten beeinflusst, und es finden Umbauvorgänge statt, die der hypertoniebedingten, myocardialen Hypertrophie entgegenwirken können<sup>881</sup>. Weiterhin verändert sich das Expressionsprofil wichtiger zellulärer Proteine, und – was mit Blick auf Bluthochdruck besonderes wichtig ist – der Kontraktionsablauf des Herzens<sup>882</sup>. Calcitriol scheint in direkter Wirkung die Kontraktionsfähigkeit der Muskelzellen zu senken und so die hochdruckbedingte Hypertrophie des Myocards zu verringern<sup>883</sup>.

Neben der Herzmuskulatur greift das D-Hormon über VDR's auch an der glatten Gefäßmuskulatur an<sup>884</sup> und regt deren Um- und Wiederaufbau an. Es könnte auf diesem Weg zusätzlich die durch Bluthochdruck entstehenden Schäden an den Gefäßen mitbeheben. Überdies verändert es an der glatten Gefäßmuskulatur die Expression verschiedener Marker, deren Bildung mit Gefäßverletzungen in Verbindung stehen. Dies ist ein weiterer Beweis für seine wichtige Rolle in der Regulation der Gefäßfunktion<sup>885</sup>.

Ein anderer Ansatzpunkt ist das Entzündungsgeschehen, welches cardiovaskuläre Erkrankungen häufig begleitet und kennzeichnet, da es durch die immunmodulierenden Eigenschaften von VD (s.o.) gehemmt werden kann. In diesem Zusammenhang ist zunächst die Atherosclerose (eine zentrale Folgeerkrankung der Belastung der Gefäße durch Bluthochdruck) zu nennen, die durch das D-Hormon beeinflussbar scheint<sup>886</sup>. Sie ist durch degenerative und chronisch-entzündliche Prozesse in der Gefäßwand geprägt, die u.a. durch TNF $\alpha$  und IL-6 mediiert werden. Diese Cytokine werden durch aktives VD in vitro

880 Simpson & Weishaar, 1988

881 Weishaar & Simpson, 1987; O'Connell et al., 1994

882 Nibbelink et al., 2006

883 Simpson et al., 2006

884 Weishaar & Simpson, 1987; O'Connell et al., 1994

885 Wu-Wong et al., 2006

886 Cigolini et al., 2006

gehemmt, und in vivo zeigt sich eine inverse Beziehung zwischen dem 25(OH)D<sub>3</sub>-Plasmaspiegel und TNFα<sup>887</sup>. Am Gefäßendothel haben niedrige Ca<sup>2+</sup>-Konzentration im EZR in Kombination mit Calcitriol Auswirkungen auf Parameter, die mit der Atherosclerose in Verbindung gebracht werden<sup>888</sup>: in vitro fördert Calcitriol bei niedriger Ca<sup>2+</sup>-Konzentration die Expression der endothelialen Stickoxyd-Synthase (eNOS), des vaskulär-endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF) und von IL-6; RAGE ('receptor of advanced glycation end products', ein Rezeptor für die Endprodukte der Glycosilierung) aber wird in seiner Bildung gehemmt. Die Steigerung der eNOS in Verbindung mit verringerter RAGE-Expression soll die anti-atherosclerotischen Effekte von Calcitriol teilweise erklären. Auf der anderen Seite steht die vermehrte Bildung von IL-6 und VEGF als Beweis der unter Ca<sup>2+</sup>-Mangelbedingungen proinflammatorischen Aktivität von Calcitriol am Endothel, da diese Reaktion nur bei niedriger Ca<sup>2+</sup>-Konzentration im EZR beschrieben ist.

Auch die kongestive Herzinsuffizienz ist mit Entzündungsprozessen verbunden, die sich durch VD hemmen lassen. Unter Calcitriol steigt hier in vivo der Spiegel des antiinflammatorischen IL-10, während die Konzentration des proinflammatorischen TNF-α sinkt<sup>889</sup>. Ferner reduziert die Applikation von VD auch den PTH-Wert, der auf hohem Niveau die Entstehung von verschiedenen kardiovaskulären Erkrankungen begünstigt<sup>890</sup>.

Zusammenfassend ist zu erwarten, dass Calcitriol das Herz-Kreislauf-System auf mehreren Wegen beeinflusst. Es hemmt die Reninfreisetzung, was den Blutdruck senkt, und nimmt an der Steuerung der Gefäßspannung, der Herzaktivität und der Auf- und Umbauvorgänge in Herz- und Gefäßmuskulatur statt. Zudem wirkt es über seine immunmodulatorischen Fähigkeiten auch mäßigend auf das Entzündungsgeschehen (z.B. Atherosclerose) ein, das kardiovaskuläre Erkrankungen begleitet.

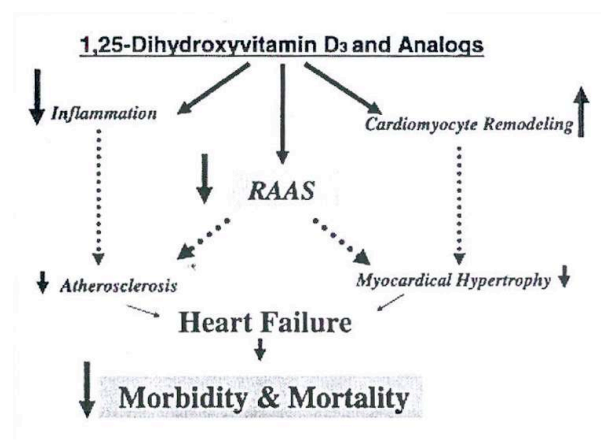
**Abbildung 25**

VD und seine Metaboliten (25(OH)D und 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>) bzw. aktiven Analogas scheinen auf verschiedenen Wegen das Herz-Kreislaufsystem zu beeinflussen. Die Wirkungen auf das RAAS sind zentral und bewiesen.

**Abkürzungen:**

RAAS = Renin-Angiotensin-System

Nach: Holick, 2005



887 Zittermann, 2003  
 888 Talmor et al., 2006  
 889 Schleithoff et al., 2006  
 890 Zittermann et al., 2006

## 6.3. Daten aus Tierversuchen

VDR  $-/-$  Mäuse zeigen im Vergleich zu WT-Mäusen eine erhöhte Reninexpression und folglich höhere Plasmawerte von Angiotensin II, was zu Bluthochdruck, Herzmuskelhypertrophie und vermehrter Wasseraufnahme führt<sup>891</sup>. Behandelt man diese Tiere mit Captopril, einem ACE-Hemmer, so sinkt der Blutdruck, was beweist, dass die Steigerung tatsächlich von dem erhöhten Angiotensin II-Wert herrührte.

Das Versuchsmodell der VDR  $-/-$  Maus wurde auch für die Darstellung der von diesem Rezeptor abhängigen Veränderungen in der Genexpression im Hinblick auf die extracelluläre Matrix (ECM) genutzt<sup>892</sup>. Im Vergleich zur WT-Maus zeigte sich eine deutlich verminderte Expression der der Matrix-Metalloproteinasen MMP2 und MMP3, sowie der Gewebeinhibitoren der Metalloproteinasen (TIMP-2 und TIMP-3). VD spielt demnach eine Rolle bei der Synthese der ECM des Herzens, was das Remodelling des linken Ventrikels teilweise verhindern kann. Dieser Umbauvorgang wird durch MMP's mediiert und trägt zur Entstehung der Kardiodilatation und des Herzversagens bei.

## 6.4. Daten aus der Humanmedizin

### 6.4.1. Studien

Etliche Studien beschreiben einen Zusammenhang zwischen der Entfernung vom Äquator in Amerika, Asien und Europa und der Wahrscheinlichkeit von Bluthochdruck, wobei sie ihre Ergebnisse mit einem möglichen VD-Mangel in Verbindung sehen. In den 80iger Jahren begann man diese negative Korrelation zwischen dem Calcitriol-Blutspiegel und dem Blutdruck zu beobachten<sup>893</sup>, was sich bis in die umfangreiche INTERSALT – Studie fortsetzte. Auch diese stellte eine lineare Verbindung zwischen der Inzidenz von Bluthochdruck und der Nord- oder Südfernung vom Äquator fest<sup>894</sup>.

Dazu passend zeigte Scragg<sup>895</sup> die Verbindung zwischen den Jahreszeiten mit geringerer Sonneneinstrahlung und dem Auftreten von bzw. dem Tod an kardiovaskulären Erkrankungen, was er mit dem schützenden Effekt von UV-Strahlung erklärte.

Die zentrale Rolle des Serumspiegels von 25(OH)D<sub>3</sub> und 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> zeigt sich in

---

891 Li et al., 2002

892 Rahman et al., 2006

893 Sowers et al., 1988; Young et al., 1990; Kristal-Boneh et al. 1997

894 Rostand, 1997

895 Scragg, 1981

verschiedenen Studien: neben seiner inversen Korrelation zu Verkalkungen der Herzkranzarterien<sup>896</sup> und dem Auftreten von akuten Herzinfarkten<sup>897</sup> ist er auch mit der Prävalenz von kardiovaskulären Krankheiten bei Patientinnen mit Diabetes Typ 2 deutlich invers assoziiert<sup>898</sup>. Ferner beschreiben Zittermann et al.<sup>899</sup> einen Zusammenhang zwischen VD-Defizienz (gemessen am 25(OH)D<sub>3</sub>-Spiegel) und der Ätiologie, sowie der Pathogenese von kongestiver Herzinsuffizienz, und stellten bei Patienten mit Herzversagen einen geringeren Spiegel von 25(OH)D<sub>3</sub> und 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> fest. In einer großen Studie (mit 12644 Teilnehmern)<sup>900</sup> zeigte sich die signifikant-negative Korrelation des 25(OH)D<sub>3</sub>-Spiegels mit dem Blutdruck. Die ethnischen Unterschiede beim VD-Spiegel (d.h. seine Abhängigkeit von der Hautfarbe mit höheren Werten bei hellerer Haut) konnten das höhere Risiko von Bluthochdruck bei Schwarzen zu 40% erklären. Die Bedeutung der Übergewichtigkeit (gemessen am BMI, 'body mass index') für den Bluthochdruck ließ sich in der Untersuchung auch darstellen: korrigierte man die Korrelation von VD-Serumspiegel und Blutdruck um den Faktor des BMI, so war sie nur noch im Vergleich zwischen den höchsten und niedrigsten Serumkonzentrationen signifikant.

Zudem ist eine Verbindung zwischen dem Auftreten einer Erkrankung der Herzkranzgefäße und einem VDR-Polymorphismus beschrieben<sup>901</sup>.

### 6.4.2. Klinische Versuche

Weitere Quellen beschreiben Zusammenhänge zwischen dem VDR, Calcitriol und dem Blutdruckniveau. Unter VD-Supplementation und Calcitriolgabe wurde ein Sinken des Blutdrucks bei Patienten mit Bluthochdruck oder Hyperparathyreoidismus<sup>902</sup> beobachtet. Auch UV-B Strahlung dreimal pro Woche führte bei Patienten mit mäßigem Bluthochdruck binnen drei Monaten zu einer Steigerung der Plasmakonzentration von 25(OH)D<sub>3</sub> um 180% und einem Abfall des systolischen und diastolischen Drucks um durchschnittlich je 6 mmHg, was die Werte wieder in den Normalbereich brachte. Interessanterweise zeigte sich bei Anwendung von UV-A Strahlung unter gleichen Bedingungen keine Auswirkung auf den Blutdruck<sup>903</sup>.

896 Doherty et al., 1997; Watson et al., 1997

897 Scragg et al., 1990

898 Cigolini et al., 2006

899 Zittermann et al., 2003; Zittermann et al., 2006

900 Scragg et al., 2006

901 Ortlepp et al., 2001

902 Mehta et al., 2002

903 Krause et al., 1998

Bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung bewirkte die Gabe des VDR-Liganden Paricalcitol eine im Vergleich zur Behandlung mit Calcitriol um 18% verringerte Sterblichkeitsrate (Beobachtungszeitraum 18 Monate)<sup>904</sup>. Das VD-Analog scheint also schonender als das D-Hormon für Nieren, Herz (und Leber?) zu sein.

Eine große placebo-kontrollierte und doppelblind durchgeführte klinische Studie<sup>905</sup> beschäftigte sich bisher mit dem Effekt der täglichen Gabe von 2000 IU VD und 500 mg Ca<sup>2+</sup> auf Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz. Hier zeigte sich das Niveau des Entzündungsgeschehens in Reaktion auf die immunmodulierenden Eigenschaften von VD zwar deutlich reduziert, die Mortalitätsrate blieb aber unbeeinflusst. Es fanden sich ferner Hinweise darauf, dass eine Störung des Gleichgewichts zwischen PTH und Calcitriol das Voranschreiten der Erkrankung begünstigt. Die Ergebnisse der Studie empfehlen VD als mögliches antiinflammatorisches Therapeutikum der kongestiven Herzinsuffizienz. Da jedoch weitere Ergebnisse aus vergleichbar umfangreichen Arbeiten nicht vorliegen, sind die vorhandenen Daten noch zu spärlich, um das tatsächliche Ausmaß der Wirksamkeit und Sicherheit von VDR-Liganden in der Therapie von Bluthochdruck und Herzinsuffizienz abschätzen zu können.

## 6.5. Perspektiven

Aus den beschriebenen Ergebnissen (die auf der Ebene der zellulären Mechanismen in vitro durchaus beachtlich sind) leitet sich die bedeutende Möglichkeit ab, aus nicht-calcämischen Analoga von Calcitriol wirksame Therapeutika gegen Bluthochdruck und seine Folgeerscheinungen entwickeln zu können, was auf der Schiene der Renininhibitoren bislang noch nicht gelungen ist<sup>906</sup>. Auch zeigt sich deutlich, dass es sinnvoll ist, prophylaktisch auf eine ausreichend hohe VD-Versorgung zu achten, um das Abgleiten in den Bluthochdruck vermeiden zu können<sup>907</sup>.

---

904 Teng et al., 2003

905 Schleithoff et al., 2006

906 Li et al., 2004

907 Li et al., 2004; zur Menge und Art der Supplementation siehe Vieth, 1999



## 7. Das Zentrale Nervensystem

### 7.1. Grundlagen

#### 7.1.1. Zelltypen und -funktionen

##### Nervenzellen

Als die Funktionsträger des Nervensystems sind die Nervenzellen mit ihren Fortsätzen (in ihrer Gesamtheit als Neuronen bezeichnet), für die Erregungsleitung verantwortlich. Sie liegen in der grauen Substanz von Hirn und Rückenmark, sowie in den Spinalganglien und Ganglien des vegetativen Nervensystems und sind über Fortsätze (oder Axone: ein Neurit und viele Dendrite) untereinander und mit den Erfolgsorganen verbunden. Ihre Regenerationsfähigkeit ist sehr stark eingeschränkt, weswegen sie bei Verlust nicht oder kaum durch neue Zellen ersetzt werden können; jedoch übernehmen andere Nervenzellen bisweilen ihre Aufgaben.

##### Neuroglia

Die Neuroglia ist das Stütz- und Hüllgewebe des Nervensystems. Bis auf die Microglia (die die im ZNS ansässigen Macrophagen umfaßt) stammen ihre Zelltypen (Astrocyten, Oligodendroglia und Mantelzellen) von Glioblasten ab. Durch Beteiligung an der Blut-Hirn-Schranke hat die Neuroglia im Stoffwechsel, aber auch bei Phagocytose, Regeneration und Narbenbildung wichtige Aufgaben.

##### Astrocyten (Macrogliä)

Diese Zellgruppe bildet den größten Teil der weißen und grauen Substanz des Gehirns. Sie umhüllen die Blutkapillaren und kontrollieren so den Stoffaustausch zwischen Blut und Nervenzellen, sind also ein Teil der Blut-Hirn-Schranke. Bei Gewebeerstörungen beteiligen sie sich durch Phagocytose an der Abräumreaktion und können Defekte durch Zellteilungen ausfüllen, wodurch gliöse Narben entstehen. Während man die Langstrahler (Astrocyten mit langen Zellfortsätzen) in der weißen Substanz findet, liegen die Kurzstrahler in der grauen Substanz, wo sie die Blut-Hirn-Schranke bilden und mechanische Funktionen ausüben. Flügelartige Astrocyten kommen lediglich in der Körnerschicht des Kleinhirns vor.

### Oligodendroglia und Mantelzellen

Die Mantelzellen sind die Gliazellen der peripheren Nerven und umhüllen die Nervenzellen vollständig. Sie umhüllen die Nervenfortsätze, indem sie deren Markscheiden bilden, und werden als Schwann'sche Zellen bezeichnet. Im Gegensatz zu diesen kann eine einzelne Zelle der Oligodendroglia die Markscheiden für mehrere Axone bilden und ist an der Myelinbildung beteiligt.

### Microglia

Microglia bezeichnet die im ZNS ansässigen Macrophagen. Diese stammen von myelomonocytischen Vorläuferzellen ab und setzen sich schon in der Embryonalentwicklung im ZNS fest. Hier werden sie als die wichtigsten Mediatoren von Immunantworten angesehen und befinden sich normalerweise in einem Ruhezustand, aus dem sie in Reaktion auf Schäden verschiedenster Art schnell heraustreten und aktiviert werden<sup>908</sup>. Diese Aktivierung äußert sich z.B. durch das Erlangen immunregulatorischer Fähigkeiten wie Antigenpräsentation, Phagozytose und Cytotoxizität<sup>909</sup>, wobei am Ort der Entzündung auch MHC und das kostimulatorische Molekül B7 vermehrt gebildet werden<sup>910</sup>. Zusätzlich beginnt die Produktion von löslichen Faktoren wie TNF, IL-1, IL-6 und NO<sup>911</sup>.

Alle Aktivitäten der Microglia sind zur Abwehr von Infektionen nötig, führen aber bei übermäßigem Auftreten (z.B. im Rahmen von immunmedierten Erkrankungen des ZNS, wie AIDS und MS, und einigen neurodegenerativen Prozessen, wie der Alzheimer'schen Krankheit) zu schweren Schäden<sup>912</sup>.

Desweiteren phagozytiert die Microglia bei Gewebeerstörungen im Nervensystem tote Zellen - eine Eigenschaft, nach der man ihnen den Namen 'Abräumzellen' gegeben hat.

---

908 Streit et al., 1999

909 Streit et al., 1999; Aloisi et al., 'Glia-T cell dialogue.', 2000

910 Menendez Iglesias et al., 1997

911 Chao et al., 'Cytokine release...', 1992; Chao et al., 'Activated microglia...', 1992

912 Munoz-Fernandez & Fresno, 1998; Gonzales-Scarano & Baltuch, 1999; Streit, 2000 fassen zusammen.

## 7.1.2. Pathologische Prozesse im ZNS

Mit Blick auf die Aufgaben von Vitamin D werden hier nur die typischen degenerativen Veränderungen des Alters, ischämische Zustände (z.B. infolge von Schlaganfällen) und die Alzheimer'sche und die Parkinson'sche Krankheit angesprochen. Bei den beiden letzteren finden in bestimmten Regionen des Gehirns, z.B. dem Locus coeruleus und dem Hippocampus, degenerative Prozesse statt, die zu einer verringerten Zahl von Neuronen führen. Die Ursache dieses Zellverlustes sieht man (zumindest teilweise) im oxidativen Stress der betroffenen Zellen.

### 7.1.2.1. Parkinson'sche Krankheit

Parkinson ist die häufigste neurologische Erkrankung im fortgeschrittenen Lebensalter; ca. 1% der über 60-jährigen (und hier v.a. Männer) sind davon betroffen. Neben Hypo- oder Akinese (allgemein verlangsamten Bewegungen, verändertem Gangbild, Mikrographie, leiserer und monotoner Sprache und Bewegungsstörungen wie Fallneigung) fallen **klinisch** auch Rigor (Muskelstarre in verschiedenen Bereichen) und grobschlägiger Ruhetremor auf. Bei Bewegungen setzt dieses Zittern aus, weswegen z.B. die Schrift leserlich bleibt. Man unterscheidet v.a. das idiopathische Parkinson-Syndrom mit unklarer **Ätiologie** von sekundärem Parkinson, der durch Arteriosclerose, Entzündungen, toxisches Geschehen oder andere Noxen verursacht wird.

Die **Therapie** erfolgt i.d.R. durch Anticholinergika, Amantidin, Dopamin-Substitution und begleitende Maßnahmen wie Krankengymnastik und psychosoziale Betreuung.

Zunächst werden alle Symptome zur Einstufung des Krankheitsgrades nach der einheitlichen Bewertungsskala für Parkinson (UPDRS) beurteilt. Weiter kann man die Erkrankung in zwei Unterarten differenzieren, wobei symptomatisch in der ersten Tremor das Krankheitsbild dominiert, während in der zweiten Haltungsinstabilität und Gangschwierigkeiten (postural instability and gait difficulty; PIGD) überwiegen<sup>913</sup>. Auch prognostisch und therapeutisch unterscheiden sich die zwei Formen, da die PIGD-Gruppe auf die Therapie durch den Ersatz dopaminergischer Pharmaka (dopaminerg-Ersatz-Therapie) schlechter anspricht, ein schnelleres Fortschreiten der motorischen Behinderungen aufweist und eine schlechtere Prognose als die andere Gruppe hat<sup>914</sup>. Diese Unterschiede mögen ihre Ursache in der Beteiligung verschiedener neuronaler Mechanismen haben.

Im Mittelpunkt des Krankheitsgeschehens stehen die dopaminergen Neuronen. Postmortem durchgeführte Studien lieferten Grund zur Annahme, dass oxidativer Stress eine

913 Zetusky et al., 1985

914 Zetusky et al., 1985; Jankovic et al., 1990

Schlüsselstellung im Sterben der dopaminergen Neuronen einnimmt<sup>915</sup>. Die Neurotoxizität von Glutamat (das unter physiologischen Bedingungen ein exzitatorischer Transmitter ist) mag eine wesentliche Rolle beim selektiven Sterben dopaminerger Neuronen im Rahmen von Parkinson spielen. Große Mengen Glutamat allerdings fördern die Entstehung von reaktiven Sauerstoffspezies und von NO, was zum Zelltod führt<sup>916</sup>. Klinische Studien haben eine veränderte Konzentration verschiedener Ionen (z.B. erhöhte Eisen- und Zink-Konzentrationen) im nigrostriatalen dopaminergen System gezeigt<sup>917</sup>. Für die Therapie von Parkinson scheint der gliale neurotrophe Faktor (GDNF, ein Mitglied der TGF- $\beta$  Familie) ein vielversprechender Kandidat zu sein<sup>918</sup>, wobei aber das Problem besteht, dass GDNF die Blut-Hirn-Schranke nicht passieren kann<sup>919</sup>.

### 7.1.2.2. Alzheimer'sche Krankheit

Diese Erkrankung tritt ab dem 40. Lebensjahr, teilweise familiär gehäuft und v.a. bei Frauen auf. Sie äußert sich anfangs in Form von Gedächtnisstörungen, wird später aber auch von vielen anderen zentralnervösen Symptomen wie Unruhe, Orientierungsstörungen, Aphasie, Agnosie und psychischen Veränderungen wie Euphorie oder Depressionen begleitet.

Die makroskopisch sichtbare Hirnatrophie, die v.a. die Hirnrinde betrifft, stellt sich histologisch als granulovakuoläre Degeneration mit senilen Plaques, Alzheimer-Degenerationsfibrillen (dicke Fibrillen im Cytoplasma der Nervenzellen) und evtl. Amyloidablagerungen dar. Biochemisch zeigt sich u.a. eine reduzierte Acetylcholinsynthese, die auf der verringerten Aktivität der Cholinacetylase basiert. Die Ätiologie von Alzheimer ist noch ungeklärt, man vermutet aber die Beteiligung genetischer und/oder metabolischer Störungen, bzw. Slow-Virus-Infektionen. Eine gezielte Therapie ist noch nicht bekannt, weswegen man sich mit einer symptomatischen Behandlung begnügen muss.

### 7.1.2.3. Ischämie und ihre Folgen

Die cerebrale Ischämie ist weltweit ein großes Problem und z.B. in den USA die dritthäufigste Todesursache<sup>920</sup>. Ihre üblichste **Ätiologie** ist die Apoplexie (auch Schlaganfall oder Gehirnschlag), die wiederum unterschiedliche Ursachen haben kann. Neben dem ischämischen Hirninfarkt, der infolge einer Embolie (wegen guter intracerebraler

915 Jenner et al., 1998

916 Sawada et al., 'Methylphenylpyridium...!', 1996; Sawadwa et al., 'Different mechanisms...!', 1996; Sawada et al., 'Mechanisms of resistance...!', 1996

917 Dexter et al., 1989

918 Bjorklund et al., 1997; Gash et al., 1998

919 Wang, J.Y., et al., 2001

920 Brown et al., 1996; Menotti et al., 1996; Toumilehto, 1996

Kollateralisierung seltener wegen einer Stenose) entsteht, kommt hier auch eine intracerebrale Massenblutung (oder primären hämorrhagischen Insult) ursächlich infrage. Letztere entsteht durch eine Gefäßruptur im Gehirn, die v.a. aufgrund von Angiopathien (z.B. in Verbindung mit Bluthochdruck) auftritt. Eine Unterscheidung der beiden möglichen Entstehungsabläufe kann nur durch bildgebende Verfahren wie CT oder MRT geschehen, da sich die **Symptome** trotz unterschiedlicher Ätiologie gleichen: akut einsetzende Beschwerden, die sich nach dem betroffenen Hirnareal richten und z.B. Lähmungen, Bewußtseins- und Sprachstörungen beinhalten.

Die **Therapie** reicht von neurochirurgischen Eingriffen zur Druckentlastung bei Blutungen über Atmungs- und Kreislaufüberwachung, sowie Blutdrucksenkung bis zur (frühzeitig zu beginnenden) Krankengymnastik. Durch Neuroprotektiva kann die Versorgung von infarktfernen, jedoch im Ischämiebereich liegenden Neuronen verbessert werden, was das Überleben der Zellen ermöglicht und so den Schaden des Infarktes begrenzt.

Die Zellen in unmittelbarer Nähe des Infarktes sind wegen der massiven Mangelversorgung, dem ödembedingten Druck und den toxischen Einflüssen, die durch die anfallenden Produkte des Zellstoffwechsels und das evtl. ausgetretene Blut (Eisen wirkt toxisch und erzeugt oxidativen Stress) entsteht, nicht zu retten. Doch der Bereich, in dem sich der Schaden erstreckt, reicht auch in entferntere Gebiete, die auf eine Versorgung durch das betroffene Blutgefäß angewiesen sind oder unter dem Ödemdruck, bzw. den austretenden Toxinen leiden. Diese zeigen ein z.T. als Panikreaktion bezeichnetes Verhalten und gehen oft ebenfalls zugrunde, was die Regenerationsfähigkeit des ZNS einschränkt, da weniger Neuronen zur Übernahme ausgefallener Funktionen zur Verfügung stehen und auch der geschädigte Bereich größer ist.

#### 7.1.2.4. Altersbedingte Degeneration

Das Altersgehirn weist üblicherweise atrophische Veränderungen auf, v.a. da Flüssigkeit aus dem ZNS verloren geht und die Nervenzellen nicht mehr optimal versorgt sind, weswegen sie sterben (ab dem 20. Lebensjahr ca. 20 000/Tag). Histologisch findet man senile Drusen (auch senile Plaques oder Amyloid-Plaques genannt; es handelt sich um interstitielle Ablagerungen neuronaler Filamentproteine), Alzheimer- und Degenerationsfibrillen und Polyglucosaneinschlüsse. Auch scheint das Altern des Gehirns mit einer Veränderung der neuronalen  $\text{Ca}^{2+}$ -Homöostase einherzugehen<sup>921</sup>.

## 7.2. Die Rolle von Vitamin D im ZNS<sup>922</sup>

Vitamin D hat im Nervensystem weitreichende Wirkungen, die bei der vorgeburtlichen Entwicklung angefangen<sup>923</sup>, über den Einfluß auf lokale Immunreaktionen und Alterungsprozesse bis zur Einflußnahme auf Stimmungen und psychische Störungen reichen<sup>924</sup>. Dennoch muß man davon ausgehen, dass diese Effekte weitgehend auch durch andere Substanzen und Signalübertragungswege vermittelt werden können, da weder rachitische Menschen offensichtliche Funktionsstörungen des Nervensystems zeigen, noch z.B. bei VDR -/- Mäusen deutliche Abnormitäten des Gehirns vorliegen<sup>925</sup>. Bei letzteren mag sich aber vielleicht auch wegen ihrer ganz speziellen und sorgfältig kontrollierten Umweltbedingungen die Rolle von Calcitriol im Nervensystem und die Bedeutung seines Fehlens nicht offen zeigen. VD-Mangel in der vorgeburtlichen Entwicklung von Ratten führte dem gegenüber zu veränderter Funktion von Mitochondrien, Synapsen und Zytoskelett im Gehirn der herangewachsenen Tiere<sup>926</sup>.

Zu diesem Themenbereich fehlen genauere Untersuchungen noch, weswegen man von dem komplexen Geflecht der vielen Effekte und Wechselwirkungen zwischen verschiedenen Wirkungsträgern noch relativ wenig weiß. Es wird lange und intensive Arbeit benötigen, um hier Klarheit über Zusammenhänge und Details zu erlangen. Diese Untersuchungen sind aber sinnvoll, da sie das Verständnis der Zusammenhänge und Funktionsabläufe verbessern und die Therapierbarkeit von ZNS-Erkrankungen optimieren könnten. So gibt es z.B. trotz eines großen Bedarfes und vielen Jahren aufwändiger Studien noch kein Medikament im klinischen Gebrauch, das spezifisch auf Neuronen wirkt.

- 
- 922 Die Aspekte dieses Themas, die sich ausschließlich auf den Bereich der Autoimmunkrankheiten oder der Tumore beziehen, werden im Kapitel über MS (Kap. 3.3.1.), bzw. über Hirntumore (Kap. 5.6.2.) behandelt.
- 923 Garcion et al., 2002; Eyles et al., 2003 geben Beispiele aus diesem weitläufigen Themengebiet, das wie alle embryonalen und fetalen Funktionen des D-Hormones in dieser Arbeit aus Platzgründen nicht (ausführlich) besprochen werden kann.
- 924 Diese Wirkungsbereiche werden weiter unten genauer behandelt.
- 925 Chun Li et al., 1997; Yoshizawa et al., 1997; Panda et al., 2001
- 926 Eyles et al., 'Developmental vitamin D deficiency is associated...', 2006

### 7.2.1. Vitamin D Rezeptoren

Im Rahmen der generellen Suche nach neuen Lokalisationen des VDR fand man auch im ZNS auf verschiedenen Zelltypen<sup>927</sup> und in verschiedenen Bezirken des Nervensystems diesen Rezeptor: auf Neuronen und Gliazellen des limbischen Systems, Plexus chorioideus, Hippocampus, präfrontalen Cortex, Cerebellum, Thalamus, der Amygdala, subventriculären Zone (einer der wichtigsten Bereiche im Gehirn, die lebenslang Nervenstammzellen aufweist<sup>928</sup>), sowie anderer Regionen des Gehirns, Rückenmarks und peripheren Nervensystems. Einige dieser Regionen (Hippocampus, präfrontaler Cortex und Cerebellum) sind oft von neurodegenerativen Erkrankungen betroffen<sup>929</sup>, doch über die dort durch VD oder Calcitriol ausgelösten Reaktionen ist wenig bekannt. Allerdings weiß man, dass Calcitriol die Blut-Hirn-Schranke durchschreiten<sup>930</sup> und an VDR's im Gehirn binden<sup>931</sup> kann, wobei seine physiologische Konzentration dort bei ca. 10pM liegt<sup>932</sup>. Zusätzlich wurden im ZNS auch Membranrezeptoren für Calcitriol entdeckt<sup>933</sup>, die schnelle Wirkungen von VDR-Liganden vermitteln.

Die weite Verbreitung von verschiedenen Rezeptortypen im ZNS gibt einen ersten Hinweis auf die dort vielfältigen Aufgaben des D-Hormons. Sie ermutigt zu der These, dass Calcitriol im ZNS wie ein neuroaktives Steroid die Erregbarkeit der Neuronen moduliert und auch weitere elektrophysiologische Phänomene beeinflusst<sup>934</sup>.

### 7.2.2. Vitamin D Metabolismus

Im Gehirn (und zwar z.B. im Hypothalamus, in der Substantia nigra, im Cerebellum und in den Neuronen der Retina) wurde einerseits die 1 $\alpha$ -Hydroxylase, andererseits die 24-Hydroxylase nachgewiesen<sup>935</sup> (s. Abb. 26).

Damit verfügt das ZNS über die Enzymausstattung zur Synthese und zum Abbau des aktiven D-Hormons, was diesem eine gut steuerbare, auto- und/oder paracrine Funktion einräumt, die v.a. vom 25(OH)D<sub>3</sub>-Serumspiegel abhängt und VD als hormonelles Neurosteroid mit einer wohl wichtigen Rolle im Nervensystem darstellt<sup>936</sup>.

- 
- 927 Stumpf et al., 1979; Stumpf et al., 1982; Stumpf et al., 1988; Cornet et al., 1998; Prüfer et al., 1999; Baas et al., 2000; Langrub et al., 2001; Walbert et al., 2001
- 928 Veenstra et al., 1998
- 929 Walbert et al., 2001; Eyles et al., 2005
- 930 Gascon-Barre & Huet, 1983
- 931 Langub et al., 2001; Garcion et al., 2003
- 932 Kalueff et al., 'Mechanisms of neuroprotective...', 2004
- 933 Jia & Nimere, 1999
- 934 Zakon et al., 1998; Rupprecht & Holsboer, 1999
- 935 St-Arnaud, 1999; Zehnder et al., 2001; Eyles et al., 2005
- 936 Prüfer et al., 1999; Brewer et al., 2001; Garcion et al., 2002; Eyles et al., 2003; Brown et al., 2003

### 7.2.3. Wirkungen auf zellulärer Ebene

Die starken neuroprotektiven Effekte von Calcitriol basieren auf mehreren voneinander unabhängigen Mechanismen<sup>937</sup> (s. Abb. 26 und Tab. 11); sie verhindern oder vermindern Schäden, verbessern die Versorgung der Nervenzellen und hemmen die altersbedingte Neurodegeneration. Die optimierte Nervenzellversorgung ist für die Wirkungen in den beiden anderen Bereichen mitverantwortlich, da sie den Zustand der Zellen verbessert und somit ihre Widerstandsfähigkeit erhöht (s.u.).

### Neurotrophie

Neurotrophische Fähigkeiten beweist VD durch seine Induktion verschiedener Neurotrophine<sup>938</sup>: in Neuronen, Gliazellen und Schwann'schen Zellen stimuliert es die Expression des Nerven-Wachstumsfaktors (NGF)<sup>939</sup>, des Neurotrophin NT3, des glialen neurotrophen Faktors (GDNF, der z.B. die durch Ischämie entstehenden Schäden am ZNS verringert<sup>940</sup> und antiapoptotisch, bzw. antioxidativ wirkt) und des Neurotrophin-Rezeptors p75<sup>NTR</sup>, hemmt hingegen die Bildung von NT4<sup>941</sup>. Calcitriol fördert so die Neuentstehung von Neuriten, und sein Mangel führt zu verminderter Bildung von p75<sup>NTR</sup> und Neurotrophinen<sup>942</sup>. Unter ischämischen Bedingungen im Gehirn bewirkt diese Induktion der Neurotrophine den neuroprotektiven Effekt von Calcitriol<sup>943</sup>, und auch für die Wirkung des D-Hormons gegen die Altersdegeneration des ZNS sind diese Mechanismen verantwortlich<sup>944</sup>.

### Neuroprotektion

Im Bereich der Schutzfunktionen von VDR-Agonisten für das Gehirn sind zunächst ihre immunmodulatorischen Fähigkeiten zu nennen<sup>945</sup>, die sich als Immunsuppression äußern und so immunbedingte Schäden gering halten. Calcitriol wirkt nicht nur auf patrouillierende Zellen der Immunabwehr, sondern auch auf Zellen, die wie Microglia und Astrocyten im ZNS residieren<sup>946</sup>. Es induziert hier die Bildung der antiinflammatorischen Cytokine IL-4 und

- 
- 937 Shinpo et al., 2000; Rotkiewicz et al., 2001; Garcion et al., 2002  
 938 Chen et al., 2003  
 939 Saporito et al., 1993; Saporito et al. 1994 stellten auch in vivo die VD-induzierte Steigerung der NGF-Bildung fest. Auch ein VD-Analog (CB 1093) zeigte bei Robbins et al., 1997 die gleiche Wirkung.  
 940 Genaueres über die Mechanismen der GDNF-Wirkungen ist bei Wang, Y., et al., 2002 nachzulesen.  
 941 In vitro Ergebnisse bei Neveu et al., '1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> regulates...', 1994; Neveu et al., 'Synthesis of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>...', 1994; Cornet et al., 1998; Verity et al., 1999; Baas et al., 2000; Wang, Y., et al., 2000; Wang, J.Y., et al., 2001; Sanchez et al., 2002; Brown et al., 2003; Eyles et al., 2003.  
 942 Brewer et al., 2001; Erben et al., 2002  
 943 Wang, Y., et al., 2000  
 944 Landfield & Cadwallader-Neal, 1998; Garcion et al., 2002  
 945 Bemiss et al., 2002; Capiati et al., 2002; Meehan & DeLuca, 2002; siehe v.a. Ausführliches im Kapitel über das Immunsystem.  
 946 Nataf et al., 1996; Garcion et al., 1997; Garcion et al., 1998



TGF- $\beta$ <sup>947</sup>, wohingegen die proinflammatorischen Cytokine IL-6, TNF- $\alpha$  und GM-CSF in ihrer Expression in Microglia-Zellen gehemmt werden<sup>948</sup>. Auch MHC II und der Cofaktor CD4 werden in ihrer Bildung gehemmt, und diese spielen eine bedeutsame Rolle bei autoimmun ablaufenden Prozessen im ZNS<sup>949</sup>. Durch ihre Inhibition erschwert VD die Antigenpräsentation und die Aktivierung von Lymphocyten.

Weitere Schadverminderung ermöglichen VDR-Liganden durch die Reduktion des Ca<sup>2+</sup>-Spiegels im Gehirn<sup>950</sup>, da das Ausmaß neurotoxischer Prozesse parallel zu seinem Niveau zunimmt, diese also bei niedriger Ca<sup>2+</sup>-Konzentration geringer ausfallen<sup>951</sup>. Die beiden hier bekannten Abläufe schützen die Neuronen vor toxischen Schäden, indem sie auf zwei Arten den intracellulären Ca<sup>2+</sup>-Spiegel senken<sup>952</sup>. Einerseits hemmt VD im Hippocampus die Bildung von Ca<sup>2+</sup>-Kanälen des L-Typs<sup>953</sup>, andererseits fördert es die Expression der Ca<sup>2+</sup>-bindenden Proteine Parvalbumin, Calbindin D9k und Calbindin D28k<sup>954</sup>. Durch die Inhibition von Ca<sup>2+</sup>-Kanälen des L-Typs erzeugt Calcitriol nicht nur neuroprotektive Effekte, sondern greift auch in wesentliche calcium-abhängige neuronale Prozesse ein. Diese umfassen die Erregbarkeit, die Genexpression und den Langzeit-Spannungsauf- und -abbau in Nervenzellen<sup>955</sup>.

Einen zusätzlichen Schutzmechanismus stellt die Steigerung der Aktivität der  $\gamma$ -Glutamyl-Transpeptidase dar, die das Schlüsselenzym des Glutathionstoffwechsels ist<sup>956</sup>. So wirkt Calcitriol protektiv gegen die experimentell durch Eisen- und Zink-Ionen verursachten Noxen am Gehirn, indem es die Konzentration des Antioxidans Glutathion (GSH, das vor der Schädigung von Radikalen schützt) erhöhte und dadurch die gebildete Menge an Wasserstoffperoxid (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) verringert<sup>957</sup>.

Nanomolare Konzentrationen von Calcitriol (0,1-100 nM) schützen die Neuronen also vor den direkten Wirkungen von Superoxid ( $\cdot\text{O}_2^-$ ) und Wasserstoffperoxid (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)<sup>958</sup>, doch interagieren die reaktiven Sauerstoff- und Stickstoffverbindungen auch mit den Wirkungen

- 
- 947 Cantorna et al., '1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> is a positive...', 1998  
 948 Cantorna et al., 1996; D'Hellencourt et al., 2003; Garcion et al., 2003 berichten gleichlautend, wobei D'Hellencourt et al. auf Ebene der mRNA bei IL-6 und TNF- $\alpha$  keine Hemmung feststellen konnten und daher einen posttranskriptionellen Prozeß vermuten.  
 949 Bemiss et al., 2002; Garcion et al., 2002; Garcion et al., 2003  
 950 Brewer et al., 2001; Ibi et al., 2001; Garcion et al., 2002; interessanter Weise wirkt Calcitriol hier entgegen seiner üblichen Wirkart und senkt den Calciumspiegel.  
 951 Shinpo et al., 2000  
 952 Li, Pirro & Demay, 1998; Cornet et al., 1998; Lösel & Wehling, 'Nongenomic actions...', 2003  
 953 Brewer et al., 2001; Lösel & Wehling, 'Nongenomic actions...'; 2003; Lösel & Wehling, 'Non-genomic aldosterone...', 2003  
 954 Sutherland et al., 1992; Cornet et al., 1999; Li, Pirro & Demay, 1998; Lösel & Wehling, 'Nongenomic actions...'; 2003; Lösel & Wehling, 'Non-genomic aldosterone...'; 2003  
 955 Brewer et al., 2001  
 956 Garcion et al., 2002; Garcion et al., 2003  
 957 Chen et al., 2003; Lin et al., 'Zinc-induced apoptosis...', 2003  
 958 Chatterjee, 2001; Ibi et al., 2001; Lin et al., 2003; Tetich et al., 2003

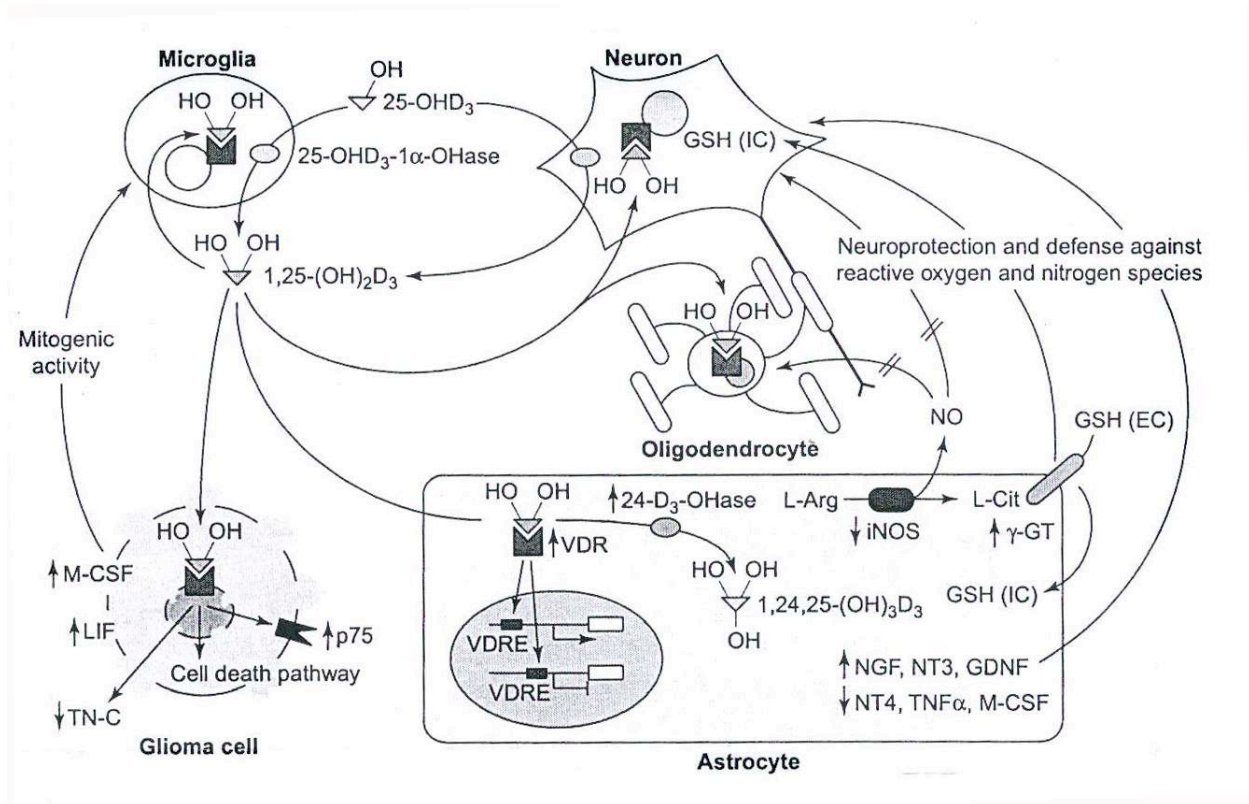
des D-Hormons. Sie hemmen die Signalübertragung auf Ebene der Transkriptionsinduktion, was die neuroprotektiven Wirkungen von VD stark beeinflusst. Während das Sauerstoffradikal, Superoxid und Peroxinitrit die Assoziation des ligandengebundenen VDR mit der DNA irreversibel hemmen, ist dieser Effekt bei  $H_2O_2$  teilweise reversibel<sup>959</sup> und bei NO völlig reversibel. Letzteres wird daher als Modulator der genomischen VD-Wirkungen im Gehirn angesehen<sup>960</sup>, da im Gegenzug zu den Effekten von NO auf die Aktivitäten von Calcitriol auch letzteres den NO-Spiegel senken kann. Hierzu inhibiert es im Gehirn und Rückenmark die Expression der induzierbaren Typ II NO-Synthase (NOS II oder iNOS)<sup>961</sup>. Diese Hemmung der NO-Entstehung erfolgt in Neuronen, Oligodendroglia, Microglia und Astrocyten (und auch in Macrophagen, s. Kap. 3.2.4.) und beruht auf der Bindung des VD-VDR-Komplexes an ein transkriptionshemmendes VDRE in der Promotorregion des NOS II-Gens<sup>962</sup>. Sie ist ein wichtiger Mechanismus der neuroprotektiven Wirkungen von Calcitriol, da die Induktion der NOS II in Neuronen und anderen Zellen des ZNS bei vielen Verletzungen und Krankheiten (wie Ischämie, Alzheimer, Parkinson, AIDS und andere Infektionen, MS und EAE) auftritt, und eine übermäßige Bildung von NO Neuronen und Oligodendrocyten massiv schädigt<sup>963</sup>.

Auch im Einsatz gegen verschiedene Neurotoxine wie Glutamat<sup>964</sup>, 6-Hydroxydopamin (6-OHDA)<sup>965</sup>, 1-Methyl-4-Phenylpyridin und L-Buthionin-Sulfoximin<sup>966</sup>, sowie bei experimenteller Ischämie im Gehirn<sup>967</sup> bewies Calcitriol eine neuroprotektiven Fähigkeiten.

Bei der Beurteilung der Schutzmechanismen des D-Hormons verglich man VD-Analoga wie (24R)-1,24-Dihydroxyvitamin  $D_3$  (PRI-2191) mit Calcitriol, da die neuroprotektiven Wirkungen von der peripheren Calciumhomöostase unabhängig scheinen. Neben dem oben beschriebenen  $H_2O_2$  wurden auch N-Methyl-D-Aspartat (NMDA) und Kainate-Säure [die beide durch verstärkte Ausschüttung von Lactat-Dehydrogenase (LDH) deaktiviert werden können] als toxische Testsubstanzen verwendet. Die Analoga verringerten die Schäden *in vitro* deutlich, und auch ein Anstieg der LDH konnte gemessen werden<sup>968</sup>.

- 
- 959 Kröncke et al., 2002  
960 Kröncke et al., 2002  
961 Garcion et al., 1997; Garcion et al., 2002; Garcion et al., 2003  
962 Garcion et al., 2003  
963 Mitrovic et al., 1994; Dawson et al., 1996  
964 Ibi et al., 2001  
965 Wang, J.Y., et al., 2001  
966 Shinpo et al., 2000  
967 Siehe hierzu das Kapitel über Tierversuche zum Thema der Zirkulationsstörungen.  
968 Tetich et al., 2004

**Abbildung 26**  
Stoffwechsel- und Signalübertragungswege, sowie Funktionen von Calcitriol im ZNS.



**Abkürzungen:**

1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> = Calcitriol; 1,24,25(OH)<sub>3</sub>D<sub>3</sub> = 1,24,25-Trihydroxyvitamin D<sub>3</sub>; 24-D<sub>3</sub>-OH-ase = Vitamin D<sub>3</sub>-24-Hydroxylase; 25-(OH)-D<sub>3</sub>-1α-OHase = 25-Hydroxyvitamin D<sub>3</sub>-1α-Hydroxylase; VDR = Vitamin D Rezeptor; VDRE = Vitamin D Response Element  
 NGF = Nerven-Wachstums-Faktor; NT3 = Neurotrophin 3; NT4 = Neurotrophin 4; GDNF = Glia Zelllinien derivierter neurotrophischer Faktor; TNFα = Tumor-Nekrose-Faktor α; M-CSF = Macrophage-stimulierender Faktor; γ-GT = γ-Glutamyl-Transpeptidase; NO = Stickoxyd; iNOS = induzierbare Stickoxyd-Synthase; GSH(IC) = intrazelluläres Glutathion; GSH(EC) = extrazelluläres Glutathion; L-Arg = L-Arginin; L-Cit = L-Citrullin; TN-C = Tenascin C; p 75 = niederaffiner NGF-Rezeptor; LIF = Leukemia-inhibiting Factor

**Nach:** Garcion et al., 2002

Eine Vorbehandlung durch Calcitriol konnte *in vitro* auch die dexamethason-induzierte Apoptose von primären Hippocampuszellen verhindern<sup>969</sup>, wobei der zugrundeliegende Mechanismus, sein Umfang und seine Bedeutung noch unklar sind. Darüber hinausgehend kann das D-Hormon auch Glucocorticoid-Effekte antagonisieren<sup>970</sup>: trotz der Anwesenheit von Glucocorticoid beobachtete man fortgesetztes Neurit-Wachstum und Differenzierung bei Progenitorzellen des Hippocampus.

Calcitriol verringerte zudem die Transaktivierungs-funktion des Glucocorticoid-Rezeptors

969 Obradovic et al., 2006

970 Obwohl dieses Thema sich v.a. mit der vorgeburtlichen Entwicklung des Gehirnes auseinandersetzt, sei es hier kurz erwähnt, da die Ergebnisse sich (wie der antiapoptotische Effekt) z.T. auch in andere Bereiche erstrecken.

(GR)<sup>971</sup>. Da gesteigerte Glucocorticoid-Konzentration im Kreislaufsystem auch bei Krankheiten, die das ZNS einbeziehen, eine Rolle spielen<sup>972</sup> (hier sind v.a. mentale Störungen wie z.B. Gedächtnisstörungen und Depression bedeutsam<sup>973</sup>), sind die eben beschriebenen Effekte des D-Hormones auch therapeutisch von Bedeutung und lassen auf weitere Wege in der Behandlung solcher Probleme hoffen.

Desweiteren wurde eine Stimulation der Acetylcholinsynthese beobachtet, die in manche Bereiche der Funktionen des Hypophysenvorderlappens eingreifen könnte<sup>974</sup>.

## 7.2.4. Daten aus Tierversuchen

### Parkinson'sche Krankheit

GDNF (das durch Calcitriol in seiner Expression gesteigert wird; s.o.) verhindert den Tod der dopaminergen Neuronen in einer experimentellen Form des Parkinson bei Affen und sorgt für die funktionelle Erholung der Tiere<sup>975</sup>.

Eine weitere Möglichkeit der Erzeugung einer parkinson-artigen Erkrankung bei Tieren ist die Gabe von 6-OHDA. Dieses wird über hochaffine Wiederaufnahmemechanismen in die dopaminergen Neuronen eingeschleust, dort oxidiert und führt zur Bildung von Wasserstoffperoxid, Superoxid und Wasserstoffradikalen<sup>976</sup>. Die entstehenden Radikale erzeugen oxidativen Stress und führen zum Tod der Neurone – eine Kausalkette, die vergleichbar zu der des Glutamat bei Parkinson den Tod der dopaminergen Nervenzellen bewirkt. Behandelte man Ratten an acht Tagen vor der Gabe von 6-OHDA mit Calcitriol, so fand ein deutlicher Wiedererwerb der lokomotorischen Fähigkeiten statt<sup>977</sup>. Gleichzeitige Anwendung des D-Hormons mit Glutamat hingegen zeigte in vitro keine positiven Effekte<sup>978</sup>, was auf eine langsame, über den Eingriff in die Proteinsynthese erfolgte Wirkung von Calcitriol schließen lässt.

Da GDNF starke neuroprotektive Fähigkeiten hat und unter dem Einfluss von Calcitriol vermehrt entsteht, kann man diesen Faktor möglicherweise für den beobachteten Effekt verantwortlich machen<sup>979</sup>.

---

971 Obradovic et al., 2006

972 Sousa & Almeida, 2002 fassen zusammen und führen Literatur zu diesem Thema auf.

973 Holsboer, 2000

974 Sonnenberg et al., 1986

975 Gash et al., 1996

976 Cohen & Heikkila, 1974

977 Wang, J.Y., et al., 2001

978 Ibi et al., 2001

979 Wang, J.Y., et al., 2001

Andererseits zeigen Ibi et al.<sup>980</sup> in einer sehr umfassenden in vitro-Versuchsreihe die Möglichkeit, dass das D-Hormon in zelluläre Funktionen eingreift, die den Konzentrationsanstieg reaktiver Sauerstoffspezies verhindern, und so die dopaminergen Neuronen vor oxidativem Stress schützen. Eine Beteiligung von GDNF konnten sie aber nicht nachweisen. Diese widersprüchlichen Thesen sind momentan noch nicht gegeneinander abzuwägen und zeigen die großen Lücken im Verständnis des Krankheitsablaufs. Es wird noch umfangreiche Arbeit nötig sein, bis Klarheit über die vorliegenden Mechanismen herrscht.

### Störungen in Psyche, Verhalten und Entwicklung

Zur Rolle von VD in der Entstehung von **Schizophrenie** sind aus der Humanmedizin (s.u.) mehr Daten vorhanden als aus Tierversuchen. Mittlerweile existieren aber auch Tiermodelle der Schizophrenie, in denen bei Nagern der Nachwuchs auf vorgeburtlichen maternalen VD-Mangel durch die Ausbildung schizophrenie-artiger Symptome reagiert. Sowohl das Verhalten als auch intracerebrale Prozesse (wie eine Störung in der Dopamin-Signalübertragung) und anatomische Besonderheiten (wie der Vergrößerung der Lateralventrikel) entsprechen dem Bild der Schizophrenie<sup>981</sup>. Auch die Neurotrophinexpression, die makroskopische und zelluläre Anatomie und die Gehirndifferenzierung wurden untersucht und als verändert beschrieben<sup>982</sup>. Die Versuche sind nach epidemiologisch gewonnenen Einsichten aufgebaut und liefern einen Beweis für die Bedeutung von VD in der vorgeburtlichen Gehirnentwicklung und die Folgen von pränatalem VD Mangel. Dieser stört (unabhängig von der postnatalen Versorgung mit VD) je nach Ausmaß und Zeitpunkt die normale Gehirnentwicklung und ruft dauerhafte Verhaltensänderungen hervor, die schizophrenen Charakter haben.

Durch die Möglichkeit der Arbeit an VDR -/- Mäusen konnte man eine weitere Facette der Wirkung von Calcitriol beobachten, da diese Tiere sowohl im **Verhalten** allgemein, als auch in der motorischen **Entwicklung** Auffälligkeiten aufwiesen (letzteres ist die Ursache der meisten beschriebenen Verhaltensänderungen)<sup>983</sup>, was aber nur Kalueff et al.<sup>984</sup> schilderten. Sie beschrieben verstärkte Angstgefühle und vermehrte Körperpflege, was einen Hinweis auf die Verbindung von Calcitriol mit der Verhaltensbildung und mit physiologischen Prozessen im Gehirn allgemein darstellt.

---

980 Ibi et al., 2001

981 Burne et al., 2006; Eyles et al., 'Developmental vitamin D deficiency...', 2006; O'Loan et al., 2006

982 Eyles et al., 'Developmental vitamin D deficiency...', 2006

983 Burne et al., 2005

984 Kalueff et al., 'Increased anxiety...', 2004

**Tabelle 11**

Molekulare und zelluläre Effekte von Calcitriol auf Nervenzellgewebe.

<b>Wirkungen von Calcitriol</b>	<b>Zielzellen und -gewebe</b>	<b>Literatur</b>
<b>Vitamin D: Metabolismus und Signalübertragung</b>		
24-OHase (mRNA) ↑	Astrocyten	Naveilhan et al., 1993
VDR (mRNA) ↑	Astrocyten, Gliom-Zellen, Schwann-Zellen, Oligodendrocyten	Neveu et al., '1,25-Dihydroxyvitamin D <sub>3</sub> regulates the synthesis...', 1994; Cornet et al., 1998; Baas et al., 2000
<b>Wachstumsfaktoren: Metabolismus und Signalübertragung</b>		
NGF (mRNA/Protein) ↑	Gehirn adulter Ratten, Astrocyten, Schwann-Zellen	Neveu et al., '1,25-Dihydroxyvitamin D <sub>3</sub> regulates the synthesis...', 1994; Cornet et al., 1998; Rupprecht et al., 1999; Saporito et al., 1994; Riaz et al., 1999
NT-3 (mRNA) ↑	Astrocyten	Neveu et al., '1,25-Dihydroxyvitamin D <sub>3</sub> regulates NT-3...', 1994
NT-4 (mRNA) ↓	Astrocyten	Neveu et al., '1,25-Dihydroxyvitamin D <sub>3</sub> regulates NT-3...', 1994
GDNF (mRNA) ↑	Gliom-Zellen	Naveilhan et al., '1,25-Dihydroxyvitamin D <sub>3</sub> , an inducer...', 1996
<b>Neurotransmission und Neurotransmitter: Metabolismus und Signalübertragung</b>		
L-VSCC (mRNA/Protein) ↓	Neuronen des Hippocampus	Brewer et al., 2001
TH (mRNA) ↑	Chromaffine Zellen der Nebenniere	Puchacz et al., 1996
ChAT Aktivität ↑	Eminentia medianis und Bett der Stria terminalis bei adulten Ratten	Sonnenberg et al., 1986
<b>Neuroprotektion</b>		
Ischämie-assoziierte Neurotoxizität ↓	Cortex adulter Ratten	Wang, Y., et al., 2000
Mit experimenteller diabetischer Neuropathie-assoziierte Neurotoxizität ↓	Peripheres Nervensystem adulter Ratten	Riaz et al., 1999
6-OHDA-Toxizität ↓	Gehirn adulter Ratten	Wang, J.Y., et al., 2001
Parvalbumin-Spiegel ↑	Striatum adulter Ratten	Viragh et al., 1989
γ-GT (mRNA/spezifische Aktivität) ↑	Gehirn adulter Ratten, Astrocyten, Pericyten	Garcion et al., 1996; Garcion et al., 1999
GSH-Spiegel ↑	Astrocyten, dopaminerge Neuronen	Garcion et al., 1999; Shinpo et al., 2000
<b>Neuroimmune Interaktionen</b>		
Pathophysiologie von EAE ↓	Gehirn adulter Ratten und Mäuse	Garcion et al., 1997; Nataf et al., 1996; Cantorna et al., 1996; Cantorna et al., '1,25-Dihydroxyvitamin D <sub>3</sub> is a positive...', 1998
Entzündung ↓	Gehirn adulter Ratten	Garcion et al., 1998
iNOS (mRNA/Protein) ↓	Gehirn adulter Ratten, Astrocyten, Microglia	Garcion et al., 1997; Garcion et al., 1998
M-CSF (mRNA) ↓	Astrocyten	Furman et al., 1996
TNF-α (mRNA) ↓	Astrocyten	Furman et al., 1996
TGF-β (mRNA/Protein) ↑	Gehirn adulter Mäuse	Cantorna et al., '1,25-Dihydroxyvitamin D <sub>3</sub> is a positive...', 1998
IL-4 (mRNA/Protein) ↑	Gehirn adulter Mäuse	Cantorna et al., '1,25-Dihydroxyvitamin D <sub>3</sub> is a positive...', 1998

**Abkürzungen:** ChAT = Cholin-Acetyl-Transferase; EAE = Experimentelle autoimmune Encephalomyelitis;  $\gamma$ -GT =  $\gamma$ -Glutamyl-Transpeptidase; GDNF = von Gliazellen abstammender neurotropher Faktor; GSH = Glutathion; iNOS = induzierbare Stickoxyd-Synthase; IL-4 = Interleukin 4; L-VSCC = Spannungsabhängiger  $\text{Ca}^{2+}$ -Kanal vom L-Typ; M-CSF = Macrophagen colony-stimulating factor; NGF = Nerven-Wachstumsfaktor; NT-3/-4 = Neurotrophin -3/-4; 6-OHDA = 6-Hydroxydopamin; 24-OHase = Vitamin D<sub>3</sub> 24-Hydroxylase; TGF- $\beta$  = Transforming growth factor- $\beta$ ; TH = Tyrosin-Hydroxylase; TNF- $\alpha$  = Tumor-Nekrose-Faktor- $\alpha$ ; VDR = Vitamin D Rezeptor.

**Nach:** Garcion et al., 2002

## Alterungsprozess und Neurotrophie

Wie schon erwähnt sind die neurotrophischen, antidegenerativen und den Alterungsprozess verhindernden Eigenschaften von Calcitriol auf gemeinsame Mechanismen zurückzuführen. Dauerhafte Anwendung von VD bewirkte bei Ratten eine Verringerung der degenerativen Alterungsprozesse im Hippocampus<sup>985</sup>, was an der verzögerten Entstehung eines spezifischen Biomarkers (der Dichte von CA1-Neuronen) festgestellt wurde. Dieser Marker wurde zuverlässig nach stereologischen Methoden<sup>986</sup> bestimmt.

Im Tiermodell der streptozotocin-diabetischen Ratte, die auch Defizite in der NGF-Synthese aufweist, führte die Behandlung mit einem VD-Analog (CB 1093) zur verstärkten Bildung von NGF und konnte neurotrophische Defizite verhindern<sup>987</sup>.

## Zirkulationsstörungen

Die photothrombotische Schädigung der Arteria cerebri media bei Ratten ist eine etablierte Versuchsanordnung, um Therapiemöglichkeiten bei corticaler Ischämie prüfen zu können, und ein geeignetes Tiermodell für Studien über das Geschehen beim Schlaganfall<sup>988</sup>. Die Auswirkungen des Eingriffs auf das umliegende Gewebe wurden in einer Arbeit durch Messung des Hitzeschock-Proteins-32 (HSP-32) untersucht<sup>989</sup>, das ein anerkannter Marker der Antwort des ZNS auf oxidativen Stress, verzögerte Sekundärschäden und Ödembildung ist. Ferner trägt HSP-32 zur Neuroprotektion bei, indem es freies cytotoxisches Häm zu Kohlenmonoxid, Eisen und Biliverdin metabolisiert<sup>990</sup>. Darüber hinaus reagiert es empfindlich auf pharmakologische Interventionen<sup>991</sup>, weswegen man an seinem Rückgang einen positiven Behandlungserfolg feststellen kann.

985 Landfield & Cadwallader-Neal, 1998; Langub et al., 2001

986 Beschreibung der Technik und Literaturhinweise hierzu bei Landfield & Cadwallader-Neal, 1998.

987 Riaz et al., 1999

988 Gladilin et al., 2000 beschreiben die angewandte Technik der Erzeugung von photothrombotischen Läsionen genau.

989 Losem-Hinrichs et al., 2004

990 Gladilin et al., 2000; Bidmon et al., 2001

991 Gladilin et al., 2000; Maines & Panahian, 2001

In einem weiteren Versuch gleichen Aufbaus<sup>992</sup> wurde HSP-27 bestimmt, das die gleiche Markerfunktion wie HSP-32 hat und neben anderen neuroprotektiven Eigenschaften auch die Apoptose potent inhibiert. Eine Stunde nach der Schädigung wurden das Vehikel, Calcitriol, 17 $\beta$ -Östradiol (das auch neuroprotektive Effekte aufweist) oder eine Kombination beider Stoffe intraperitoneal (i.p.) verabreicht. Der postläsionale Anstieg von HSP-32 und HSP-27 ließ sich in läsionsferneren Bereichen, die durch die Arteria media cerebri versorgt werden, nur durch eine Kombination von Calcitriol und 17 $\beta$ -Östradiol deutlich verringern. Der Durchmesser der geschädigten Areale war geringfügig kleiner, wobei sich dessen Beurteilung als schwierig erwies. Weder das D-Hormon noch 17 $\beta$ -Östradiol allein konnten eine signifikante Reaktion bewirken, was die synergistische Wirkung der Steroidhormone zeigt. Dass die Hirnrinde in unmittelbarer Nähe der Läsion keine Reaktion auf die Behandlung zeigte, liegt wohl an dem sich dort schnell entwickelnden Ödem. Dieses behindert durch Kompression der Blutgefäße die Versorgung des Gebietes und damit auch die Anlieferung der Wirkstoffe stark. Der therapeutische Wert der getesteten Steroidhormon-Kombination ist somit darauf beschränkt, dass er die Ausbreitung und Streuung der Läsion verringern kann, was allerdings die funktionelle Erholung des Gehirns und Rehabilitation des Versuchstiers (bzw. Patienten) positiv beeinflusst.

Führte man die Behandlung mit Calcitriol oder 17 $\beta$ -Östradiol allerdings vor dem Eintreten der ischämischen Situation durch, so zeigte sich stets eine deutliche Neuroprotektion<sup>993</sup>. Auch in anderen Versuchen<sup>994</sup> verabreichte man Calcitriol, bevor die ischämische Situation bzw. der durch Eisen-Ionen erzeugte Schaden eintrat. Dies reduzierte die Größe der Läsion und verringerte den Zellverlust. Die Schutzwirkung von Calcitriol korrelierte mit einem signifikant erhöhten GDNF-Spiegel im Cortextbereich, was dieses Neurotrophin als entscheidendes Werkzeug für die Vermittlung der VD-Wirkungen darstellt<sup>995</sup>. Ist beim Auftreten eines Schlaganfalls also bereits ein hoher Spiegel von Calcitriol (und/oder 17 $\beta$ -Östradiol) vorhanden, so hat er starke neuroprotektive Wirkungen. Diese machen neben dem oben besprochenen, blutdrucksenkenden Effekt von VD einen weiteren, beachtlichen Teil seines Wertes als Prophylaxe gegen das Auftreten und die Folgeschäden eines Schlaganfalls aus.

---

992 Losem-Hinrichs et al., 2005

993 Toung et al., 1998; Fukuda et al., 2000; Wang, Y., et al., 2000; McCullough & Hurn, 2003; Rau et al., 2003

994 Wang, T.T., et al., 2002; Chen et al., 2003; Lin et al., '...', 2003

995 Wang, Y., et al., 2000; Hier wurde zwar statt der Photothrombotisierung eine 90-minütige Ligation der Arteria cerebri media durchgeführt; die Ergebnisse scheinen aber prinzipiell durchaus übertragbar.



## Antiinflammatorische Fähigkeiten

Neben den im Kapitel über MS besprochenen Versuchen zu diesem Thema gibt es weitere Arbeiten zur Wirkung von Calcitriol auf allgemeine Entzündungsprozesse (also nicht-EAE-Modelle) im ZNS. Hier untersuchte z.B. die Arbeitsgruppe um Garcion<sup>996</sup> die Wirkung des D-Hormons auf die NOS II im Hippocampus der Ratte, der durch eine Lipopolysaccharid (LPS)-oder Pufferlösungs-Infusion gereizt wurde. Die Pufferlösung führte nur zu einem kurzen Anstieg der NOS II-mRNA und des Enzyms, während LPS eine deutlich massivere und längere Reaktion verursachte. Man stellte eine wesentlich geringere Bildung der NOS II-mRNA und des Proteins fest, wenn man der infundierten LPS-Lösung Calcitriol zusetzte. Interessanterweise befanden sich 72 Stunden nach Infusion der mit D-Hormon versetzten LPS- Lösung am Ort der entstandenen Verletzung sechsmal mehr Macrophagen; korrelierend dazu verringerte sich die Zahl apoptotischer Zellen stark. Dies ist ein Beispiel für die Calcitriol-assoziierten Abläufe im ZNS: aktives VD kann von aktivierten Macrophagen und Microglia bei Entzündungen im Gehirn z.B. unter dem stimulierenden Einfluß von NO vor Ort produziert werden. Seine Bildung, bzw. seine Präsenz erklärt die reduzierte und vorübergehende Entstehung der NOS II nach der LPS-Infusion. Dieses in vivo-Beispiel unterstreicht die oben beschriebenen, bei in vitro-Versuchen erreichten Erkenntnisse über die Immunmodulation und Neuroprotektion durch Calcitriol.

## 7.2.5. Daten aus der Humanmedizin

### Parkinson'sche Krankheit

In einer koreanischen Studie<sup>997</sup> wurden jüngst deutliche Verbindungen zwischen VDR-Polymorphismen und dem Auftreten der Parkinson'schen Krankheit festgestellt. An bestimmten Allelen eines Genortes (BsmI) des VDR kann man bei vermehrter Expression oder Homozygotie den Träger als anfällig für diese Erkrankung erkennen.

Auch weiß man von einem niedrigeren Calcitriol-Serumspiegel bei Patienten mit Parkinson<sup>998</sup> – obwohl das auch an der wohl geringeren Sonnenlichtexposition der Erkrankten liegen kann. Bezeichnend jedoch ist, dass eine VD-Supplementierung die Symptome und Anzeichen von Parkinson positiv beeinflusst<sup>999</sup>, was auf einen beachtlichen Nutzen der Therapie mit VD (-Analoga) hoffen lässt.

---

996 Garcion et al., 1998

997 Kim et al., 2005

998 Sato et al., 1997

999 Derex & Trouillas, 1997

## Alzheimer'sche Krankheit

Eine retrospektive Studie<sup>1000</sup> dokumentierte bei Patienten mit früh oder spät einsetzender Alzheimer-Krankheit charakteristisch erniedrigte Phosphat (PO<sub>4</sub>)- und/oder Ca<sup>2+</sup>-Serumspiegel, wobei v.a. bei frühem Krankheitsbeginn der PO<sub>4</sub>-Wert verringert war. Die Veränderungen der Ionenkonzentration fand schon früh in der Erkrankung statt und gingen in manchen Fällen dem Beginn der Gedächtnisstörungen voraus. Die niedrige Serumkonzentration der Ionen wird als Hinweis auf eine verringerte Wirksamkeit von Calcitriol gewertet. Wohl in Verbindung damit steht die mit der Entwicklung der Alzheimer-Krankheit einhergehende, signifikante Reduktion der VDR's im ZNS (beurteilt an den Pyramidenzellen des Types CA1 und CA2 im Hippocampus), die auch mit der vorhandenen Menge von Calbindin-28k korreliert<sup>1001</sup>. Dazu passend scheint die geringere VDR-Dichte auch mit einer veränderten neuronalen Ca<sup>2+</sup>-Homöostase verbunden<sup>1002</sup>, was den (an Neuronen festgestellten, s.o.) calcium-regulatorischen Fähigkeiten von Calcitriol eine mögliche Bedeutung in diesem Prozess einräumt. Zusätzlich verlangsamt die Anwendung von Calcitriol (wohl z.B. durch die Induktion des Nerven-Wachstumsfaktors) das Fortschreiten dieser Krankheit<sup>1003</sup>. Durch diese Erkenntnisse eröffnet sich die Möglichkeit, dass Calcitriol-abhängige Modulationen in Form von Neurotrophin-Synthese oder Detoxifikation auch auf kleinere Neuronen-Populationen beschränkt stattfinden könnten<sup>1004</sup>.

## Stimmungen und psychische Störungen

Die **Depressionsrate** in den nördlichen Breiten ist zwischen Dezember und Februar am größten<sup>1005</sup>, was mit dem Tiefpunkt des 25(OH)D<sub>3</sub>-Spiegels zeitlich zusammenfällt<sup>1006</sup> und eine mögliche Verbindung andeutet.

Es zeigt sich eine Beziehung zwischen der guten Versorgung mit VD (im Versuch wurden im Dezember 600, bzw. 4000 IU pro Tag oral verabreicht, wobei beide angewandten Dosen eine signifikante Verbesserung des Wohlbefindens verursachten) und dem empfundenen Wohlbefinden, bzw. der Milderung von Depressionen in der Winterzeit. Erwähnenswert ist auch, dass selbst die Gabe von 4000 IU VD pro Tag den Ca<sup>2+</sup>-Spiegel nicht beeinflusste, und lediglich den PTH-Spiegel senkte<sup>1007</sup>. Dies stützt die Resultate vorausgegangener Arbeiten<sup>1008</sup>,

- 
- |      |  |
|------|--|
| 1000 | Landfield et al., 1991   |
| 1001 | Sutherland et al., 1992  |
| 1002 | Disterhoft et al., 1994; Thibault et al., 1998                           |
| 1003 | Brown et al., 1999; Ibi et al., 2001                                     |
| 1004 | Garcion et al., 2002   |
| 1005 | Mersch et al., 1999  |
| 1006 | Scharla et al., 1998; Vieth et al., 2001                                 |
| 1007 | Vieth et al., 2004   |
| 1008 | Stumpf & Privette, 1989; Lansdowne & Provost, 1998; Trivedi et al., 2003 |

die Hinweise darauf erbrachten, dass eine Erhöhung des VD-Spiegels eine nützliche Ersatz- oder Ergänzungstherapie in der Behandlung verschiedener Verhaltensstörungen oder Krankheiten sein könnte, und zusätzlich die Stimmung (v.a. im Winter) positiv beeinflusst. Man stellte v.a. bei Frauen eine von der Jahreszeit abhängige Veränderung im Elektro-Encephalogramm (EEG)-Bild fest<sup>1009</sup>, und in einer anderen Studie<sup>1010</sup> schnitt die VD-Supplementierung bei der Therapie von Depressionen bei Menschen mit jahreszeitlichen Stimmungsstörungen besser ab als die Anwendung von hellem Licht. Dennoch stellten manche Untersuchungen keine Wirkung einer VD-Gabe auf Gesundheit und Wohlbefinden fest<sup>1011</sup>, was aber an der Subjektivität der Wahrnehmung der Befragten im Bezug auf ihr Befinden liegen kann.

Bei **Schizophrenie** ist es schwierig, neben den genetisch bedingten Faktoren weitere ursächliche Aspekte zu benennen. Eine Überblicksarbeit<sup>1012</sup> beschäftigte sich mit möglichen Verbindungen zwischen der mangelnden (pränatalen) Versorgung mit VD und der Inzidenz von Schizophrenie, wobei meist die Menge der Sonnen-Exposition der Haut im Hintergrund der Beobachtungen steht. Neben der Häufung der Erkrankung bei im Winter geborenen Kindern<sup>1013</sup> (die den deutlichsten nicht-genetischen Risikofaktor darstellt) fallen auch die hohe Inzidenz bei Kindern dunkelhäutiger Migranten in nördlichen Ländern (z.B. afro-karibische Emigranten in Großbritannien<sup>1014</sup>) und die Abhängigkeit vom Geburtsort (Land oder Stadt) auf. In Städten geborene Kinder haben ein deutlich höheres Risiko, an Schizophrenie zu erkranken, als auf dem Land geborene<sup>1015</sup>. Auch eine mangelhafte vorgeburtliche Ernährung spielt beim Auftreten der Erkrankung eine Rolle<sup>1016</sup>. Tatsächlich ist VD an der vorgeburtlichen Gehirnentwicklung beteiligt, und ein Mangel zu diesem Zeitpunkt hat wohl Entwicklungsstörungen und daraus resultierende Verhaltensänderungen zur Folge, die z.T. lebenslanglich erhalten bleiben<sup>1017</sup>.

Vor dem Hintergrund des Zusammenhangs zwischen der Versorgung mit VD und dem Auftreten von Schizophrenie wäre auch eine Assoziation verschiedener VDR-Polymorphismen mit dem Auftreten von Schizophrenie zu erwarten. Eine neue Studie mit 179 an Schizophrenie Erkrankten und 189 passend ausgewählten Kontrollteilnehmern konnte allerdings keine Verbindung feststellen<sup>1018</sup>.

- 
- |      |   |
|------|---|
| 1009 | Deldin et al., 1994   |
| 1010 | Gloth et al., 1999  |
| 1011 | Harris & Dawson-Hughes, 1993; Chin et al., 2002; Kenny et al., 2003 |
| 1012 | McGrath, 1999   |
| 1013 | Dies ist bei Torrey et al., 1997 dargestellt.                       |
| 1014 | Jarvis, 1998  |
| 1015 | Jablenski, 1999; Marcelis, 1998; Mortensen, 1998                    |
| 1016 | Susser et al., 1996   |
| 1017 | Eyles et al., 'Developmental vitamin D deficiency...', 2006         |
| 1018 | Handoko et al., 2006  |

### 7.3. Perspektiven

Die vielen überwiegend aus Tierversuchen und in-vitro-Kulturen gewonnenen Erkenntnisse über die neuroprotektiven Wirkungen der VDR-Agonisten lassen sie als vielversprechende Kandidaten für die Entwicklung neuer Medikamente erscheinen<sup>1019</sup>. Die große Zahl der regulierten Schutzmechanismen stellt VD und seine Analoga als sehr potente Neuroprotektiva dar, die bei verschiedenen Erkrankungen wie Parkinson oder Alzheimer, aber auch Schlaganfällen oder Folgen des Alterns wirken könnten. Ferner haben manche Analoga die Fähigkeit, unabhängig von ihrer Affinität zu (Kern-)VDR's die Synthese von NGF zu fördern<sup>1020</sup>. Dies eröffnet die Möglichkeit, ein Mittel mit stärkerer Wirkung als Calcitriol und ohne die hypercalcämische Effekte einsetzen zu können.

---

1019 Shinpo et al., 2000; Ibi et al., 2001; Wang, J.Y., et al., 2001

1020 Musiol & Feldman, 1997

## 8. Weitere Wirkungen von VDR-Liganden

### 8.1. Muskelzellen

Die quergestreifte Muskulatur gehört zu den vor kurzem entdeckten Zielen der VDR-Agonisten<sup>1021</sup>, was sich z.B. an der bei VDR-KO Mäusen gestörten Genexpression zeigt. Hier ist die Muskelentwicklung gestört und die Bildung der myogenen Differenzierungsmarker und der myoregulatorischen Transkriptionsfaktoren verändert und erhöht<sup>1022</sup>.

Auch die glatte Muskulatur der Gefäßwände<sup>1023</sup> und der Blase<sup>1024</sup> reagiert auf Calcitriol und dessen Analoga durch gehemmte Proliferation. Ebenso zeigt die Herzmuskulatur<sup>1025</sup> in Reaktion auf das D-Hormon Umbauvorgänge ein verändertes Wachstumsverhalten, Kontraktionsverhalten und Expressionsmuster von Proteinen<sup>1026</sup>, was auch bei VDR -/- Mäusen festgestellt wurde<sup>1027</sup> (siehe auch Kap. 6.2.2. und 6.3.).

### 8.2. Fettstoffwechsel

Calcitriol greift durch Erhöhung des  $\text{Ca}^{2+}_i$  in den Stoffwechsel der Fettzellen ein. Es spielt eine wesentliche Rolle bei der Regulation der Differenzierung der Adipocyten und nimmt in vivo an der neuroendokrinen Steuerung der Fettreserven teil: VDR -/- Mäuse legen bei gleicher Nahrungsaufnahme kleinere Fettpolster als WT-Mäuse an und haben geringere Serumkonzentrationen von Leptin<sup>1028</sup>, einem vom Fettgewebe sezernierten Hormon, das an der Regulation von Sättigungsgefühl und Gewicht beteiligt ist.

Der Plasmacholesterolspiegel steigt im Winter auf seine individuellen Maximalwerte, und einige Subfraktionen (z.B. HDL und ApoA-I) zeigen sich mit dem 25(OH)D<sub>3</sub>-Serumspiegel negativ korreliert. Die genauen Einflüsse von VD und UVB-Strahlung, die auch auf einzelne Parameter der Blutfettbestandteile wirkt, müssen noch untersucht werden<sup>1029</sup>.

---

1021 Capiati et al., 2002; Demay, 2003  
1022 Endo et al., 2003  
1023 Amuchastegui et al., 2005  
1024 Crescioli et al., 2005  
1025 Weishaar & Simpson, 1987; O'Connell et al., 1994  
1026 Nibbelink et al., 2006  
1027 Simpson et al., 2006  
1028 Matthews et al., 2006  
1029 Carbone et al., 2006

## 9. Zusammenfassung

Die Bedeutung von Vitamin D (VD) für den Gesamtorganismus geht weit über seine 'klassischen' Aufgabengebiete – die Regulation der  $\text{Ca}^{2+}$ -Homöostase und des Knochenstoffwechsels – hinaus. Es beeinflusst maßgeblich eine Vielzahl verschiedener Organe, Zelltypen und Funktionssysteme. In dieser Literaturarbeit ist das aktuelle Wissen über die Rolle von VD auf dem Gebiet der Immunologie und der Tumorphysiologie, sowie im Hinblick auf die Haut, die Blutdruckregulation und das Zentralnervensystem zusammengefasst.

Calcitriol ist v.a. im Bereich der T-Lymphocyten und der Dendritischen Zellen (DC's) ein wichtiger Modulator des Immunsystems. Es fördert die Entstehung unreifer DC's mit tolerogenischem Charakter und verschiebt die T-Zell-Population zugunsten der Helferzellen vom Typ 2 und der regulatorischen T-Zellen. Dadurch wird die zellvermittelte Immunität, die eine zentrale Rolle bei der Abstoßung von Transplantaten und der Entstehung, bzw. dem Voranschreiten von Autoimmunkrankheiten - wie multipler Sklerose, Diabetes mellitus TypI, rheumatoider Arthritis, systemischem Lupus erythematodes und Inflammatory bowel disease - spielt, stark eingeschränkt. Die unter VD-Einfluß verstärkte Apoptotendenz der Immunzellen und die vermehrte Bildung regulatorischer und modulatorischer Cytokine steigern die Immuntoleranz weiter. Die beschriebene Immunsuppression findet aber wohl spezifisch im Rahmen von autoaggressiven und überschießenden Immunreaktionen statt; Abwehrreaktionen gegen Infekte und körperfremdes Protein bleiben unbeeinträchtigt. Calcitriol und seine Analoga zeigten aufgrund ihrer immunmodulatorischen Fähigkeiten in vielen Untersuchungen gute Ergebnisse im prophylaktischen und therapeutischen Einsatz gegen Autoimmunkrankheiten. Auch bei der Behandlung von Transplantatabstoßungsreaktionen – v.a. der Kontrolle der zellvermittelt erfolgenden chronischen Abstoßung - liegen vielversprechende Resultate vor.

Die Wirkungen von Calcitriol auf das Immunsystem sind an fast allen hier besprochenen Effekten des Vitamins maßgeblich beteiligt. So erklärt sich auch seine Wirksamkeit gegen verschiedene Hauterkrankungen. Für die immunvermittelte Psoriasis ist z.B. das VD-Analog Calcipotriol zur Behandlung zugelassen und von großer Bedeutung, doch auch andere hauptsächlich zellvermittelte Immunkrankheiten der Haut können durch VD positiv beeinflusst werden. Über immunologische Aspekte hinaus hat Calcitriol in der Haut weitere wesentliche Funktionen: es steuert in synergistischer Wirkung mit  $\text{Ca}^{2+}$  die zunehmende Differenzierung der Keratinocyten und hemmt ihre Proliferation. Zudem ist es am

ungestörten Ablauf der postnatalen Haarzyklen beteiligt.

Die Haut ist als einziges Organ des Körpers zur vollständigen Synthese von Calcitriol aus 7-Dehydrocholesterol und zum Abbau der aktiven Form des Vitamins fähig. Das räumt dem Vitamin eine auto- und paracrine Funktion ein, welche die Bedeutung der Zusammenhänge zwischen VD und der Haut weiter unterstreicht.

Calcitriol fördert aber nicht nur bei Keratinocyten, sondern auch bei etlichen anderen Zelltypen deren Differenzierung und hemmt deren Proliferation. Dies scheint VD für den Einsatz in der Tumorthherapie zu prädestinieren, da Tumore sich gerade durch mangelhafte Differenzierung und unkontrollierte Proliferation auszeichnen. Tatsächlich ist die Onkologie ein weiteres Gebiet, auf dem die Effekte von Calcitriol intensiv untersucht werden. Zu einigen Tumoren, wie Mamma-, Prostata-, colorektalen und Hautcarcinomen, sowie Leukämie, wurden in vitro und in vivo umfangreiche Arbeiten und epidemiologische Studien durchgeführt, die Calcitriol und dessen Analoga eine wertvolle prophylaktische und therapeutische Rolle bescheinigen. Aktives VD hemmt die Proliferation der entarteten Zellen und die Angiogenese im neugebildeten Tumorgewebe, was das Tumorstadium zusätzlich beeinträchtigt. Zudem fördert Calcitriol die Differenzierung und die Apoptose der tumorösen Zellen. Bei etlichen weiteren Tumorarten, wie dem hepatocellulären, dem Übergangszell- und dem Pancreas-Carcinom, dem Kaposi-Sarkom und Tumoren von Gehirn und Ovarien, beschreibt die dort spärlichere Literatur vergleichbares. Unter den erwähnten Carcinomen nehmen die Geschwulste in der Prostata, der Mamma, der colorectalen Mucosa und der Haut eine Sonderstellung ein, da deren Zellen Calcitriol eigenständig aus 25-Hydroxycholecalciferol [25(OH)D<sub>3</sub>] synthetisieren und es auch abbauen können; VD hat dort - wie auch in der gesunden Haut - auto- und paracrine Funktionen. In der Prostata und der Mamma kontrolliert Calcitriol zusätzlich das physiologische Organwachstum.

Als weiteres Gebiet stehen die Physiologie und Pathologie des Herz-Kreislaufsystems und der Blutdruckregulation unter dem Einfluß von Calcitriol. Hier wirkt das Vitamin in vitro, in vivo und in epidemiologischen Studien blutdrucksenkend und mindert hypertoniebedingte Schäden. Aktives VD hemmt die Produktion und Freisetzung von Renin, was letztlich zu einem Abfall von Angiotensin II führt und so den Blutdruck massiv senkt. Seine Wirkungen auf die glatte Gefäßmuskulatur und die Herzmuskulatur mögen auch an der physiologischen Steuerung des Blutdrucks beteiligt sein; ihre Bedeutung für die pathologischen Abläufe unter hypertonen Bedingungen ist aber wahrscheinlich wichtiger. Calcitriol fördert v.a. im Herzmuskel Umbauvorgänge und beeinflusst sein Wachstumsverhalten, was das cardiale Gewebe gesund halten soll. Zusätzlich reduziert es die Kontraktionsfähigkeit des Herzens, verringert so die aus dem Bluthochdruck resultierende cardiale Hypertrophie und erhält die

Pumparbeit des Herzens aufrecht. Überdies verringert es durch seine immunmodulatorischen Eigenschaften sehr wahrscheinlich das Ausmaß der chronisch-entzündlichen Atherosclerose, die eine zentrale Folgeerkrankung der durch die Hypertonie belasteten Gefäße ist.

Das Nervensystem ist der letzte in dieser Arbeit behandelte Bereich des Körpers, der zum Wirkkreis von Calcitriol zählt. Hier ist, wie z.B. in der Haut, der Mamma und der Prostata, die Synthese von aktivem VD aus  $25(\text{OH})\text{D}_3$  und sein anschließender Abbau möglich, was dem Vitamin auch hier wieder auto- und paracrine Aktivitäten ermöglicht. Calcitriol wirkt vorgeburtlich auf die Gehirnentwicklung, weswegen VD-Mangel in dieser Phase die spätere Entstehung psychischer Störungen, wie der Schizophrenie, und wohl auch das Auftreten von Verhaltensänderungen begünstigt. Da VD zusätzlich die Stimmungslage beeinflusst, führt sein Mangel bei Erwachsenen zu vermehrtem Auftreten von Depressionen. Überdies hat Calcitriol im ZNS starke immunmodulatorische, neuroprotektive und neurotrophe Effekte, welche die Schwere vieler Erkrankungen, wie der multiplen Sklerose, von AIDS und anderen Infekten, Parkinson und der Alzheimer'schen Krankheit, und Verletzungen, wie den Folgen der Ischämie nach einem Schlaganfall, verringern. Aufgrund der eben erwähnten Eigenschaften hemmt eine gute Versorgung mit VD auch die altersbedingte Degeneration.

Damit Calcitriol seine Wirkungen in den oben beschriebenen Bereichen voll entfalten kann, muß der Serumspiegel von  $25(\text{OH})\text{D}_3$  weit höher liegen als für die Regulation des Knochenstoffwechsel und der  $\text{Ca}^{2+}$ -Homöostase nötig. Das Bewußtsein der Menschen für die weitreichende Bedeutung von VD im Hinblick auf die Gesundheit und die Lebensqualität ist noch wenig ausgeprägt. Dies schlägt sich in einer weltweit hohen Präsenz von teilweise latentem VD-Mangel in allen Bevölkerungsschichten nieder, was u.a. die Inzidenz verschiedener Autoimmunkrankheiten und Tumore steigert. Es wäre sinnvoll, bei gefährdeten Personen den  $25(\text{OH})\text{D}_3$ -Serumspiegel zu überwachen und VD in sinnvollem Maß über Nahrungsmittel zu supplementieren. Auch sollten die Richtlinien für die tägliche Aufnahme des Vitamins den neueren Erkenntnissen angepaßt und nach oben korrigiert werden.



## 10. Summary

Herbert Kauer

### Vitamin D in immunology and oncology A review

The meaning of vitamin D (VD) for the organism goes far beyond its “classical“ functions of regulating of the body's calcium balance and the bone metabolism. In addition, it influences decisively a multitude of organs, cell types, and functional units. This summary of the available literature overviews the current knowledge concerning the role of VD in immunology, oncology, the skin, the central nervous system (CNS), and the control of the cardiovascular system including blood pressure.

Calcitriol is a potent modulator of the immune system, especially in the field of the T-lymphocytes and the dendritic cells (DC's). It conduces the development of immature DC's with tolerogenic character and displaces the population of the T-cells in favor of the type 2 helper cells and the regulatory T-cells. This blunts the T-cell-mediated immune responses, which are the key factor of transplant rejection and the induction and the progress of various autoimmune diseases, such as multiple sclerosis, diabetes mellitus type 1, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, and inflammatory bowel disease. The immunotolerance is further enhanced by vitamin D's proapoptotic influence on immune cells and its ability to increase the production of regulatory and modulatory cytokines. This immunosuppression seems to take place specifically in connection with autoaggressive and excessive reactions of the immune system, whereas the defence reactions to infections and exogenous proteins remain unaffected. Due to their immunomodulatory skills, Calcitriol and its analogues show considerable results in the prophylactical and therapeutical use against autoimmune diseases. There also are promising effects in the treatment of transplant rejection, especially in the control of the cell-mediated, chronic rejection.

The influence of calcitriol on the immune system is of decisive relevance for its effects on almost all VD functions discussed here. For example, they are responsible for the vitamin's value in the treatment of many skin disorders, like psoriasis vulgaris. In this case, e.g. the VD-analog Calcipotriol is licensed for treatment and very commonly used, but also other, mainly cell-mediated immune diseases of the skin can be influenced positively. Beyond immunological aspects, calcitriol has additional important functions in the skin.

Synergistically with  $\text{Ca}^{2+}$ , it controls the increasing differentiation of the keratinocytes and inhibits their proliferation. Additionally, it takes part in the normal process of the postnatal hair cycles.

The skin is the only organ capable of running the complete synthesis of calcitriol, beginning with 7-dehydrogenated cholesterol, and ending with the catabolism of the vitamin's active form. This enables VD to exert auto- and paracrine functions, which further emphasize the importance of the tight connections between VD and the skin.

Inhibiting proliferation and stimulating differentiation is a major characteristic of calcitriol not only in keratinocytes, but in many cell types. Being excellently characterized by low differentiation and uncontrolled proliferation, VD seems predestinated to be also applied to cancers. In fact, oncology is another field, where the effects of calcitriol are the focus of intensive studies. Comprehensive work has been done on some tumors, like leukemia and carcinomas of the mamma, the prostate, the colorectal area and the skin. The results achieved *in vitro*, *in vivo*, and in epidemiological studies, show a precious role of the vitamin in prophylactic and therapeutic use for these tumors. Calcitriol inhibits the proliferation of the degenerated cells and the angiogenesis into the cancerous tissue, which further impairs the tumor's growth. Additionally, VD augments the differentiation and the proapoptotic tendencies of the cancerous cells. Concerning many other tumors, like the pancreatic-, the hepatocellular-, and the transitional cell carcinoma, Kaposi's sarcoma, and tumors of the brain and the ovaries, there are also some essays, which show results similar to the ones mentioned above. Because of their ability to synthesize Calcitriol from 25-hydroxycholecalciferol [ $25(\text{OH})\text{D}_3$ ], and to degrade the active form, carcinomas of the mamma, the prostate, the colorectal mucosa, and the skin are of special interest. Within this cancers, VD has – as already described for the healthy skin – auto- and paracrine functions. Additionally, the vitamin regulates the physiological growth and development of the prostate and the mammary gland.

The physiology and the pathology of the cardiovascular system, as well as the regulation of the blood pressure, form another unit influenced by VD. Herein, the vitamin shows *in vitro*, *in vivo*, and in epidemiological studies antihypertensive skills and reduces the damage caused by hypertonia. Calcitriol inhibits the production and the release of renin, thus causing a decline of angiotensin II levels, and hereby clearly lowering the blood pressure. Its effects on the blood vessels' smooth muscles and the heart's muscle may play a role in the physiological regulation of the blood pressure, but their meaning in pathological processes occurring under the conditions of hypertonia seem to be more important. Calcitriol raises the remodelling of the heart's muscle and influences its performance of growth, what is said to keep the cardiac

tissues healthy. Furthermore, it reduces the heart's contractility under conditions of high blood pressure, leading to reduced cardiac hypertrophy and helping the heart exerting the pump-function. Finally, its immunomodulatory properties will most probably help to reduce the extent of the chronic-inflammatory atherosclerosis, a characteristic after-effect caused by heavily used blood vessels because of the hypertonia.

The nervous system is the last part of the body discussed in this thesis, which can be influenced by calcitriol. In the CNS, as e.g. in the skin, the mammary gland, and the prostate, the enzymes needed for the anabolism from 25(OH)D<sub>3</sub> to calcitriol and the further catabolism are expressed, allowing once again auto- and paracrine activities. VD influences the prenatal development of the brain. VD deficiency in this period can be followed by later rising of mental disorders like schizophrenia, and maybe some changes in general behaviour. Lack of VD in adulthood leads to another disorder: it is associated with the person's mood, causing an increased frequency of depressions. Furthermore, like in many areas, calcitriol exerts strong immunomodulatory effects within the CNS, joined by various neuroprotective and neurotrophic activities. This enables VD to reduce the severity of a multitude of diseases, like multiple sclerosis, human immunodeficiency virus (HIV) encephalopathy and other infections, Parkinson's disease, morbus Alzheimer, and injuries such as ischemia after an apoplexia. As another consequence of the effects mentioned above, the full supply of VD inhibits, or at least slows down, the degenerative processes caused by aging.

So that calcitriol can fully exert its activities in the areas mentioned above, the serum concentration of 25(OH)D<sub>3</sub> has to be far beyond the levels needed for the regulation of bone metabolism and the body's calcium balance. Because people hardly consider the importance of VD regarding health and the quality of life, there is a worldwide high presence of partly latent VD-deficiency in all classes of population. This rises e.g. the incidence of various autoimmune diseases and cancers. For this reason, it would be useful to control the serum levels of 25(OH)D<sub>3</sub> in endangered persons, and to supplement food with VD in a reasonable way. Additionally, guidelines for the daily intake of VD should be elevated, according to new findings.

## 11. Literaturverzeichnis

- Abbas, A.K., Murphy, K.M., Sher, A.**  
Functional diversity of helper T lymphocytes.  
*Nature* 383 (1996): S.787-793
- Abe, E., Miyaoura, C., Sakagami, H., Takeda, M., Konno, K., et al.**  
Differentiation of mouse myeloid leukemia cells induced by  $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin  $D_3$ .  
*Proc Natl Acad Sci. USA* 78 (1981): S.4990-4994
- Abe, E., Takita, Y., Nakano, T., Miyaoura, C., Suda, T., Nishii, Y.**  
A synthetic analogue of vitamin  $D_3$ , 22-oxa- $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin  $D_3$ , is a potent modulator of in vivo immunoregulating activity without inducing hypercalcemia in mice.  
*Endocrinology* 124 (1989): S.2645-2647
- Abe, J., Nakamura, K., Takita, Y., Nakano, T., Irie, H., Nishii, Y.**  
Prevention of immunological disorders in MRL/1 mice by a new synthetic analogue of vitamin  $D_3$ : 22-oxa- $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin  $D_3$ .  
*J Nutr Sci Vitaminol. (Tokyo)* 36 (1990): S.21-31
- Abe, M., Syuto, T., Hasegawa, M., Sogabe, Y., Yokoyama, Y., Ishikawa, O.**  
Daily versus intermittent application of high-concentration tacalcitol ointment in combination with low-dose cyclosporin for psoriasis vulgaris.  
*J Dermatol.* 33 (2) (2006): S.108-111
- Acheson, E., Bachrach, C., Wright, F.**  
Some comments on the relationship between the distribution of multiple sclerosis to latitude, solar radiation and other variables.  
*Acta Psychiat. (Scand.)*, 35(147) (1960): S.132-147
- Adorini, L.**  
Selective immunointervention in autoimmune diseases: lessons from multiple sclerosis.  
*J Chemother.* 13 (2001): S.219-234
- Adorini, L.**  
Immunomodulatory effects of vitamin D receptor ligands in autoimmune diseases.  
*Int Immunopharm.* 2 (2002): S.1017-1028
- Adorini, L.**  
 $1,25$ -Dihydroxyvitamin  $D_3$  analogs as potential therapies in transplantation.  
*Curr Opin Investig Drugs* 3 (2002): S.1458-1463
- Adorini, L., Penna, G., Giarratana, N., Uskokovic, M.**  
Tolerogenic dendritic cells induced by vitamin D receptor ligands enhance regulatory T cells inhibiting allograft rejection and autoimmune diseases.  
*J Cell Biochem.* 88 (2003): S.227-233
- Adorini, L., Giarrantana, N., Penna, G.**  
Pharmacological induction of tolerogenic dendritic cells and regulatory T cells.  
*Semin Immunol.* 16(2004): S.127-134
- Adorini, L., Penna, G., Giarrantana, N., Roncari, A., Amuchastegui, S., et al.**  
Dendritic cells as key targets for immunomodulation by vitamin D receptor ligands.  
*J Ster Biochem Mol Biol.* 89-90 (2004): S.437-447
- Adorini, L., Amuchastegui, S., Daniel, K.C.**  
Prevention of chronic allograft rejection by vitamin D receptor agonists.  
*Immunol Lett.* 100(1) (2005): S.34-41

- Adorini, L., Penna, G., Amuchastegui, S., Cossetti, C., Aquilano, F., et al.**  
Control of prostate growth and inflammation by the vitamin D receptor agonists BXL-628.  
Proceedings of the 13<sup>th</sup> vitamin D workshop, Victoria, BC, Canada, 2006
- Ahmad, W., Ul Haque, M.F., Brancolini, V., Tsou, H.C., Ul Haque, S., et al.**  
Alopecia universalis associated with a mutation in the human hairless gene.  
*Science* 279(5351) (1998): S.720-724
- Ahmad, N., Mukhtar, H.**  
Cytochrome P450: a target for drug development for skin diseases.  
*J Invest Dermatol.* 123(3) (2004): S.417-425
- Ahonen, M.H., Tenkanen, L., Teppo, L., Hakama, M., Touhima, P.**  
Prostate cancer risk and prediagnostic serum 25-hydroxyvitamin D levels (Finland).  
*Cancer Causes Control* 11 (2000): S.847-852
- Ahonen, M.H., Zhuang, Y.H., Aine, R., Ylikomi, T., Touhima, P.**  
Androgen receptor and vitamin D receptor in human ovarian cancer: growth stimulation and inhibition by ligands.  
*Int J Cancer* 86(1) (2000): S.40-46
- Alagbala, A.A., Moser, M.T., Johnson, C.S., Trump, D.L., Posner, G.H., Foster, B.A.**  
Molecular mechanisms of  $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> insensitivity in prostate cancer.  
Proceedings of the 13<sup>th</sup> vitamin D workshop, Victoria, BC, Canada, 2006
- Alagbala, A.A., Moser, M.T., Johnson, C.S., Trump, D.L., Posner, G.H., Foster, B.A.**  
 $1\alpha,25$ -Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> and its analog (QW-1624F<sub>2</sub>-2) prevent prostate cancer progression.  
Proceedings of the 13<sup>th</sup> vitamin D workshop, Victoria, BC, Canada, 2006
- Albertson, D.G., Ylstra, B., Se Graves, R., Collins, C., Dairkee, S.H., et al.**  
Quantitative mapping of amplicon structure by array CGH identifies CYP24 as a candidate oncogene.  
*Nat Genet.* 25 (2000): S.144-146
- Allanore, Y., Hilliquin, P., Coste, J., Renoux, M., Menkés, C.J.**  
Decreased prevalence of atopy in rheumatoid arthritis.  
*Lancet* 351(9101) (1998): S.497
- Allegra, V., Luisetto, G., Mengozzi, G., Martimbianco, L., Vasile, A.**  
Glucose-induced insulin secretion in uremia: role of  $1\alpha,25(\text{OH})_2$ -vitamin D<sub>3</sub>.  
*Nephron* 68 (1994): S.41-47
- Allison, A.C., Eugui, E.M.**  
Purine metabolism and immunosuppressive effects of mycophenolate mofetil (MMF).  
*Clin Transplant.* 10 (1996): S.77-84
- Aloisi, F., Ria, F., Adorini, L.**  
Regulation of T-cell responses by CNS antigen-presenting cells: different roles for microglia and astrocytes.  
*Immunol Today* 21 (2000): S.141-147
- Aloisi, F., Serafini, B., Adorini, L.**  
Glia-T cell dialogue.  
*J Neuroimmunol.* 107 (2000): S.111-117
- Alonso, L.C., Rosenfield, R.L.**  
Molecular genetic and endocrine mechanisms of hair growth.  
*Horm Res.* 60 (2003): S.1-13

**Alroy, I., Towers, T., Freedman, L.**

Transcriptional repression of the interleukin-2 gene by vitamin D<sub>3</sub>: direkt inhibition NFATp/AP-1 complex formation by a nuclear hormone receptor.  
Mol Cell Biol. 15 (1995): S.5789-5799

**Alter, M., Morariu, M.**

Distribution of multiple sclerosis.  
Lancet 301(7812) (1973): S.1126-1127

**Alter, M., Yamour, M., Harshe, M., Ed, M.**

Multiple sclerosis and nutrition.  
Arch Neurol. 31 (1974): S.267-272

**Alvarez-Dolado, M., Gonzalez-Sancho, J.M., Navarro-Yubero, C., Garcia-Fernandez, L.F., Munoz, A.**

Retinoic acid and 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> inhibit tenascin-C expression in rat glioma C6 cells.  
J Neurosci Res. 58(2) (1999): S.293-300

**Amuchastegui, S., Daniel, K.C., Adorini, L.**

Inhibition of acute and chronic allograft rejection in mouse models by BXL-628, a nonhypercalcemic vitamin D agonist.  
Transplantation (2005): S.80

**Andjelkovic, Z., Vojinovic, J., Pejnovic, N.**

Disease modifying and immunomodulatory effect of high dose 1 $\alpha$ (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> in rheumatoid arthritis patients.  
Clin Exp Rheumatol. 17 (1999): S.452-456

**Anzano, M.A., Smith, J.M., Uskokovic, M.R., Peer, C.W., Mullen, L.T., et al.**

1,25-Dihydroxy-16-ene-23-yne-26,27-hexafluorocholecalciferol (Ro24-5531), a new deltanoid (vitamin D analogue) for prevention of breast cancer in the rat.  
Cancer Res. 54(7) (1994): S.1653-1656

**Aranda, R., Sydora, B.C., McAllister, P.L., Binder, S.W., Yang, H.Y., et al**

Analysis of intestinal lymphocyte in mouse colitis mediated by transfer CD4<sup>+</sup>CD45Rbhi T cell in SCID recipient.  
J Immunol. 158 (1997): S.3464-3473

**Arca, E., Tastan, H.B., Erbil, A.H., Sezer, E., Koc, E., Kurumlu, Z.**

Narrow-band ultraviolet B as monotherapy and in combination with topical calcipotriol in the treatment of vitiligo.  
J Dermatol. 33(5) (2006): S.338-343

**Arroyo, C.M., Kan, R.K., Burman, D.L., Kahler, D.W., Nelson, M.R., et al.**

Regulation of 1  $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> on interleukin-6 and interleukin-8 induced by sulfur mustard (HD) on human skin cells.  
Pharmakol Toxicol. 92(5) (2003): S.204-213

**Aschenbrenner, J.K., Heisey, D.M., Sollinger, H.W.**

1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> (1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>) improves renal transplant function.  
J Am Soc Nephrol. 11 (2000): S.677

**Aschenbrenner, J.K., Sollinger, H.W., Becker, B.N., Hullett, D.A.**

1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> alters the transforming growth factor beta signaling pathway in renal tissue.  
J Surg Res. 100 (2001): S.171-175

**Ashcroft, D.M., Po, A.L., Williams, H.C., Griffiths, C.E.**

Systematic review of comparative efficacy and tolerability of calcipotriol in treating chronic plaque psoriasis.  
BMJ 320 (2000): S.963-967

**Atkinson, M.A., Leiter, E.H.**

The NOD model of type I diabetes: as good as it gets?

Nat Med. 5 (1999): S.601-604

**Baas, D., Prüfer, K., Ittel, M.E., Kuchler-Bopp, S., Labourdette, G., et al.**

Rat oligodendrocytes express the vitamin D<sub>3</sub> receptor and respond to 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>.

Glia 31 (2000): S.59-68

**Bacharier, L.B. Geha, R.S.**

Molecular mechanisms of IgE regulation.

J Allergy Clin Immunol. 105 (2000): S.547-558

**Bachmann, H., Autzen, S., Frey, U., Wehr, U., Rambeck, W.A., et al.**

Reduced incidence of tibial dyschondroplasia in chickens treated with a Solanum glaucophyllum extract of characterized vitamin D activity.

Submitted at British Poultry Science (2006).

**Baggiolini, E.G., Shiuey, S.-J., Uskokovic, M.R.**

Method of treating hyperproliferative skin diseases with fluorinated vitamin D<sub>3</sub> analogs.

J Fluorine Chemistry, 82(1) (1997): S.114

**Bai, W., Bao, J., Shen, Z., Nicosia, S.V., Jiang, F., Zhang, X.**

Molecular mechanism underlying the regulation of ovarian cancer cell apoptosis by 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> and its implication in ovarian cancer therapy.

Proceedings of the 13<sup>th</sup> vitamin D workshop, Victoria, BC, Canada, 2006

**Ballermann, B.J., Zeidel, M.L., Gunning, M.E., Brenner, B.M.**

Vasoactive peptides and the kidney.

In: Brenner, B.M., Rector, F.C., editors.

The kidney. Philadelphia: W.B. Saunders Company (1991): S.510-583

**Banchereau, J., Steinman, R.M.**

Dendritic cells and the control of immunity.

Nature 392(6673) (1998): S.245-252

**Banchereau, J., Briere, F., Caux, C., Davoust, J., Lebecque, S., et al.**

Immunobiology of dendritic cells.

Annu Rev Immunol. 18 (2000): S.767-811

**Baron, J.A., Beach, M., Mandel, J.S., van Stolk, R.U., Haile, R.W., et al.**

Calcium supplements for the prevention of colorectal adenomas. Calcium Polyp Prevention Study Group.

N Engl J Med. 340 (1999): S.101-107

**Barrat, F.J., Cua, D.J., Boonstra, A., Richards, D.F., Crain, C., et al.**

In vitro generation of interleukin 10-producing regulatory CD4(+) T cells is induced by immunosuppressive drugs and inhibited by T helper type 1 (Th1)- and Th2-inducing cytokines.

J Exp Med. 195(5) (2002): S.603-616

**Baudet, C., Chevalier, G., Naveilhan, P., Binderup, L., Brachet, P., Wion, D.**

Cytotoxic effects of 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> and synthetic vitamin D<sub>3</sub> analogues on a glioma cell line.

Cancer Lett. 100(1-2) (1996): S.3-10

**Baudet, C., Chevalier, G., Chassevent, A., Canova, C., Filmon, R., et al.**

1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> induces programmed cell death in a rat glioma cell line.

J Neurosci Res. 46(5) (1996): S.540-550

**Baysal, V., Yildirim, M., Erel, A., Kesici, D.**

Is the combination of calcipotriol and PUVA effective in vitiligo?

J Eur Acad Dermatol Venerol. 17 (2003): S.299-302

- Becker, B.N., Hullett, D.A., O'Herrin, J.K., Malin, G., Sollinger, H.W., DeLuca, H.F.**  
Vitamin D as immunomodulatory therapy for kidney transplantation.  
Transplantation 74(8) (2002): S.1204-1206
- Beer, T.M.**  
ASCENT: the androgen-independent prostate cancer study of calcitriol enhancing taxotere.  
BJU Int. 96(4) (2005): S.508-513
- Beer, T.M., Eilers, K.M., Garazotto, M., Egorin, M.J., Lowe, B.A., Henner, W.D.**  
Weekly high-dose calcitriol and docetaxel in metastatic androgen-independent prostate cancer.  
J Clin Oncol. 21 (2003): S.123-128
- Beer, T.M., Garozzo, M., Henner, W.D., Eilers, K.M., Wersinger, E.M.**  
Intermittent chemotherapy in metastatic androgen-independent prostate cancer.  
Br J Cancer 89 (2003): S.968-970
- Beer, T.M., Myrthue, A.**  
Calcitriol in cancer treatment: from the lab to the clinic.  
Mol Cancer Ther. 3 (2004): S.373-381
- Belleli, A., Shany, S., Levy, J., Guberman, R., Lamprecht, S.A.**  
A protective role of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in chemically induced rat colon carcinogenesis.  
Carcinogenesis 13 (1992): S.2293-2298
- Bemiss, C.J., Mahon, B.D., Henry, A., Weaver, V., Cantorna, M.T.**  
Interleukin-2 is one of the targets of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in the immune system.  
Arch Biochem Biophys. 402 (2002): S.249-254
- Benoist, C., Mathis, D.**  
Cell death mediators in autoimmune diabetes – no shortage of suspects.  
Cell 89 (1997): S.1-3
- Berer, A., Stockl, J., Majdic, O., Wagner, T., Kollars, M., et al.**  
1,25-Dihydroxyvitamin D(3) inhibits dendritic cell differentiation and maturation in vitro.  
Exp Hematol. 28 (2000): S.575-583
- Bergsma-Kadijk, J.A., van't Veer, P., Kampman, E., Burema, J.**  
Calcium does not protect against colorectal neoplasia.  
Epidemiology 7 (1996): S. 590-597
- Bernardi, R.J., Trump, D.L., Yu, W.D., McGuire, T.F., Hershberger, P.A., Johnson, C.S.**  
Combination of 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> with dexamethasone enhances cell cycle arrest and apoptosis: role of nuclear receptor cross-talk and Erk/Akt signaling.  
Clin Cancer Res. 7 (2001): S.4164-4173
- Berry, C., Touyz, R., Dominiczak, A.F., Webb, R.C., Johns, D.G.**  
Angiotensin receptors: signalling, vascular pathophysiology, and interactions with ceramide.  
Am J Physiol Heart Circ Physiol. 281 (2001): S.2337-2365
- Berth-Jones, J., Bourke, J.F., Iqbal, S.J., Hutchinson, P.E.**  
Urine calcium excretion during treatment of psoriasis with topical calcipotriol.  
Br J Dermatol. 129 (1993): S.411-414
- Bertolini, D.L., Araújo, P.R.B., Silva, R.N.C., Duarte, A.J.S.D., Tzanno-Martins, C.B.**  
Immunomodulatory effects of vitamin D analog KH1060 on an experimental skin transplantation model.  
Transplant Proc. 31(7) (1999): S.2998-2999



- Bettelli, E., Prabhu Das, M., Howard, E.D., Weiner, H.L., Sobel, R.A., Kuchroo, V.K.**  
IL-10 is critical in the regulation of autoimmune encephalomyelitis as demonstrated by studies of IL-10- and IL-4-deficient and transgenic mice.  
*J Immunol.* 161 (1998): S.3299-3306
- Betterle, C., Caretto, A., De Zio, A., Pedini, B., Veller-Fornasca, C., et al.**  
Incidence and significance of organ-specific autoimmune disorders (clinical, latent or only autoantibodies) in patients with vitiligo.  
*Dermatologica* 171(6) (1985): S.419-423
- Bettoun, D.J., Buck 2<sup>nd</sup>, D.W., Lu, J., Khalifa, B., Chin, W.W.**  
A vitamin D receptor-Ser/Thr phosphatase-p70 S6 kinase complex and modulation of its enzymatic activities by the ligand.  
*J Biol Chem.* 277 (2002): S.24847-24850
- Bhalla, A.K., Amento, E.P., Clemens, T.L., Holick, M.F., Krane, S.M.**  
Specific high-affinity receptors for 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in human peripheral blood mononuclear cells: presence in monocytes and induction in T-lymphocytes following activation.  
*J Clin Endocrinol Metab.* 57 (1983): S.1308-1310
- Bhalla, A.K., Amento, E.P., Serog, B., Glimcher, L.H.**  
1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> inhibits antigen-induced T cell activation.  
*J Immunol.* 133 (1984): S.1748-1754
- Bidmon, H.J., Emde, B., Oermann, E., Kubitz, R., Witte, O.W., Zilles, K.**  
Heme oxygenase-1 (HSP-32) and heme oxygenase-2 induction in neurons and glial cells of cerebral regions and its relation to iron accumulation after focal cortical photothrombosis.  
*Exp Neurol.* 168 (2001): S.1-22
- Bielawska, A., Linardic, C.M., Hannun, Y.A.**  
Modulation of cell growth and differentiation by ceramide.  
*FEBS Lett.* 307 (1992): S.211-214
- Bikle, D.D.**  
Vitamin D: a calciotropic hormone regulating calcium-induced keratinocyte differentiation.  
*J Am Acad Dermatol.* 37(3 Pt 2) (1997): S.42-52
- Bikle, D.D.**  
Vitamin D and skin cancer.  
*Am Soc Nutr Sci.* 134(12) (2004): S.3472-3478
- Bikle, D.D., Nemanic, M.K., Gee, E., Elias, P.**  
1,25 Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> production by human keratinocytes: kinetics and regulation.  
*J Clin Invest.* 78 (1986): S. 557-566
- Bikle, D.D., Pillai, S., Gee, E.**  
Squamous carcinoma cell lines produce 1,25-dihydroxyvitamin D, but fail to respond to its prodifferentiating effect.  
*J Invest Dermatol.* 97(3) (1991): S.435-441
- Bikle, D.D., Pillai, S.**  
Vitamin D, calcium and epidermal differentiation.  
*Endocr Rev.* 14 (1993): S.3-19
- Bikle, D.D., Ratnam, A., Mauro, T., Harris, J., Pillai, S.**  
Changes in calcium responsiveness and handling during keratinocyte differentiation: potential role of the calcium receptor.  
*J Clin Invest.* 97 (1996): S.1085

- Bikle, D.D., Ng, D., Oda, Y., Hanley, K., Feingold, K., Xie, Z.**  
The vitamin D response element of the involucrin gene mediates its regulation by 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>.  
J Invest Dermatol. 119 (2002): S.1109
- Bikle, D.D., Tu, C.-L., Xie, Z., Oda, Y.**  
Vitamin D regulated keratinocyte differentiation: role of coactivators.  
J Cell Biochem. 88 (2003): S.290-295
- Bikle, D.D., Chang, S., Crumrine, D., Elalieh, H., Man, M.-Q., et al.**  
Mice lacking 25OHD 1 $\alpha$ -hydroxylase demonstrate decreased epidermal differentiation and barrier function.  
J Ster Biochem Mol Biol. 89-90 (2004): S.347-353
- Bikle, D.D., Oda, Y., Xie, Z.**  
Calcium and 1,25(OH)<sub>2</sub>D: interacting drivers of epidermal differentiation.  
J Steroid Biochem Mol Biol. 89-90 (2004): S.355-360
- Bikle, D.D., Oda, Y., Xie, Z.**  
Vitamin D and skin cancer: a problem in gene regulation.  
J Steroid Biochem Mol Biol. 97 (1-2) (2005): S.83-91
- Bikle, D.D., Teichert, A., Hawker, N., Xie, Z., Oda, Y.**  
Sequential regulation of keratinocyte differentiation by 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, VDR, and its coregulators.  
Proceedings of the 13<sup>th</sup> vitamin D workshop, Victoria, BC, Canada, 2006
- Billaudel, B.J., Faure, A.G., Sutter, B.C.**  
Effect of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> on isolated islets from vitamin D-deprived rats.  
Am J Physiol. 258 (1990): S. 643-648
- Bishop, J.E., Collins, E.D., Okamura, W.H., Norman, A.W.**  
Profile of ligand specificity of the vitamin D binding protein for 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> and its analogs.  
J Bone Miner Res. 9(8) (1994): S.1277-1288
- Bjorklund, A., Rosenblad, C., Winkler, C., Kirik, D.**  
Studies on neuroprotective and regenerative effects of GDNF in a partial lesion model of Parkinson's disease.  
Neurobiol Dis. 4 (1997): S.186-200
- Böhm, M., Luger, T.A., Metze, D.**  
Acanthosis nigricans associated with transitional cell carcinoma of bladder - symptomatic treatment with calcipotriol.  
Hautarzt 50(8) (1999): S.593-596
- Boelsma, E., Pavel, S., Ponc, M.**  
Effects of calcitriol on fibroblasts derived from skin of scleroderma patients.  
Dermatology 191 (1995): S.226-233
- Bollinger Bollag, W., Bollag, R.J.**  
1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>, phospholipase D and protein kinase C in keratinocyte differentiation.  
Mol Cell Endocrinol. 177 (2001): S.173-182
- Bonithon-Kopp, C., Kronborg, O., Giacosa, A., Rath, U., Faivre, J.**  
Calcium and fibre supplementation in prevention of colorectal adenoma recurrence: a randomized intervention trial. European Cancer Prevention Organisation Study Group  
Lancet 356 (2000): S.1300-1306

- Boonstra, A., Barrat, F.J., Crain, C., Heath, V.L., Savelkoul, H.F., O'Garra, A.**  
1 $\alpha$ ,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> has a direct effect on naive CD4<sup>+</sup> T cells to enhance the development of Th2 cells.  
*J Immunol.* 167 (2001): S.4974-4980
- Borissova, A.M., Tankova, T., Kirilov, G., Dakovska, L., Kovacheva, R.**  
The effect of vitamin D<sub>3</sub> on insulin secretion and peripheral insulin sensitivity in type 2 diabetic patients.  
*Int J Clin Pract.* 57 (2003): S.258-261
- Bortman, P., Folgueira, M.A.A.K., Katayama, M.L.H., Snitcovsky, I.M.L., Brentani, M.M.**  
Antiproliferative effects of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> on breast cells: a mini review.  
*Braz J Med Biol Res.* 35 (2002): S.1-9
- Bottomley, W.W., Jutley, J., Wood, E.J., Goodfield, M.D.J.**  
The effect of calcipotriol on lesional fibroblasts from patients with active morphea.  
*Acta Derm Venerol. (Stockholm)* 75 (1995): S.364-366
- Boucher, B.J., Mannan, N., Noonan, K., Hales, C.N., Evans, S.J.**  
Glucose intolerance and impairment of insulin secretion in relation to vitamin D deficiency in east London Asians.  
*Diabetologia* 38 (1995): S.1239-1245
- Bouillon, R., Verlinden, L., Eelen, G., De Clercq, P., Vandewalle, M., et al.**  
Mechanisms for the selective action of vitamin D analogs.  
*J Steroid Biochem Mol Biol.* 97(1-2) (2005): S.21-30
- Bourke, J.F., Berth-Jones, J., Hutchinson, P.E.**  
Occlusion enhances the efficacy of topical calcipotriol in the treatment of psoriasis vulgaris.  
*Clin Exp Dermatol.* 18 (1993): S.504-506
- Bourke, J.F., Iqbal, S.J., Hutchinson, P.E.**  
Vitamin D analogues in psoriasis: effects on systemic calcium homeostasis.  
*Br J Dermatol.* 135 (1996): S.347-354
- Bourke, J.F., Iqbal, S.J., Hutchinson, P.E.**  
A randomized double-blind comparison of the effects on systemic calcium homeostasis of topical calcitriol (3 micrograms/g) and calcipotriol (50 micrograms/g) in the treatment of chronic plaque psoriasis vulgaris.  
*Acta Derm Venerol.* 77 (1997): S.228-230
- Bourlon, P.M., Faure, Dussert, A., Billaudel, B.**  
Modulatory role of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> on pancreatic islet insulin release via the cyclic AMP pathway in the rat.  
*Br J Pharmacol.* 121 (1997): S.751-758
- Bower, M., Colston, K.W., Stein, R.C., Hedley, A., Gazet, J.C., et al.**  
Topical calcipotriol treatment in advanced breast cancer.  
*Lancet* 337 (1991): S.701-702
- Boyle, B.J., Zhao, X.Y., Holloway, L., Feldman, D.**  
Insulin-like growth factor binding protein-3 mediates 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> growth inhibition in the LNCaP prostate cancer cell line through p21/WAF1.  
*J Urol.* 165 (2001): S.1319-1324
- Braga, V.M., Hodivala, K.J., Watt, F.M.**  
Calcium-induced changes in distribution and solubility of cadherins, integrins and their associated cytoplasmic proteins in human keratinocytes.  
*Cell Adhes Commun.* 3 (1995): S. 201

- Branisteanu, D.D., Leenaerts, P., van Damme, B., Bouillon R.**  
Partial prevention of active Heymann nephritis by 1- $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>.  
*Clin Exp Immunol.* 94(3) (1993): 412-417
- Branisteanu, D.D., Waer, M., Sobis, H., Marcelis, S., Vandeputte, M., Bouillon, R.**  
Prevention of murine experimental allergic encephalomyelitis: cooperative effects of cyclosporine and 1 $\alpha$ ,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>.  
*J Neuroimmunol.* 61 (1995): S.151-160
- Branisteanu, D.D., Mathieu, C., Bouillon, R.**  
Synergism between sirolimus and 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in vitro and in vivo.  
*J Neuroimmunol.* 79 (1997): S.138-147
- Bregenholt, S., Claesson, M.H.**  
Increased intracellular Th1 cytokines in SCID mice with inflammatory bowel disease.  
*Eur J Immunol.* 28 (1998): S.379-389
- Brennan, A., Katz, D.R., Nunn, J.D., Barker, S., Hewison, M., et al,**  
Dendritic cells from human tissues express receptors for the immunomodulatory vitamin D<sub>3</sub> metabolite, dihydroxycholecalciferol.  
*Immunology* 61 (1987): S.457-461
- Brewer, L.D., Thibault, V., Chen, K.C., Langub, M.C., Landfield, P.W., Porter, N.M.**  
Vitamin D hormone confers neuroprotection in parallel with downregulation of L-type calcium channel expression in hippocampal neurons.  
*J Neurosci.* 21 (2001): S.98-108
- Briffa, N.K., Keogh, A.M., Sambrook, P.N., Eisman, J.A.**  
Reduction of immunosuppressant therapy requirement in heart transplantation by calcitriol.  
*Transplantation* 75 (2003): S.2133-2134
- Brill, T.J., Elshorst-Schmidt, T., Valesky, E.M., Kaufmann, R., Thaçi, D.**  
Successful treatment of Acrodermatitis Continua of Hallopeau with sequential combination of calcipotriol and tacrolimus ointments.  
*Dermatology* 211 (2005): S.351-355
- Brooke, H.C.**  
Hairless mice.  
*J Hered.* 17 (1926): S.173-174
- Brown, A.J., Dusso, A., Slatopolsky, E.**  
Vitamin D.  
*Am J Physiol.* 277 (1999): S.157-175
- Brown, J., Bianco, J.I., McGrath, J.J., Eyles, D.W.**  
1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> induces nerve growth factor, promotes neurite outgrowth and inhibits mitosis in embryonic rat hippocampal neurons.  
*Neurosci Lett.* 343 (2003): S.139-143
- Brown, R.D., Whisnant, J.P., Sicks, J.D., O'Fallon, W.L., Wiebers, D.O.**  
Stroke incidence, prevalence, and survival: secular trends in Rochester, Minnesota, through 1989.  
*Stroke* 27 (1996): S.373-380
- Brumbaugh, P.F., Haussler, M.R.**  
Nuclear and cytoplasmic binding components for vitamin D metabolites.  
*Life Sci.* 16 (1975): S.353-362
- Bruner, C.R., Feldman, S.R., Ventrapragada, M., Fleischer, A.B.**  
A systematic review of adverse effects associated with topical treatments for psoriasis.  
*Dermatol Online J.* 9(1) (2003): 2

- Bucher, H.C., Cook, R.J., Guyatt, G.H., Lang, J.D., Cook, D.J., et al.**  
Effects of dietary calcium supplementation on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials.  
JAMA 275 (1996): S.1016-1022
- Buitrago, C., Boland, R., de Boland, A.R.**  
The tyrosin kinase c-Src is required for 1,25(OH)<sub>2</sub>-vitaminD<sub>3</sub> signalling to the nucleus in muscle cells.  
Biochem Biophys Acta 1541 (2001): S.179-187
- Bukoski, R.D., DeWan, P., McCarron, D.A.**  
1,25(OH)<sub>2</sub> Vitamin D<sub>3</sub> modifies growth and contractile function of vascular smooth muscle of spontaneously hypertensive rats.  
Am J Hypertens. 2 (1989): S.533-536
- Bukoski, R.D., Wagman, D.W., Wang, D.**  
Injection of 1,25 vitamin D enhances resistance artery contractile properties.  
Hypertension 16 (1990): S.523-531
- Bukoski, R.D., Kremer D.**  
Calcium-regulating hormones in hypertension: vascular actions.  
Am J Clin Nutr. 54(Suppl 1) (1991): S.220-226
- Bunce, C., Wallington, L., Harrison, P., Williams, G., Brown, G.**  
Treatment of HL60 cells with various combinations of retinoids and 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> results in differentiation towards neutrophils or monocytes or a failure to differentiate and apoptosis.  
Leukemia 9 (1995): S.410-418
- Burke, F., Lammass, D.A., Sansom, D.M., Hewison, M.**  
Coordinated effects of 1 $\alpha$ ,25 dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> on dendritic cell maturation and T-cell function.  
Proceedings of the 13<sup>th</sup> vitamin D workshop, Victoria, BC, Canada, 2006
- Burne, T.H.J., McGrath, J.J., Eyles, D.W., Mackay-Sim, A.**  
Behavioural characterization of vitamin D receptor knockout mice.  
Behav Brain Res. 157 (2005): S.299-308
- Burne, T.H.J., McGrath, J.J., Mackay-Sim, A., Eyles, D.W.**  
Developmental vitamin D deficiency alters adult behavior: an informative animal model of schizophrenia.  
Proceedings of the 13<sup>th</sup> vitamin D workshop, Victoria, BC, Canada, 2006
- Byrne, B., Middleton, K., Welsh, J.E.**  
Down-regulation of STAT-3 phosphorylation at tyrosine 705 in MCF-7 breast cancer cells by 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>.  
Proceedings of the 13<sup>th</sup> vitamin D workshop, Victoria, BC, Canada, 2006
- Cade, C., Norman, A.W.**  
Vitamin D<sub>3</sub> improves impaired glucose tolerance and insulin secretion in the vitamin D deficient rat in vivo.  
Endocrinology 119 (1986): S.84-90
- Cadranel, J., Garabedian, M., Guillozo, H., Akoun, G., Hance, A.J.**  
1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> production by T lymphocytes and alveolar macrophages recovered by lavage from normocalcemic patients with tuberculosis.  
J Clin Invest. 85 (1990): S.1588-1593
- Cagnoni, M.L., Ghersetich, I., Lotti, T., Pierleoni, M., Landi, G.**  
Treatment of psoriasis vulgaris with topical calcipotriol.  
Acta Derm Venerol Suppl. (Stockholm) 186 (1994): S.55-57

**Calin, A., Elswood, J., Klouda, P.T.**

Destructive arthritis, rheumatoid factor, and HLA-DR4. Susceptibility versus severity, a case-control study.

Arthritis & Rheumatism 32 (1989): S.1221-1225

**Camarasa, J.M., Ortonne, J.P., Dubertret, L.**

Calcitriol shows greater persistence of treatment effect than betamethasone dipropionate in topical psoriasis therapy.

J Dermatolog Treat. 14 (2003): S.8-13

**Campbell, M.J., Elstner, E., Holden, S., Uskokovic, M., Koeffler, H.P.**

Inhibition of proliferation of prostate cancer cells by a 19-nor-hexafluoride vitamin D<sub>3</sub> analogue involves the induction of p21waf1, p27kip1, and E-cadherin.

J Mol Endocrinol. 19 (1997): S.15-27

**Canning, M.O., Grotenhuis, K., de Wit, H., Ruwhof, C., Drexhage, H.A.**

1 $\alpha$ ,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> (1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>) hampers the maturation of fully active immature dendritic cells from monocytes.

Eur J Endocrinol. 145 (2001): S.351-357

**Cantorna, M.T.**

Vitamin D and autoimmunity: is vitamin D status an environmental factor affecting autoimmune disease prevalence?

Proc Soc Exp Biol Med. 223 (2000): S.230-233

**Cantorna, M.T., Hayes, C.E., DeLuca, H.F.**

1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> reversibly blocks the progression of relapsing encephalomyelitis.

Proc Natl Acad Sci. USA 93 (1996): S.7861-7864

**Cantorna, M.T., Woodward, W.D., Hayes, C.E., DeLuca, H.F.**

1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> is a positive regulator for the two anti-encephalitogenic cytokines TGF- $\beta$ 1 and IL-4.

J Immunol. 160 (1998): S.5314-5319

**Cantorna, M.T., Hullett, D.A., Redaelli, C., Brandt, C.R., Humpal-Winter, J., et al.**

1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> prolongs graft survival without compromising host resistance to infection or bone mineral density.

Transplantation 66(7) (1998): S.828-831

**Cantorna, M.T., Hayes, C.E., DeLuca, H.F.**

1,25-Dihydroxycholecalciferol inhibits the progression of arthritis in murine models of human arthritis.

J Nutr. 128 (1998): S.68-72

**Cantorna, M.T., Humpal-Winter, J., DeLuca, H.F.**

Dietary calcium is a major factor in 1,25-dihydroxycholecalciferol suppression of experimental autoimmune encephalomyelitis.

J Nutr. 129 (1999): S.1966-1971

**Cantorna, M.T., Humpal-Winter, J., DeLuca, H.F.**

In vivo up-regulation of interleukin 4 is one mechanism underlying the immunoregulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>.

Arch Biochem Biophys. 377 (2000): S.135-138

**Cantorna, M.T., Munsick, C., Bemiss, C., Mahon, B.D.**

1,25-Dihydroxycholecalciferol prevents and ameliorates symptoms of experimental murine inflammatory bowel disease.

J Nutr. 130(11) (2000): S.2648-2652

**Cantorna, M.T., Mahon, B.D.**

D-Hormone and the immune system.  
J Rheumatol. 32(76) (2005): S.11-20

**Capiati, D., Benassati, S., Boland, R.L.**

1,25(OH)<sub>2</sub>-vitamin D<sub>3</sub> induces translocation of the vitamin D receptor (VDR) to the plasma membrane in skeletal muscle cells.  
J Cell Biochem. 86 (2002): S.128-135

**Carbone, L.D., Rosenberg, E.W., Weber, K.T., Tolley, E.A., Watsky, M.A., et al.**

The effect of UVB irradiation on plasma cholesterol and lipoprotein subfractions.  
Proceedings of the 13<sup>th</sup> vitamin D workshop, Victoria, BC, Canada, 2006

**Carlberg, C.**

Molecular basis of the selective activity of vitamin D analogues.  
J Cell Biochem. 88(2) (2003): S.274-281

**Carlberg, C., Polly, P.**

Gene regulation by vitamin D<sub>3</sub>.  
Crit Rev Eucaryot Gene Expr. 8 (1998): S.19-42

**Casteels, K.M., Gysemans, C.A., Waer, M., Bouillon, R., Laureys, J.M., et al.**

Sex difference in resistance to dexamethasone-induced apoptosis in NOD mice: treatment with 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> restores defect.  
Diabetes 47 (1998): S.1033-1037

**Casteels, K.M., Waer, M., Laureys, J., Valckx, D., Depovere, J., et al.**

Prevention of autoimmune destruction of syngeneic islets grafts in spontaneously diabetic nonobese diabetic mice by a combination of a vitamin D<sub>3</sub> analog and cyclosporine.  
Transplantation 65(9) (1998): S.1225-1232

**Casteels, K.M., Waer, M., Bouillon, R., Depovere, J., Valckx, J., et al.**

1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> restores sensitivity to cyclophosphamide-induced apoptosis in non-obese diabetic (NOD) mice and protects against diabetes.  
Clin Exp Immunol 112(2) (1998): S.181-187

**Casteels, K.M., Mathieu, C., Waer, M., Valckx, D., Overbergh, L., et al.**

Prevention of type I diabetes in nonobese diabetic mice by late intervention with nonhypercalcemic analogs of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in combination with a short induction course of cyclosporin A.  
Endocrinology 139 (1998): S.95-102

**Chan, J.M., Pietinen, P., Virtanen, M., Malila, N., Tangrea, J., et al.**

Diet and prostate cancer risk in a cohort of smokers, with a specific focus on calcium and phosphorus (Finland).  
Cancer Causes Control 11 (2000): S.859-867

**Chang, T.J., Lei, H.H., Yeh, J.I., Chiu, K.C., Lee, K.C., et al.**

Vitamin D receptor gene polymorphisms influence susceptibility to type 1 diabetes mellitus in the Taiwanese population.  
Clin Endocrinol. 52 (2000): S.575-580

**Chao, C.C., Hu, S., Close, K., Choi, C.S., Molitor, T.W., et al.,**

Cytokine release from microglia: differentially inhibition by pentoxifylline and dexamethasone.  
J Infect Dis. 166 (1992): S.847-853

**Chao, C.C., Hu, S., Molitor, T.W., Shaskan, E.G., Peterson, P.K.**

Activated microglia mediate neuronal injury via a nitric oxide mechanism.  
J Immunol. 149 (1992): S.2736-2741

- Chao, C.C., Hu, S., Sheng, W.S., Tsang, M., Peterson, P.K.**  
Tumor necrosis factor-alpha mediates the release of bioactive transforming growth factor-beta in murine microglial cell cultures.  
*Clin Immunol Immunopathol.* 77 (1995): S.358-365
- Chatterjee, M.**  
Vitamin D and genomic stability.  
*Mutat Res/Fundament Mol Mech Mutagen.* 475 (2001): S.69-87
- Chaudhry, M., Sundaram, S., Gennings, C., Carter, H., Gewirtz, D.H.**  
The vitamin D analog ILX-23-7553 enhances the response to adriamycin and radiation in MCF-7 breast tumor cells.  
*Cancer Chemother Pharmacol.* 47 (2001): S.429-436
- Chaudhuri, A., Behan, P.O.**  
Multiple sclerosis: looking beyond autoimmunity.  
*J R Soc Med.* 98 (2005): S.303-306
- Chen, C.H., Sakai, Y., Demay, M.B.**  
Targeting expression of the human vitamin D receptor to the keratinocytes of vitamin D receptor null mice prevents alopecia.  
*Endocrinology* 142 (2001): S.5386-5389
- Chen, G., Baechle, A., Nevins, T.D., Oh, S., Harmon, C., Stacey, D.W.**  
Protection against cyclophosphamide-induced alopecia and inhibition of tumor growth by topical 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in mice.  
*Int J Cancer* 2 (1998): S.303-309
- Chen, K.B., Lin, A.M., Chiu, T.H.**  
Systemic vitamin D<sub>3</sub> attenuated oxidative injuries in the locus coeruleus of rat brain.  
*Ann N Y Acad Sci.* 993 (2003): S.313-324
- Chen, K.S., Prahl, J., DeLuca, H.F.**  
Isolation and expression of human 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> 24-hydroxylase cDNA.  
*Proc Natl Acad Sci USA* 90 (1993): S.4543-4547
- Chen, K.S., DeLuca, H.F.**  
Cloning of the human 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> 24-hydroxylase gene promotor and identification of two vitamin D-responsive elements.  
*Biochem Biophys Acta* 1263 (1) (1995): S.1-9
- Chen, T.C.**  
Vitamin D metabolism and its implications in prostate cancer progression and chemoprevention.  
Proceedings of the 13<sup>th</sup> vitamin D workshop, Victoria, BC, Canada, 2006
- Chen, T.C., Schwartz, G.G., Burnstein, K.L., Lokeshwar, B.L., Holick, M.F.**  
The in vitro evaluation of 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> and 19-nor-1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>2</sub> as therapeutic agents for prostate cancer.  
*Clin Cancer Res.* 6 (2000): S.901-908
- Chen, T.C., Holick, M.F.**  
Vitamin D and prostate cancer prevention and treatment.  
*Trends Endocrinol Metab.* 14 (2003): S.423-430
- Chen, T.C., Person, K.S., Mathieu, J., Holick, M.F., Lee, Y.F., et al.**  
Biological activity of 19-nor-vitamin D<sub>3</sub> analogs for prostate cancer treatment.  
Proceedings of the 13<sup>th</sup> vitamin D workshop, Victoria, BC, Canada, 2006
- Chertow, B.S., Sivitz, W.I., Baranetzky, N.G., Clark, S.A., Waite, A., DeLuca, H.F.**  
Cellular mechanisms of insulin release: the effects of vitamin D deficiency and repletion on rat insulin secretion.  
*Endocrinology* 113 (1983): S.1511-1518



- Chiaverini, C., Passeron, T., Ortonne, J.P.**  
Treatment of vitiligo by topical calcipotriol.  
J Eur Acad Dermatol Venerol. 16 (2002): S.137-138
- Chin, A., Paw, M.J., de Jong, N., Schouten, E.G., van Staveren, W.A., Kok, F.J.**  
Physical exercise or micronutrient supplementation for the wellbeing of frail elderly? A randomized controlled trial.  
Br J Sports Med. 36 (2002): S.126-131
- Chiu, K.C., Chu, A., Go, V.L., Saad, M.F.**  
Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction.  
Am J Clin Nutr. 79 (2004): S.820-825
- Chouinard, N., Gutierrez, C., Khoury, S.J., Tabash, S., Posner, G.H., et al.**  
QW1624F<sub>2</sub>-25SO<sub>2</sub>-1 suppresses experimental autoimmune encephalomyelitis in mice.  
Proceedings of the 13<sup>th</sup> vitamin D workshop, Victoria, BC, Canada, 2006
- Christakos, E., Dhawan, P., Liu, Y., Peng, X., Porta, A.**  
New insights into the mechanisms of vitamin D action.  
J Cell Biochem. 88 (2003): S.695-705
- Christakos, S., Gabrielides, C., Rothen, W.B.**  
Vitamin D-dependent calcium binding proteins: chemistry, distribution, functional considerations, and molecular biology.  
Endocrin Rev. 10 (1989): S.3-26
- Christakos, S., Barletta, F., Huening, M., Dhawan, P., Liu, Y., et al.**  
Vitamin D target proteins: function and regulation.  
J Cell Biochem. 88(2) (2003): S.238-244
- Christophers, E., Mrowietz, U.**  
Pustular eruptions of palms and soles.  
In: Freedberg, I.M., Eisen, A.Z., Wolff, K., Austen, K.F., Goldsmith, L.A., Katz, S.I. (eds.): Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, ed 6. New York, McGraw-Hill, 2003; S.628-632
- Chun L., Y., Pirro, A.E., Amling, M., Dellling, G., Baron, R., et al.**  
Targeted ablation of the vitamin D receptor: an animal model of vitamin D-dependent rickets type II with alopecia.  
Proc Natl Acad Sci. USA 94(18) (1997): S.9831-9835
- Chung, I., Karpf, A.R., Muindi, J.R., Johnson, C.S., Trump, D.L.**  
Epigenetic silencing of CYP24 in tumor-derived endothelial cells (TDEC) contributes to selective growth inhibition by calcitriol.  
Proceedings of the 13<sup>th</sup> vitamin D workshop, Victoria, BC, Canada, 2006
- Chung, I., Flynn, G., Yu, W.-D., Johnson, C.S., Trump, D.L.**  
Calcitriol-mediated differential anti-proliferative effects in tumor-derived endothelial cells as compared to non-tumor microvascular endothelial cells.  
Proceedings of the 13<sup>th</sup> vitamin D workshop, Victoria, BC, Canada, 2006
- Cichon, S., Anker, M., Vogt, I.R., Rohleder, H., Putzstuck, M., et al.**  
Cloning, genomic organization, alternative transcripts, and mutational analysis of the gene responsible for autosomal recessive universal congenital alopecia. [published erratum appears in Hum Mol Genet. 7(12) (1998): S.1987-1988]  
Hum Mol Genet. 7 (1998): S.1671-1679
- Cigolini, M., Iagulli, M.P., Miconi, V., Galiotto, M., Lombardi, S., Tragher, G.**  
Serum 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> concentrations and prevalence of cardiovascular disease among Type 2 diabetic patients.  
Diabetes Care 29 (2006): S.722-724

**Cippitelli, M., Santoni, A.**

Vitamin D<sub>3</sub>: a transcriptional modulator of the IFN- $\gamma$  gene.  
Eur J Immunol. 28 (1998): S.3017-3030

**Cippitelli, M., Fionda, C., Di Bona, D., Di Rosa, F., Lupo, A., et al.**

Negative regulation of CD95 ligand gene expression by vitamin D<sub>3</sub> in T lymphocytes.  
J Immunol. 168 (2002): S.1154-1166

**Ciubotariu, R., Colovai, A.I., Pennesi, G., Liu, Z., Smith, D., et al.**

Specific suppression of human CD4<sup>+</sup> T<sub>H</sub>-cell responses to pig MHC antigens by CD8<sup>+</sup>CD28<sup>-</sup> regulatory T cells.  
J Immunol. 161 (1998): S.5193-5202

**Cohen, G., Heikkila, R.E.**

The generation of hydrogen peroxide, superoxide radical, and hydroxyl radical by 6-hydroxydopamine, dialuric acid, and related cytotoxic agents.  
J Biol Chem. 249 (1974): S.2447-2452

**Colin, E.M., van Leeuwen, J.P.T.M., Asmawidjaja, P., Hazes, J.M.W., Pols, H.A.P., Lubberts, E.**

1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> inhibits IL-17 production and stimulates IL-4 production by PBMC in early arthritis patients.  
Proceedings of the 13<sup>th</sup> vitamin D workshop, Victoria, BC, Canada, 2006

**Colston, K.W., Colston, M.J., Feldman, D.**

1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> and melanoma: the presence of receptors and inhibition of cell growth in culture.  
Endocrinology 108(3) (1981): S.1083-1086

**Colston, K.W., Perks, C.M., Xie, S.P., Holly, J.M.**

Growth inhibition of both MCF-7 and Hs578T human breast cancer cell lines by vitamin D analogues is associated with increased expression of insulin-like growth factor binding protein-3.  
J Mol Endocrinol. 20 (1998): S.157-162

**Colston, K.W., Mork Hansen, C.**

Mechanisms implicated in the growth regulatory effects of vitamin D in breast cancer.  
Endocr Relat Cancer 9 (2001): S.45-59

**Colston, K.W., Pirianov, G., Bramm, E., Hamberg, K.J., Binderup, L.**

Effects of Seocalcitol (EB 1089) on nitrosomethyl urea-induced rat mammary tumors.  
Breast Cancer Res Treat. 80 (2003): S.303-311

**Cordain, L.**

Cereal grains: humanity's double-edged sword.  
World Rev Nutr Diet. 84 (1999): S.19-73

**Cornet, A., Baudet, C., Neveu, I., Baron-Van Evercooren, A., Brachet, P., Naveilhan, P.**

1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> regulates the expression of VDR and IFN gene in Schwann cells in vitro.  
J Neurosci Res. 53 (1998): S.742-746

**Cosman, F., Nieves, J., Komar, L., Ferrer, G., Herbert, J., et al.**

Fracture history and bone loss in patients with MS.  
Neurology 51 (1998): S.1161-1165

**Crescioli, C., Maggie, M., Vannelli, G.B., Luconi, M., Salerno, R., et al.**

Effect of a vitamin D<sub>3</sub> analogue on keratinocyte growth factor-induced cell proliferation in benign prostate hyperplasia.  
J Clin Endocrinol Metab. 85 (2000): S.2576-2583

- Crescioli, C., Villari, D., Forti, G., Ferruzzi, P., Petrone, L., et al.**  
Des (1-3) IGF-stimulated growth of human stromal BPH cells is inhibited by a vitamin D<sub>3</sub> analogue.  
*Mol Cell Endocrinol.* 198 (2002): S.69-75
- Crescioli, C., Ferruzzi, P., Caporali, A., Mancina, R., Comerci, A., et al.**  
Inhibition of spontaneous and androgen-induced prostate growth by a nonhypercalcemic calcitriol analog.  
*Endocrinology* 144 (2003): S.3046-3057
- Crescioli, C., Morelli, A., Adorini, L., Ferruzzi, P., Luconi, M., et al.**  
Human bladder as a novel target for vitamin D receptor ligands.  
*J Clin Endocrinol Metab.* 90(2) (2005): S.962
- Cross, H.S., Lipkin, M., Kallay, E.**  
Nutrients regulate the colonic vitamin D system in mice: relevance for human colon malignancy.  
*J Nutr.* 136(3) (2006): S.561-564
- Cross, H.S., Lechner, D., Khorchide, M., Posner, G., Kállay, E.**  
Regulation of 25-hydroxyvitamin-D<sub>3</sub>-24-hydroxylase expression in human colon cancer cells.  
Proceedings of the 13<sup>th</sup> vitamin D workshop, Victoria, BC, Canada, 2006
- Crowe, D.L., Shuler, C.F.**  
Increased cdc2 and cdk2 kinase activity by retinoid X receptor  $\gamma$ -mediated transcriptional down-regulation of the cyclin-dependent kinase inhibitor p21Cip1/WAF1 correlates with terminal differentiation of squamous cell carcinoma lines.  
*Cell Growth Differ.* 9 (1998): S.619-627
- Cunningham, B.B., Landells, I.D.R., Langman, C., Sailer, D.E., Paller, A.S.**  
Topical calcipotriene for morphea/linear scleroderma.  
*J Am Acad Dermatol.* 39 (1998): S.211-215
- Dalhoff, K., Dancey, J., Astrup, L., Skovsgaard, T., Hamberg, K.J., et al.**  
A phase II study of the vitamin D analogue Seocalcitol in patients with inoperable hepatocellular carcinoma.  
*Br J Cancer* 89 (2003): S.252-257
- Dam, T.N., Kang, S., Nickoloff, B.J., Voorhees, J.J.**  
1 $\alpha$ ,25-Dihydroxycholecalciferol and cyclosporine suppress induction and promote resolution of psoriasis in human skin grafts transplanted on to SCID mice.  
*J Invest Dermatol.* 113 (1999): S.1082-1089
- D'Ambrosio, D., Cippitelli, M., Cocciolo, M.G., Mazzeo, D., Di Lucia, P., et al.**  
Inhibition of IL-12 production by 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>. Involvement of NF-kappaB downregulation in transcriptional repression of the p40 gene.  
*J Clin Invest.* 101(1) (1998): S.252-262
- Da Silva, J.A., Spector, T.D.**  
The role of pregnancy in the course and aetiology of rheumatoid arthritis.  
*Clinical Rheumatology* 11 (1992): S.189-194
- Davies, M., Martin, J., Selby, P.L., Mee, A.P., Berry, J.L.**  
Measurement of vitamin D metabolites – is the message getting through?: a review from the supra-regional assay service in England and Wales.  
Proceedings of the 13<sup>th</sup> vitamin D workshop, Victoria, BC, Canada, 2006
- Davoust, N., Wion, D., Chevalier, G., Garabedian, M., Brachet, P., Couez, D.**  
Vitamin D receptor stable transfection restores the susceptibility to 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> cytotoxicity in a rat glioma-resistant clone.  
*J Neurosci Res.* 52(2) (1998): S.210-219

**Dawson, V.L., Dawson, T.M.**

Nitric oxide actions in neurochemistry.  
Neurochem Int. 29(2) (1996): S.97-110

**De Bellis, A., Crescioli, C., Grappone, C., Milani, S., Ghiandi, P., et al.**

Expression and cellular localization of keratinocyte growth factor and its receptor in human hyperplastic prostate tissue.  
J Clin Endocrinol Metab. 83 (1998): S.2186-2191

**De Boland, A.R., Norman, A.W.**

Influx of extracellular calcium mediates 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>-dependent trans-caltachia (the rapid stimulation of duodenal Ca<sup>2+</sup> transport).  
Endocrinology 127 (1990): S.2475-2480

**Deldin, P.J., Duncan, C.C., Miller, G.A.**

Season, gender and P300.  
Biol Psychol. 39 (1994): S.15-28

**Del Rosso, J., Friedlander, S.F.**

Corticosteroids: Options in the era of steroid-sparing therapy.  
J Am Acad Dermatol. 53 (2005): S.50-58

**DeLuca, H.F.**

Vitamin D: the vitamin and the hormone.  
Federation Proc. 33 (1974): S.2211-2219

**DeLuca, H.F.**

New concepts of vitamin D functions.  
In: Beyond deficiency. new views on the function and health effects of vitamins.  
(Sauberlich, H.E., Machlin, K.J. eds.)  
Ann. N.Y. Acad. Sci. 669 (1992): S.59-69; New York

**DeLuca, H.F.**

Overview over general physiologic features and functions of vitamin D.  
Am J Clin Nutr. 80 (2004): S.1689-1696

**DeLuca, H.F.**

The use of selected analogs of 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> to delineate the functions of vitamin D.  
Proceedings of the 13<sup>th</sup> vitamin D workshop, Victoria, BC, Canada, 2006

**DeLuca, H.F., Zierold, C.**

Mechanisms and functions of vitamin D.  
Nutrition Reviews 56 (1998): S.4-9

**DeLuca, H. F., Cantorna, M.T.**

Vitamin D: its role and uses in immunology.  
FASEB J. 15 (2001): S.2579-2585

**Demay, M.B.**

Muscle: a nontraditional 1,25-dihydroxyvitamin D target tissue exhibiting classic hormone-dependent vitamin D receptor actions.  
Endocrinology 144 (2003): S.5135-5137

**Demay, M.B., MacDonald, P.N., Skorija, K., Dowd, D.R., Cianferrotti, L., et al.**

Role of the vitamin D receptor in hair follicle biology.  
Proceedings of the 13<sup>th</sup> vitamin D workshop, Victoria, BC, Canada, 2006

**d'Emden, M.C., Dunlop, M., Larkins, R.G., Wark, J.D.**

The in vitro effect of 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> on insulin production by neonatal rat islets.  
Biochem Biophys Res Commun. 164 (1989): S.413-418

- Dequeker, J., Van Cleemput, J., Declerck, K., Mbuyi-Muamba, J.M.**  
Role of alfacalcidol on bone quality and immunomodulation in autoimmune disease and organ transplantation.  
*Calcif Tissue Int.* 60 (1997): S.128-129
- Derex, L., Trouillas, P.**  
Reversible parkinsonism, hypophosphoremia, and hypocalcemia under vitamin D therapy.  
*Movement Disorder* 12 (1997): S.612-613
- Devasa, D.J., Grauman, W.J., Blot, G.A., Pennello, R.N., Hoover, J.F., Fraumeni, J.F.Jr.**  
Atlas of cancer mortality in the United States, 1950-1994.  
NIH Publ Nr.99-4564. Bethesda (MD): National Cancer Institute, NIH (1999)
- DeVries, M.E., Hosiawa, K.A., Cameron, C.M., Bosinger, S.E., Persad, D., et al.**  
The role of chemokines and chemokine receptors in alloantigen-independent and alloantigen-dependent transplantation injury.  
*Semin Immunol.* 15 (2003): S.33-48
- Dexter, D.T., Wells, F.R., Lees, A.J., Agid, F., Agid, Y., et al.**  
Increased nigral iron content and alteration in other metal ions occurring in brain in Parkinson's diseases.  
*J Neurochem.* 52 (1989): S.1830-1836
- D'Hellencourt, C.L., Montero-Menei, C.N., Bernard, R., Couez, D.**  
Vitamin D<sub>3</sub> inhibits proinflammatory cytokines and nitric oxide production by the EOC13 microglial cell line.  
*J Neurosci Res.* 71 (2003): S.575-582
- Dhodapkar, M.V., Steinman, R.M., Krasovsky, J., Munz, C., Bhardwaj, N.**  
Antigen-specific inhibition of effector T cell function in humans after injection of immature dendritic cells.  
*J Exp Med.* 193(2) (2001). S.233
- Diaz, G.D., Paraskeva, C., Thomas, M.G., Binderup, L., Hague, A.**  
Apoptosis is induced by the active metabolite of vitamin D<sub>3</sub> and its analogue EB1089 in colorectal adenoma and carcinoma cells: possible implications for prevention and therapy.  
*Cancer Res.* 60 (2000): S.2304-2312
- Di Cunto, F., Topley, G., Calautti, E., Hsiao, J., Ong, L., et al.**  
Inhibitory function of p21Cip1/WAF1 in differentiation of primary mouse keratinocytes independent of cell cycle control.  
*Science* 280 (1998): S.1069-1072
- Diesing, D., Cordes, T., Becker, S., Fischer, D., Diedrich, K., Friedrich, M.**  
Expression of splice variants of 1 $\alpha$ -hydroxylase in MCF-7 breast cancer cells.  
Proceedings of the 13<sup>th</sup> vitamin D workshop, Victoria, BC, Canada, 2006
- Dilworth, F.J., Williams, G.R., Kissmeyer, A.M., Nielsen, J.L., Binderup, E., et al.**  
The vitamin D analog, KH1060, is rapidly degraded both in vitro and in vivo via several pathways: principal metabolites generated retain significant biological activity.  
*Endocrinology* 138(12) (1997): S.5485
- DiSepio, D., Chandraratna, R.A., Nagpal, S.**  
Novel approaches for the treatment of psoriasis.  
*Drug Discov Today* 4 (1999): S.222-231

- Disterhoft, J.F., Moyer, J.R., Thompson, L.T.**  
The calcium rationale in aging and Alzheimer's disease. Evidence from an animal model of normal aging.  
In: Calcium hypothesis of aging and dementia, Annals of the New York Academy of Sciences, 747 (1994) (Disterhoft, J.F., Gispen, W.H., Traber, J., Khachaturian, Z.S. Eds.): S.382-406
- Doherty, T., Tang, W., Dascolas, S., Watson, K.E., Demer, L.L., et al.**  
Ethnic origin and serum levels of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> are independent predictors of coronary calcium mass measured by electron-beam computed tomography.  
Circulation 96 (1997): S.1477-1481
- Dore, B., Uskokovic, M., Monparler, R.**  
Interaction of retinoic acid and vitamin D<sub>3</sub> analogs on HL-60 myeloid leukemic cells.  
Leukemia Res. 17 (1993): S.749-757
- Drivdahl, R.H., Loop, S.M., Andress, D.L., Ostenson, R.C.**  
IGF-binding proteins in human prostate tumor cells: expression and regulation by 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>.  
Prostate 26 (1995): S.72-79
- Dusso, A., Brown, A., Slatopolsky, E.**  
Extrarenal production of calcitriol.  
Semin Nephrol. 14(2) (1994): S.144-155
- Dwivedi, P.P., May, B.K., Morris, H.A.**  
Role of oncoprotein growth factor independent-1 (GFI 1) in repression of 25-hydroxyvitamin D 1 $\alpha$  hydroxylase (CYP27B1) gene in human prostate cancer cells.  
Proceedings of the 13<sup>th</sup> vitamin D workshop, Victoria, BC, Canada, 2006
- Eaton, S., Konner, M.**  
Paleolithic nutrition: a consideration of its nature and current implications.  
New England Journal of Medicine 312 (1985): S.283-289
- Eerligh, P., Koeleman, B.P., Dubridge, F., Jan, B.G., Roep, B.O., Giphart, M.J.**  
Functional genetic polymorphisms in cytokines and metabolic genes as additional genetic markers for susceptibility to develop Type 1 diabetes.  
Genes Immun. 5 (2004): S.36-40
- Eisman, J.A., Martin, T.J., MacIntyre, I., Moseley, J.M.**  
1,25-Dihydroxyvitamin-D-receptor in breast cancer cells.  
Lancet 2 (1979): S.1335-1336
- Eisman, J.A., Barkla, D.H., Tutton, P.J.M.**  
Suppression of in vivo growth of human cancer solid tumor xenografts by 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>.  
Cancer Res. 47 (1987): S.21-25
- El Abdaimi, K., Dion, N., Papavasiliou, V., Cardinal, P.E., Binderup, L., et al.**  
The vitamin D analogue EB 1089 prevents skeletal metastasis and prolongs survival time in nude mice transplanted with human breast cancer cells.  
Cancer Res. 60 (2000): S.4412-4418
- Elstner, E., Lee, Y., Hashiya, M., Pakkala, S., Binderup, L., et al.**  
1,25-Dihydroxy-20-epi-vitamin D<sub>3</sub> an extraordinarily potent inhibitor of leukemic cell growth in vitro.  
Blood 84 (1994): S.1960-1967
- Endo, I., Inoue, D., Mitsui, T., Umaki, Y., Akaike, M., et al.**  
Deletion of vitamin D receptor gene in mice results in abnormal skeletal muscle development with deregulated expression of myoregulatory transcription factors.  
Endocrinology 144(12) (2003): S.5138-5144

**Enepekides, D.J., Black, M.J., White, J.H.**

The independent and combined effects of RAR-, RXR-, and VDR-selective ligands on the growth of squamous cell carcinoma in vitro.  
J Otolaryngol. 28 (1999): S.83-89

**Erben, R.G., Soegiarto, D.W., Weber, K., Zeitz, U., Lieberherr, M., et al.**

Deletion of desoxyribonucleic acid binding domain of the vitamin D receptor abrogates genomic and nongenomic functions of vitamin D.  
Mol Endocrinol. 16 (2002): S.1524-1537

**Ermis, O., Alpsoy, E., Cetin, L., Yilmaz, E.**

Is the efficacy of psoralen plus ultraviolet A therapy for vitiligo enhanced by concurrent topical calcipotriol? A placebo-controlled double-blind study.  
Br J Dermatol. 145 (2001): S.472-475

**Esparza, M.L., Sasaki, S., Kesteloot, H.**

Nutrition, latitude, and multiple sclerosis mortality: an ecologic study.  
Am J Epidemiol. 142 (1995): S.733-737

**Esvelt, R.P., DeLuca, H.F.**

Calcitriol: biological activity and tissue distribution studies.  
Arch Biochem Biophys. 206 (1981): S.403-413

**The EURODIAB Substudy 2 Study Group**

Vitamin D supplement in early childhood and risk for type I (insulin-dependent) diabetes mellitus.  
Diabetologia 42 (1999): S.51-54

**Evans, S.R.T., Soldatenkov, V., Shchepotin, E.B., Bogrash, E., Shchepotin, I.B.**

Novel 19-nor-hexafluoride vitamin D<sub>3</sub> analog (Ro 25-6760) inhibits human colon cancer in vitro via apoptosis.  
Int J Oncol. 14 (1999): S.979-985

**Eyles, D.W., Brown, J., Mackay-Sim, A., McGrath, J., Feron, F.**

Vitamin D and brain development.  
Neurosci. 118 (2003): S.641-653

**Eyles, D.W., Smith, S., Kinobe, R., Hewison, M., McGrath, J.J.**

Distribution of the vitamin D receptor and 1 $\alpha$ -hydroxylase in human brain.  
J Chem Neuroanat. 29 (2005): S.21-30

**Eyles, D.W., Almeras, L., Benech, P., Laffite, D., Villard, C., et al.**

Developmental vitamin D deficiency is associated with altered mitochondrial, cytoskeletal and synaptic function in the adult rat brain.  
Proceedings of the 13<sup>th</sup> vitamin D workshop, Victoria, BC, Canada, 2006

**Eyles, D.W., Burne, T., O'Loan, J., Ko, P., Cui, X., McGrath, J.J.**

Developmental vitamin D deficiency, brain development and behaviour: -"an animal model for neuropsychiatric disease".  
Proceedings of the 13<sup>th</sup> vitamin D workshop, Victoria, BC, Canada, 2006

**Fakih, M., Johnson, C.S., Muindi, J.R., Craeven, P., Trump, D.L.**

A phase I and pharmacokinetics (PK) study of intravenous (iv) calcitriol and gefitinib in patients with refractory solid tumors.  
Proceedings of the 13<sup>th</sup> vitamin D workshop, Victoria, BC, Canada, 2006

**Felber, J.P., Golay, A.**

Pathways from obesity to diabetes.  
Int J Obes Relat Metab Disord. 26(2) (2002): S.39-45

**Feldman, M., Skowronski, R.J., Peehl, D.M.**

Vitamin D and prostate cancer.  
Adv Exp Med Biol. 375 (1995): S.53-63

**Feldman, M., Brennan, F.M., Maini, R.N.**

Rheumatoid arthritis.  
Cell 85 (1996): S.307-310

**Feskanich, D., Ma, J., Fuchs, C.S., Kirkner, G.J., Hankinson, S.E., et al.**

Plasma vitamin D metabolites and risk of colorectal cancer in women.  
Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 13(9) (2004): S.1502-1508

**Finlay, I.G., Stewart, G.J., Shirley, P., Woolfe, S., Pourgholami, M.H., Morris, D.L.**

Hepatic arterial and intravenous administration 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>- evidence of a clinically significant hepatic first pass effect.  
Cancer Chemother Pharmacol. 48 (2001): S.209-214

**Finlay, I.G., Stewart, G.J., Akhter, J., Morris, D.L.**

A phase one study of the hepatic arterial administration of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> for liver cancers.  
J Gastroenterol Hepatol. 16 (2001): S.333-337

**Flanagan, L., Packman, K., Juba, B., O'Neill, S., Tenniswood, M., Welsh, J.**

Efficacy of vitamin D compounds to modulate estrogen receptor negative breast cancer growth and invasion.  
J Steroid Biochem Mol Biol. 84 (2003): S.181-192

**Fleet, J.C.,**

Vitamin D receptor: not just in the nucleus any more.  
Nutr Rev. 57 (1999):S. 60-62

**Fleming, J.O., Hummel, A.L., Beinlich, B.R., Borowski, B.J., Peebles, T., et al.**

Vitamin D treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS): a MRI-based pilot study.  
Neurology 54(3) (2000): A.338 (Abstract)

**Franz, T., Lehman, P., Spellman, M.**

Calcipotriene stability in the presence of steroid foam.  
Presented at: 60<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Academy of Dermatology. New Orleans, LA. (2002)

**Freedman, D.M., Dosemeci, M., Alavanja, M.C.**

Mortality from multiple sclerosis and exposure to residential and occupational solar radiation: a case-control study based on death certificates.  
Occup Environ Med. 57 (2000): S.418-421

**Freedman, D.M., Dosemeci, M., McGlynn, K.**

Sunlight and mortality from breast, ovarian, colon, prostate, and non-melanoma skin cancer: a composite death certificate based case-control study.  
Occup Environ Med. 59 (2002): S.257-262

**Freedman, L.P.**

Transcriptional targets of the vitamin D<sub>3</sub> receptor-mediating cell cycle arrest and differentiation.  
J Nutr. 129 (1999): S.581

**Friedrich, M., Rafi, L., Tilgen, W., Reichrath, J.W.**

Expression of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> receptor in breast carcinoma.  
J Histochem Cytochem. 46 (1998): S.1335-1337

**Friedrich, M., Reichrath, J., Chen, T., Tanpricha, V., Gherson, I., et al.**

Expression of 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> 1- $\alpha$  hydroxylase in breast tissue.  
In: Norman, A.W., Bouillon, R., Thomasset, M., eds. Vitamin D endocrine system: structural, biological, genetic and clinical aspects.  
University of Riverside Press, Riverside, CA, (2000): S.189-191



- Friedrich, M., Axt-Fliedner, R., Villena-Heinsen, C., Tilgen, W., Schmidt, W., Reichrath, J.**  
Analysis of vitamin D receptor (VDR) and retinoid X receptor  $\alpha$  in breast cancer.  
*Histochem J.* 34 (2002): S.35-40
- Friedrich, M., Rafi, L., Mitschele, T., Tilgen, W., Schmidt, W., Reichrath, J.**  
Analysis of the vitamin D system in cervical carcinomas, breast cancer and ovarian cancer.  
*Recent Results Cancer Res.* 164 (2003): S.239-246
- Froicu, M., Weaver, V., Wynn, T.A., McDowell, M.A., Welsh, J.E., Cantorna, M.T.**  
A crucial role for the vitamin D receptor in experimental inflammatory bowel diseases.  
*Mol Endocrinol.* 17(12) (2003): S.2386-2392
- Fronczak, C.M., Baron, A.E., Chase, H.P., Ross, C., Brady, H.L., et al.**  
In utero dietary exposures and risk of islet autoimmunity in children.  
*Diabetes Care* 26(12) (2003): S.3237-3242
- Fujishima, T., Fujii, S., Tsutsumi, R., Negishi, Y., Kittaka, A., Kagechika, H.**  
Efficient synthesis and biological characterization of novel C2-modified analogues of  $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin  $D_3$ .  
Proceedings of the 13<sup>th</sup> vitamin D workshop, Victoria, BC, Canada, 2006
- Fukazawa, T., Yabe, I., Kikuchi, S., Sasaki, H., Hamada, T., et al.**  
Association of vitamin D receptor gene polymorphism with multiple sclerosis in Japanese.  
*J Neurol Sci.* 166 (1999): S.47-52
- Fukuda, K., Yao, H., Ibayashi, S., Nakahara, T., Uchimura, H., et al.**  
Ovariectomy exacerbates and estrogen replacement attenuates photothrombotic focal ischemic brain injury in rats.  
*Stroke* 31(1) (2000): S.155-160
- Funato, K., Miyazawa, K., Yaguchi, M., Gotoh, A., Ohyashiki, K.**  
Combination of 22-oxa- $1,25$ -dihydroxyvitamin  $D_3$ , a vitamin  $D_3$  derivate, with vitamin  $K_2$  ( $VK_2$ ) synergistically enhances cell differentiation but suppresses  $VK_2$ -inducing apoptosis in HL-60 cells.  
*Leukemia* 16 (2002): S.1519-1527
- Furlan, R., Poliani, P.L., Galbiati, F., Bergami, A., Grimaldi, L., et al.**  
Central nervous system delivery of interleukin 4 by a nonreplicative herpes simplex type 1 viral vector ameliorates autoimmune demyelination.  
*Hum Gene Ther.* 9 (1998): S.2605-2617
- Furman, I., Baudet, C., Brachet, P.**  
Differential expression of M-CSF, LIF, and TNF- $\alpha$  genes in normal and malignant rat glial cells: regulation by lipopolysaccharide and vitamin D.  
*J Neurosci Res.* 46(3) (1996): S.360-366
- Garay, E., Wang, X., Studzinski, G.P.**  
Resistance to  $1,25$ -dihydroxyvitamin  $D_3$ -induced differentiation of HL60-40AF cells is associated with dysregulation of C/EBP- $\beta$  isoform expression.  
Proceedings of the 13<sup>th</sup> vitamin D workshop, Victoria, BC, Canada, 2006
- Garcia Hidalgo, L.**  
Dermatological complications of obesity.  
*Am J Clin Dermatol.* 3(7) (2002): S.497-506
- Garcion, E., Thanh, X.D., Bled, F., Teissier, E., Dehouck, M.P., et al.**  
 $1,25$ -Dihydroxyvitamin  $D_3$  regulates  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase activity in rat brain.  
*Neurosci Lett.* 216(3) (1996): S.183-186

- Garcion, E., Nataf, S., Berod, A., Darcy, F., Brachet, P.**  
1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> inhibits the expression of inducible nitric oxide synthase in rat central nervous system during experimental allergic encephalomyelitis.  
*Molecular Brain Research* 45 (1997): S.255-267
- Garcion, E., Sindji, L., Montero-Menei, C., Andre, C., Brachet, P., Darcy, F.**  
Expression of inducible nitric oxide synthase during rat brain inflammation: regulation by 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>.  
*Glia* 22(3) (1998): S.282-294
- Garcion, E., Sindji, L., Leblondel, G., Brachet, P., Darcy, F.**  
1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> regulates the synthesis of  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase and glutathione levels in rat primary astrocytes.  
*J Neurochem.* 73(2) (1999): S.859-866
- Garcion, E., Wion-Barbot, N., Montero-Menei, C.N., Berger, F., Wion, D.**  
New clues about vitamin D functions in the nervous system.  
*Trends Endocrinol Metab.* 13 (3) (2002): S.100-105
- Garcion, E., Sindji, L., Nataf, S., Brachet, P., Darcy, F., Montero-Menei, C.N.**  
Treatment of experimental autoimmune encephalomyelitis in rat by 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> leads to early effects within the central nervous system.  
*Acta Neuropathol.* 105 (2003): S.438-448
- Garland, F.C., Garland, C.F., Gorham, E.D., Young, J.F.**  
Geographic variation in breast cancer mortality in the United States: a hypothesis involving exposure to solar radiation.  
*Prev Med.* 19 (1990): S.614-622
- Garland, C.F., Garland, F.C., Gorham, E.D., Lipkin, M., Newmark, H., et al.**  
The role of vitamin D in cancer prevention.  
*Am J Public Health* 96(2) (2006); S. 252-261
- Gaschott, T., Steinhilber, D., Milovic, V., Stein, J.**  
Tributylin, a stable and rapidly absorbed prodrug of butyric acid, enhances antiproliferative effects of dihydroxycholecalciferol in human colon cancer cells.  
*J Nutr.* 131 (2001): S.1839-1843
- Gaschott, T., Steinmeyer, A., Steinhilber, D., Stein, J.**  
ZK 156718, a low calcemic, antiproliferative, and prodifferentiating vitamin D analog.  
*Biochem Biophys Res Commun.* 290 (2002): S.504-509
- Gascon-Barre, M., Huet, P.**  
Apparent [<sup>3</sup>H]1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> uptake by canine and rodent brain.  
*Am J Physiol.* 244 (1983): S.266-271
- Gash, D.M., Zhang, Z.M., Ovidia, A., Cass, W.A., Yi, A., et al.**  
Functional recovery in parkinsonian monkeys treated with GDNF.  
*Nature* 380 (1996): S.252-255
- Gash, D.M., Zhang, Z., Gerhardt, G.**  
Neuroprotective and neurorestorative properties of GDNF.  
*Ann Neurol.* 44 (1998): S.121-125
- Gauthier, Y., Andre, M.C., Taieb, A.**  
A critical appraisal of vitiligo etiologic theories: is melanocyte loss a melanocytorrhagy?  
*Pigment Cell Res.* 16 (2003): S.322-323
- Gauzzi, M.C., Purificato, C., Donato, K., Jin, Y., Wang, L., et al.**  
Suppressive effect of 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> on type I IFN-mediated monocyte differentiation into dendritic cells: impairment of functional activities and chemotaxis.  
*J Immunol.* 174 (2005): S.270-276

- Gauzzi, M.C., Purificato, C., Conti, L., Adorini, L., Belardelli, F., Gessani, S.**  
IRF-4 expression in the human myeloid lineage: up-regulation during dendritic cell differentiation and inhibition by  $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>.  
J Leukoc Biol. (2005)
- Gedik, O., Akalin, S.**  
Effects of vitamin D deficiency and repletion on insulin and glucagon secretion in man.  
Diabetologia 29 (1986): S.142-145
- Geilen, C.C., Bektas, M., Wieder, T., Orfanos, C.R.**  
 $1\alpha,25$ -Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> induces sphingomyelin hydrolysis in HaCaT cells via tumor necrosis factor  $\alpha$ .  
J Biol Chem. 272 (1997): S.8997-9001
- Gerstenfeld, L.C., Kelly, C.M., von Deck, M., Lian, J.B.**  
Effect of  $1,25$ -dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> on induction of chondrocyte maturation in tissue culture: extracellular matrix gene expression and morphology.  
Endocrinology 49 (1990): S.26-31
- Getzenberg, R.H., Light, B.W., Lapco, P.E., Kontey, B.R., Nangia, A.K., et al.**  
Vitamin D inhibition of prostate adenocarcinoma growth and metastasis in the Dunning rat prostate model system.  
Urology 50 (1997). S.999-1006
- Ghoneum, M., Grimes, P.E., Gill, G., Kelly, A.P.**  
Natural cell-mediated cytotoxicity in vitiligo.  
J Am Acad Dermatol. 17 (1987): S.600-605
- Giarratana, N., Penna, G., Amuchastegui, S., Mariani, R., Daniel, K.C., Adorini, L.**  
A vitamin D analog down-regulates proinflammatory chemokine production by pancreatic islets inhibiting T cell recruitment and type 1 diabetes development.  
J Immunol. 173 (2004): S.2280-2287
- Gibson, D.F., Ratnam, A.V., Bikle, D.D.**  
Evidence for separate control mechanisms at the message, protein and enzyme activation levels for transglutaminase during calcium-induced differentiation of normal and transformed human keratinocytes.  
J Invest Dermatol. 106 (1996): S.154
- Gille, J., Caughman, S.W., Lawley, T.J., Swerlick, R.A.**  
 $1,25$ -dihydroxycholecalciferol and all-trans retinoic acid differentially modulate the cytokine-induced cell adhesion molecule expression by dermal microvascular endothelial cells [abstract].  
J Invest Dermatol. 108 (1997): S.539
- Gilliet, M., Liu, Y.-J.**  
Generation of human CD8 T regulatory cells by CD40 ligand-activated plasmacytoid dendritic cells.  
J Exp Med. 195 (2002): S.695-704
- Giovannini, L., Panichi, V., Migliori, M., De Pietro, S., Bertelli, A.A., et al.**  
 $1,25$ -dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> dose-dependently inhibits LPS-induced cytokines production in PBMC modulating intracellular calcium.  
Transplant Proc. 33(3) (2001): S.2366-2368
- Giovannoni, G., Heales, S.J., Land, J.M., Thompson, E.J.**  
The potential role of nitric oxide in multiple sclerosis.  
Mult Scler. 4 (1998): S.212-216
- Giovannucci, E.**  
The epidemiology of vitamin D and colorectal cancer: recent findings.  
Curr Opin Gastroenterol. 22(1) (2006): S.24-29

- Giulietti, A., Gysemans, C., Stoffels, K., van Etten, E., Decallonne, B., et al.**  
Vitamin D deficiency in early life accelerates Type 1 diabetes in non-obese diabetic mice.  
*Diabetologia* 47 (2004): S.451-462
- Gladilin, S., Bidmon, H.J., Divanach, A., Arteel, G.E., Witte, O.W., et al.**  
Ebselen lowers plasma interleukin-6 levels and glial heme oxygenase-1 expression after focal photothrombotic brain ischemia.  
*Arch Biochem Biophys.* 380 (2000): S.237-242
- Gloth, F.M., 3<sup>rd</sup>, Alam, W., Hollis, B.**  
Vitamin D vs broad spectrum phototherapy in the treatment of seasonal affective disorder.  
*J Nutr Health Aging* 3 (1999): S.5-7
- Gniadecki, R.**  
Stimulation versus inhibition of keratinocyte growth by 1,25 dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>: dependence on cell culture conditions.  
*J Invest Dermatol.* 106(3), (1996): S.510-516
- Godar, D.E., Coehlo, S.G., Grant, W.B., Holick, M.F.**  
Solar UV doses of young americans are insufficient for sufficient vitamin D<sub>3</sub> production.  
Proceedings of the 13<sup>th</sup> vitamin D workshop, Victoria, BC, Canada, 2006
- Godar, D.E., Grant, W.B., Holick, M.F.**  
Solar UV doses of adult Americans are insufficient for sufficient vitamin D<sub>3</sub> production.  
Proceedings of the 13<sup>th</sup> vitamin D workshop, Victoria, BC, Canada, 2006
- Goldberg, P.**  
Multiple sclerosis: vitamin D and calcium as environmental determinants of prevalence. Part 1: Sunlight, dietary factors and epidemiology.  
*Intern. J Environmental Studies* 6 (1974): S.19-27
- Goldberg, P.**  
Multiple sclerosis: vitamin D and calcium as environmental determinants of prevalence. Part 2: biochemical and genetic factors.  
*Intern. J Environmental Studies* 6 (1974): S.121-129
- Goldberg, P., Fleming, M., Picard, E.**  
Multiple sclerosis: decreased relapse rate through dietary supplementation with calcium, magnesium and vitamin D.  
*Medical Hypotheses* 21 (1986): S.193-200
- Goltzman, D., White, J., Kremer, R.**  
Studies of the effects of 1,25-dihydroxyvitamin D on skeletal and calcium homeostasis and on inhibition of tumor cell growth.  
*J Steroid Biochem Mol Biol.* 76(1-5) (2001): S.43-47
- Gombart, A.F., O'Kelly, J., Koeffler, H.P.**  
1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> and its analogs in leukemia and innate immunity.  
Proceedings of the 13<sup>th</sup> vitamin D workshop, Victoria, BC, Canada, 2006
- Gonzales-Scarano, F., Baltuch, G.**  
Microglia as mediators of inflammatory and degenerative diseases.  
*Annu Rev Neurosci* 22 (1999): S.219-240
- Gorham, E.D., Garland, C.F., Grant, W.B., Mohr, S.B., Garland, F.C.**  
Do ultraviolet B irradiance and vitamin D play a role in colon cancer survival?  
Proceedings of the 13<sup>th</sup> vitamin D workshop, Victoria, BC, Canada, 2006
- Gorham, E.D., Mohr, S.B., Garland, C.F., Grant, W.B., Garland, F.C.**  
Solar ultraviolet B irradiance, vitamin D status, and reduced incidence of ovarian cancer in 175 countries.  
Proceedings of the 13<sup>th</sup> vitamin D workshop, Victoria, BC, Canada, 2006

**Gottlieb, A.B.**

Therapeutic options in the treatment of psoriasis and atopic dermatitis.  
J Am Acad Dermatol. 53 (2005): S.3-16

**Grant, W.B.**

An ecologic study of dietary and solar ultraviolet-B links links to breast carcinoma mortality rates.  
Cancer 94 (2002): S.272-281

**Grant, W.B.**

History of skin cancer as an index of high solar exposure for use in cancer risk determination related to vitamin D.  
Proceedings of the 13<sup>th</sup> vitamin D workshop, Victoria, BC, Canada, 2006

**Grau, M.V., Baron, J.A., Sandler, R.S., Haile, R.W., Beach, M.L., et al.**

Vitamin D, calcium supplementation, and colorectal adenomas: results of a randomized trial.  
J Natl Cancer Inst. 95 (2003): S.1765-1771

**Green, A., Gale, E.A., Patterson, C.C.**

Incidence of childhood-onset insulin-dependent diabetes mellitus: the EURODIAB ACE Study.  
Lancet 339 (1992): S.905-909

**Greer, F.R.**

Vitamin D deficiency. It's more than rickets.  
J Pediatr. 143 (2003): S.422-423

**Greer, F.R.**

Vitamin D in the 21<sup>st</sup> century: bone and beyond. Issues in establishing vitamin D recommendations for infants and children.  
Am J Clin Nutr. 80(6) (2004): S.1759-1762

**Gregori, S., Casorati, M., Amuchastegui, S., Smiroldo, S., Davalli, A.M., Adorini, L.**

Regulatory T cells induced by 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> and mycophenolate mofetil treatment mediate transplantation tolerance.  
J Immunol. 167 (2001): S.1945-1953

**Gregori, S., Giarratana, N., Smiroldo, S., Uskokovic, M., Adorini, L.**

A 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> analog enhances regulatory T-cells and arrests autoimmune diabetes in NOD mice.  
Diabetes 51(5) (2002): S.1367-1374

**Griffin, M.D., Lutz, W.H., Phan, V.A., Bachman, L.A., McKean, D.J., Kumar, R.**

Potent inhibition of dendritic cell differentiation and maturation by vitamin D analogs.  
Biochem Biophys Res Commun. 270 (2000): S.701-708

**Griffin, M.D., Lutz, W.H., Phan, V.A., Bachman, L.A., McKean, D.J., Kumar, R.**

Dendritic cell modulation by 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> and its analogs: a vitamin D receptor-dependent pathway that promotes a persistent state of immaturity in vitro and in vivo.  
Proc Natl Acad Sci. USA 22 (2001): S.6800-6805

**Griffin, M.D., Xing, N., Kumar, R.**

Vitamin D and its analogs as regulators of immune activation and antigen presentation.  
Annu Rev Nutr. (2003)

**Griffin, M.D., Xing, N., Kumar, R.**

Gene expression profiles in dendritic cells conditioned by 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> analog.  
J Ster Biochem Mol Biol. 89-90 (2004): S.443-448

**Grimes, P.E.**

New insights and new therapies in vitiligo.  
JAMA 293(6) (2005): S.730-735

**Griner, R.D., Qin, F., Jung, E.M., Sue-Ling, C.K., Crawford, K.B., et al.**

1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> induces phospholipase D-1 expression in primary mouse epidermal keratinocytes.  
J Biol Chem. 274 (1999): S.4663-4670

**Gross, C., Stamey, T., Hancock, S., Feldman, D.**

Treatment of early recurrent prostate cancer with 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> (calcitriol).  
J Urol. 159 (1998): S.2035-2040

**Groux, H., O'Garra, A., Bigler, M., Rouleau, M., Antonenko, S., et al.**

A CD4<sup>+</sup> T-cell subset inhibits antigen-specific T-cell responses and prevents colitis.  
Nature 389 (1997): S.737-742

**Groziak, S.M., Miller, G.D.**

Natural bioactive substances in milk and colostrum: effects on the arterial blood pressure system.  
Br J Nutr. 84(Suppl 1) (2000): S.119-125

**Gulliford, T., English, J., Colston, K.W., Mendy, P., Moller, S., Coombes, R.C.**

A phase I study of the vitamin D analogue EB 1089 in patients with advanced breast and colorectal cancer.  
British J Cancer 78 (1998): S.6-13

**Gysemans, C.A., Waer, M., Laureys, J., Bouillon, R., Mathieu, C.**

A combination of KH1060, a vitamin D<sub>3</sub> analogue, and cyclosporin prevents early graft failure and prolongs graft survival of xenogeneic islets in nonobese diabetic mice.  
Transplant Proc. 33 (2001): S.2365

**Gysemans, C.A., Cardozo, A.K., Callewaert, H., Giulietti, A., Hulshagen, L., et al.**

1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> modulates expression of chemokines and cytokines in pancreatic islets: implications for prevention of diabetes in NOD mice.  
Endocrinology 146 (2005): S.1956-1964

**Gysemans, C.A., van Etten, E., Overbergh, L., Giulietti, A., Bouillon, R., et al.**

Effect of vitamin D receptor inactivation on insulinitis and diabetes development in diabetes-prone NOD mice.  
Proceedings of the 13<sup>th</sup> vitamin D workshop, Victoria, BC, Canada, 2006

**Hackenthal, E., Paul, M., Ganten, T., Taugner, R.**

Morphology, physiologie, and molecular biology of renin secretion.  
Physiol Rev. 70 (1990): S.1067-1116

**Hackstein, H., Thomson, A.W.**

Dendritic cells: emerging pharmacological targets of immunosuppressive drugs.  
Nat Rev Immunol. 4 (2004): S.24-34

**Hahn, H.J., Kuttler, B., Mathieu, C., Bouillon, R.**

1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> reduces MHC antigen expression on pancreatic beta-cells in vitro.  
Transplant Proc. 29 (1997): S.2156-2157

**Hakim, I., Bar-Shavit, Z.**

Modulation of TNF- $\alpha$  expression in bone marrow macrophages: involvement of vitamin D response element.  
J Cell Biochem. 88(5) (2003): S.986-998

**Halhali, A., Diaz, L., Avila, E., Ariza, A.C., Garabédian, M., Larrea, F.**

Decreased fractional urinary calcium excretion and serum 1,25-dihydroxyvitamin D and IGF-I levels in preeclampsia.

Proceedings of the 13<sup>th</sup> vitamin D workshop, Victoria, BC, Canada, 2006

**Halsall, J.A., Osborne, J.E., Pringle, J.H., Hutchinson, P.E.**

The vitamin D receptor promoter polymorphism A-1012G is associated with non-familial susceptibility and drug response in psoriasis through modulation of the T-helper cell response.

Proceedings of the 13<sup>th</sup> vitamin D workshop, Victoria, BC, Canada, 2006

**Hanada, K., Sawamura, D., Nakano, H., Hashimoto, I.**

Possible role of 1,25 dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> -induced metallothionein in photoprotection against UVB injury in mouse skin and cultured rat keratinocytes.

J Dermatol Sci. 9 (1995): S.203-208

**Hanchette, C.L., Schwartz, G.G.**

Geographic patterns of prostate cancer mortality. Evidence for a protective effect of ultraviolet radiation.

Cancer 70 (1992): S.2861-2869

**Hancock, W.W., Wang, L., Ye, Q., Han, R., Lee, I.**

Chemokines and their receptors as markers of allograft rejection and targets for immunosuppression.

Curr Opin Immunol.15 (2003): S.479-486

**Handoko, H.Y., Nancarrow, D.J., Mowry, B.J., McGrath, J.J.**

Polymorphisms in the vitamin d receptor (VDR) and their associations with risk of schizophrenia and selected anthropometric measures.

Proceedings of the 13<sup>th</sup> vitamin D workshop, Victoria, BC, Canada, 2006

**Hansen, C.M., Frandsen, T.L., Brünner, N., Binderup, L.**

1 $\alpha$ ,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> inhibits the invasive potential of human breast cancer cells in vitro.

Clin Exp Metastasis 12 (1994): S.195-202

**Hanson, J.R.**

Steroids: reactions and partial synthesis.

Nat Prod Rep. 18 (2001): S.281

**Hanson, J.R.**

Steroids: reactions and partial synthesis.

Nat Prod Rep. 19 (2002): S.381-389

**Hanson, J.R.**

Steroids: reactions and partial synthesis.

Nat Prod Rep. 20 (2003): S.318-326

**Hanson, J.R.**

Steroids: reactions and partial synthesis.

Nat Prod Rep. 21 (2004): S.386-394

**Hanson, J.R.**

Steroids: reactions and partial synthesis.

Nat Prod Rep. 22 (2005): S.104-110

**Hanson, J.R.**

Steroids: partial synthesis in medicinal chemistry.

Nat Prod Rep. 23 (2006): S.100-107

- Hardin, J., Kang, J., Mackay, M., Aranow, C., Xie, L., et al.**  
Inadequate levels of vitamin D may be permissive for disease activity in patients with lupus.  
Proceedings of the 13<sup>th</sup> vitamin D workshop, Victoria, BC, Canada, 2006
- Harris, S.S.**  
Can vitamin D supplementation in infancy prevent Type 1 diabetes?  
Nutr Rev. 60(4) (2002): S.118-121
- Harris, S.S.**  
Vitamin D in Type 1 diabetes prevention.  
Symposium: Vitamin D insufficiency: a significant risk factor in chronic diseases and potential disease-specific biomarkers of vitamin D sufficiency. Am Soc Nutr Sci. (2005)
- Harris, S.S., Dawson-Hughes, B.**  
Seasonal mood changes in 250 normal women.  
Psychiatry Res. 49 (1993): S.77-87
- Hart, D.N.**  
Dendritic cells: Unique leukocyte populations which control the primary immune response.  
Blood 90 (1997): S.3245
- Hartman, T.J., Albert, P.S., Snyder, K., Slattery, M.L., Caan, B., et al.**  
The association of calcium and vitamin D with risk of colorectal adenomas.  
J Nutr. 135 (2005): S. 252-259
- Hartmann, A., Lurz, C., Hamm, H., Bröcker, E-B., Hofmann, U.B.**  
Narrow-band<sub>311nm</sub> vs. broad-band UVB therapy in combination with topical calcipotriol vs. placebo in vitiligo.  
Int J Dermatol. 44 (2005): S.736-742
- Harvey, L., McGrath, J., Eyles, D.**  
Developmental vitamin D deficiency permanently alters the Th1/Th2 ratio of adult offspring: a hypothesis.  
Proceedings of the 13<sup>th</sup> vitamin D workshop, Victoria, BC, Canada, 2006
- Hatamochi, A., Ono, M., Arakawa, M., Takeda, K., Ueki, H.**  
Analysis of collagen gene expression by cultured fibroblasts in morphea.  
Br J Dermatol. 126 (1992): S.216-221
- Hathcock, J.N., Shao, A., Vieth, R., Heaney, R.P.**  
Review of vitamin D safety: Revision of the tolerable upper intake level (UL).  
Proceedings of the 13<sup>th</sup> vitamin D workshop, Victoria, BC, Canada, 2006
- Hauser, S.L., Weiner, H.L., Che, M., Shapiro, M.E., Gilles, F., Letvin, N.L.**  
Prevention of experimental allergic encephalomyelitis (EAE) in the SJL/J mouse by whole body ultraviolet irradiation.  
J Immunol. 132 (1984): S.1276-1281
- Hayes, C.E.**  
Vitamin D: a natural inhibitor of multiple sclerosis.  
Proc Nutr Soc. 59 (2000): S.531-535
- Hayes, C.E., Cantorna, M.T., DeLuca, H.F.**  
Vitamin D and multiple sclerosis.  
Proc Soc Exp Biol Med. 216 (1997): S.21-27
- Heaney, R.P., Davies, K.M., Chen, T.C., Holick, M.F., Barger-Lux, M.J., et al.**  
Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol.  
Am J Clin Nutr. 77 (2003): S.204-210



- Heine, G., Anton, K., Henz, B.M., Worm, M.**  
1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> inhibits anti-CD40 plus IL-4-mediated IgE production in vitro.  
Eur J Immunol. 32 (2002): S.3395-3404
- Heine, G., Sterry, W., Worm, M.**  
Topical immunomodulators for the treatment of eczema.  
Wien Med Wochenschr. 153(23-24) (2003): S.522-525
- Hellerstedt, B.A., Pienta, K.J.**  
The current state of hormonal therapy for prostate cancer.  
CA Cancer J Clin. 52 (2002): S.154-179
- Hendrickson, B.A., Gokhale, R., Cho, J.H.**  
Clinical aspects and pathophysiology of inflammatory bowel disease.  
Clin Microbiol Rev. 15 (2002): S.79-94
- Hennings, H., Michael, D., Cheng, C., Steinert, P., Holbrook, K., Yuspa, S.H.**  
Calcium regulation of growth and differentiation of mouse epidermal cells in culture.  
Cell 19 (1980): S. 245
- Hennings, H., Steinert, P., Buxman, M.M.**  
Calcium induction of transglutaminase and the formation of epsilon (gamma-glutamyl) lysine cross-links in cultured mouse epidermal cells.  
Biochem Biophys Res Commun. 102 (1982): S.739
- Hermanns-Lê, T., Hermanns, J.F., Piérard G.E.**  
Juvenile acanthosis nigricans and insulin resistance.  
Pediatr Dermatol. 19(1) (2002): S.12-14
- Hermanns-Lê, T., Scheen, A., Piérard, G.E.**  
Acanthosis nigricans associated with insulin resistance. Pathophysiology and management.  
Am J Clin Dermatol. 5(3) (2004): S.199-203
- Herring, P.A., Ingels, J.F., Palmieri, G., Hastay, K.A.**  
Vitamin D-enhanced proliferation of rat prostate cancer cells in the presence of living bone is modulated by pamidronate.  
Proceedings of the 13<sup>th</sup> vitamin D workshop, Victoria, BC, Canada, 2006
- Hershberger, P.A., Yu, W.-D., Modzelewski, R.A., Rueger, R.M., Johnson, C.S., Trump, D.L.**  
Calcitriol (1,25-dihydroxycholecalciferol) enhances paclitaxel antitumor in vitro and in vivo and accelerates paclitaxel-induced apoptosis.  
Clin Cancer Res. 7 (2001): S.1043-1051
- Hewison, M., Freedman, L., Hughes, S.V., Evans, K.N., Bland, R., et al.**  
Differential regulation of vitamin D receptor and its ligand in human monocyte-derived dendritic cells.  
J Immunol. 170 (2003): S.5382-5390
- Hidalgo, A., Flynn, G., Trump, D.L., Johnson, C., Onate, S.**  
Altered 1 $\alpha$ ,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> induction of target genes in prostate cancer.  
Proceedings of the 13<sup>th</sup> vitamin D workshop, Victoria, BC, Canada, 2006
- Hill, M.J., Morson, B.C., Bussey, H.J.**  
Aetiology of adenoma-carcinoma sequence in large bowel.  
Lancet 1 (1978): S.245-247
- Hisatake, J., O'Kelly, J., Uskokovic, M.R., Tomoyasu, S., Koeffler, H.P.**  
Novel vitamin D<sub>3</sub> analog, 21-(3-methyl-3-hydroxy-butyl)-19-nor D<sub>3</sub>, that modulates cell growth, differentiation, apoptosis, cell cycle, and induction of PTEN in leukemic cells.  
Blood (2001): S.2427-2433

- Hofer, H., Ho, G., Peterlik, M., Uskokovic, M.R., Lee, J.K., et al.**  
Biological effects of  $1\alpha$ -hydroxy- and  $1\beta$ -(hydroxymethyl)-vitamin D compounds relevant for potential colorectal cancer therapy.  
*J Pharmacol Exp Ther.* 291 (1999): S.450-455
- Hohl, D., Lichti, U., Breitkreuz, D., Steinert, P.M., Roop, D.R.**  
Transcription of the human loricrin gene in vitro is induced by calcium and cell density and suppressed by retinoic acid.  
*J Invest Dermatol.* 96 (1991): S.414
- Holick, M.F.**  
Vitamin D: Importance for bone health, cellular health and cancer prevention.  
In: Holick, M.F. (Ed.), *Biologic Effects of Light 2001 Proceedings of a Symposium*, Boston, MA. Kluwer Academic Publishing, Boston (2002): S.155-173
- Holick, M.F.**  
Vitamin D: importance in the prevention of cancer, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis.  
*Am J Clin Nutr.* 79 (2004): S.362-371
- Holick, M.F.**  
Vitamin D for health and chronic kidney disease.  
*Sem Dialysis.* 18(4) (2005): S.266-275
- Holick, M.F.**  
Vitamin D: its role in cancer prevention and treatment.  
*Progr Biophys Mol Biol.* (2006) in press
- Holick, M.F., Reichrath, J.**  
Clinical utility of  $1,25$ -dihydroxyvitamin  $D_3$  and its analogs for the treatment of psoriasis.  
In: Holick, M.F., ed. *Vitamin D. Physiology, Molecular Biologic and Clinical Aspects*. Totowa, New York: The Human Press Inc., (1999): S.357-373
- Holick, M.F., Spina, K., Uskokovic, M., Tangpricha, V., Adorini, L., et al.**  
Evaluation of novel gemini vitamin D analogs for the treatment of colon, prostate and pancreatic cancers.  
Proceedings of the 13<sup>th</sup> vitamin D workshop, Victoria, BC, Canada, 2006
- Hollis, B.W.**  
Circulating  $25$ -hydroxyvitamin D levels indicative of vitamin D sufficiency: implications for establishing a new effective dietary intake recommendation for vitamin D.  
*J Nutr.* 135 (2005): S.317-322
- Hollis, B.W., Wagner, C.L.**  
Assessment of dietary vitamin D requirements during pregnancy and lactation.  
*Am J Clin Nutr.* 79 (2004): S.717-726
- Hollis, B.W., Wagner, C.L.**  
Normal serum vitamin D levels.  
*N Engl J Med.* 352 (2005): S.515-516
- Holsboer, F.**  
The corticosteroid receptor hypothesis of depression.  
*Neuropsychopharmacology* 23 (2000): S.477-501
- Honma, Z., Nandan, D., Sly, L., Knutson, K.L., Herrera-Velit, P., Reiner, N.E.**  
 $1\alpha,25$ -Dihydroxyvitamin  $D_3$ -induced myeloid cell differentiation is regulated by a vitamin D receptor-phosphatidylinositol 3-kinase signaling complex.  
*J Exp Med.* 190 (1999): S.1583-1594

- Hosomi, J., Hosoi, J., Abe, E., Suda, T., Kuroki, T.**  
Regulation of terminal differentiation of cultured mouse epidermal cells by 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>.  
Endocrinology 113 (1983): S.1950-1957
- Hsieh, J.C., Sisk, J.M., Jurutka, P.W., Haussler, C.A., Slater, S.A., et al.**  
Physical and functional interaction between the vitamin D receptor and hairless corepressor, two proteins required for hair cycling.  
J Biol Chem. 278 (2003): S.38665-38674
- Hsu, J.Y., Feldman, D., McNeal, J.E., Peehl, D.M.**  
Reduced 1 $\alpha$ -hydroxylase activity in human prostate cancer cells correlates with decreased susceptibility to 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>-induced growth inhibition.  
Cancer Res. 61 (2001): S.2852-2856
- Huckins, D., Felson, D.T., Holick, M.F.**  
Treatment of psoriatic arthritis with oral 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>: a pilot study.  
Arthritis Rheum. 33 (1990): S.1723-1727
- Huerta, S., Irwin, R.W., Heber, D., Go, V.L., Koeffler, H.P., et al.**  
1 $\alpha$ ,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub> and its synthetic analogue decrease tumor load in the Apc<sup>min</sup> mouse.  
Cancer Res. 62 (2002): S.741-746
- Huisman, A.M., White, K.P., Algra, A., Harth, M., Vieth, R., et al.**  
Vitamin D levels in women with systemic lupus erythematosus and fibromyalgia.  
J Rheumatol. 28 (2001): S.2535-2539
- Hullett, D.A., Cantorna, M., Redaelli, C., Humpal-Winter, J., Hayes, C.E., et al.**  
Prolongation of allograft survival by 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>.  
Transplantation 66(7) (1998): S.824-828
- Hulshof, M.M., Pavel, S., Breedveld, F.C., Dijkmans, B.A.C., Vermeer, B.J.**  
Oral calcitriol as a new therapeutic modality for generalized morphea.  
Arch Dermatol. 130 (1994): S.1290-1293
- Humbert, P.G., Dupond, J.L., Rochefort, A., Vasselet, R., Lucas, A., et al.**  
Localized scleroderma - response to 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>.  
Clin Exp Dermatol. 15 (1990): S.396-398
- Humbert, P.G., Dupond, J.L., Agache, P., Laurent, R., Rochefort, A., et al.**  
Treatment of scleroderma with oral 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>: evaluation of skin involvement using non-invasive techniques.  
Acta Derm Venerol. (Stockholm) 73 (1993): S.449-451
- Humbert, P.G., Delaporte, E., Dupond, J.L., Agache, P.**  
Treatment of localized scleroderma with oral 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>.  
Eur J Dermatol. 4 (1994): S.21-23
- Humbert, P., Nguyen, N.**  
Physiopathologie de l'acanthosis nigricans.  
Ann Dermatol Venerol. 125(11) (1998): S.851-855
- Hunter, D.J., Colditz, G.A., Stampfer, M.J., Rosner, B., Willett, W.C., Speizer, F.E.**  
Diet and risk of basal cell carcinoma of the skin in a prospective cohort of women.  
Ann Epidemiol. 2(3) (1992): S.231-239
- Hunzelmann, N., Scharffeter-Kochanek, K., Hager, C., Krieg, T.**  
Management of localized scleroderma.  
Sem Cutan Med Surg. 17 (1998): S.34-40
- Hussain, T., Gupta, S., Mukhtar, H.**  
Cyclooxygenase-2 and prostate carcinogenesis.  
Cancer Lett. 191 (2003): S.125-135

**Hutchinson, I.V.**

Suppressor T cells in allogeneic models.  
Transplantation 41 (1986): S.547-555

**Hutchinson, P.E., Osborne, J.E., Halsall, J.A., Pringle, J.H.**

A vitamin D receptor promoter haplotype is associated with malignant melanoma susceptibility, possibly through cooperation of GATA and C/EBP.  
Proceedings of the 13<sup>th</sup> vitamin D workshop, Victoria, BC, Canada, 2006

**Huynh, H., Pollak, M., Zhang, J.C.**

Regulation of insulin-like growth factor binding protein 3 autocrine loop in human PC-3 prostate cancer cells by vitamin D metabolite 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> and its analog EB 1089.  
Int J Oncol. 13 (1998): S.137-143

**Huynh, H., Soo, K.C., Chow, P.K., Panasci, L., Tran, E.**

Xenografts of human hepatocellular carcinoma: a useful model for testing drugs.  
Clin Cancer Res. 12(14) (2006): S.4306-4314

**Hyppönen, E., Laara, E., Reunanen, A., Jarvelin, M.R., Virtanen, S.M.**

Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study.  
Lancet 358 (2001): S.1500-1503

**Ibi, M., Sawada, H., Nakanishi, M., Kume, T., Katsuki, H., et al.**

Protective effects of 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> against the neurotoxicity of glutamate and reactive oxygen species in mesencephalic culture.  
Neuropharmacol. 40 (2001): S.761-771

**Ihn, H., Sato, S., Fujimoto, M., Kikuchi, K., Takehara, K.**

Clinical significance of serum level of soluble interleukin-2 receptor in patients with localized scleroderma.  
Br J Dermatol. 134 (1996): S.843-847

**Iino, Y., Hyoshida, M., Sugamata, M., Maemura, M., Ohwada, S., et al.**

1 $\alpha$ -Hydroxyvitamin D<sub>3</sub>, hypercalcemia, and growth suppression of 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced rat mammary tumors.  
Breast Cancer Res Treat. 22 (1992): S.133-140

**Inoue, T., Kamiyama, J., Sakai, T.**

Sp 1 and NF-Y synergistically mediate the effect of vitamin D<sub>3</sub> in the p27Kip1 gene promoter that lacks vitamin D response elements.  
J Biol Chem. 274 (1999): S.32309-32317

**The INTERSALT Cooperative Research Group**

Intersalt: An International Study of Electrolyte Excretion and Blood Pressure: results for 24-hour urinary sodium and potassium excretion.  
British Medical Journal 297 (1988): S.319-328

**Isaia, G., Giorgino, R., Adorni, S.**

High prevalence of hypovitaminosis D in female type 2 diabetic population.  
Diabetes Care 24 (2001): S.1496

**Itoh, S., Iijima, S.**

Crystal structure analysis of vitamin D receptor (VDR) in complex with a series of 2 $\beta$  substituted analogues of 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>.  
Proceedings of the 13<sup>th</sup> vitamin D workshop, Victoria, BC, Canada, 2006

**Jablensky, A.**

Schizophrenia: epidemiology.  
Curr Opin Psychiatry 12 (1999): S.19-28

**Jacobs, E., Aberts, D., Hollis, B., Thompson, P., Martinez, M.E.**

Predictors of serum 25(OH)D levels and colorectal adenoma recurrence.  
Proceedings of the 13<sup>th</sup> vitamin D workshop, Victoria, BC, Canada, 2006

- Jacobson, E., James, K.A., Newmark, H.L., Carroll, K.K.**  
Effects of dietary fat, calcium, and vitamin D on growth and mammary tumorigenesis induced by 7,12-dimethylbenz(a)anthracene in female Sprague-Dawley rats.  
Cancer Res. 49 (1989): S.6300-6303
- Jahreis, A., O'Keefe, E.**  
Local tolerability of tiscalcitate ointment in humans [abstract].  
Presented at the 62<sup>nd</sup> Annual Meeting of the American Academy of Dermatology, Feb 6-11 2004, Washington, DC
- James, S.Y., Mackay, A.G., Colston, K.W.**  
Effects of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> and its analogues on induction of apoptosis in breast cancer cells.  
J Steroid Biochem Mol Biol. 58 (1996): S.395-401
- James, S.Y., Williams, M.A., Newland, A.C., Colston, K.W.**  
Leukemia cell differentiation: cellular and molecular interactions of retinoids and vitamin D.  
Gen Pharmacol. 32 (1999): S.143-154
- Jankovic, J., McDermott, M., Carter, J., Gauthier, S., Goetz, C., et al.**  
Variable expression of Parkinson's disease: a base-line analysis of the DATATOP cohort. The Parkinson Study Group. Neurology 40 (1990): S.1529-1534
- Janowsky, E.C., Lester, G.E., Weinberg, C.R., Millikan, R.C., Schildkraut, J.M., et al.**  
Association between low levels of 1,25-dihydroxyvitamin D and breast cancer risk.  
Public Health Nutr. 2 (1999): S.283-291
- Jarvis, E.**  
Schizophrenia in British immigrants: recent findings, issues and implications.  
Transcultural Psychiatry 35 (1998): S.39-74
- Javle, M.M., Johnson, C.S., Muindi, J., Yu, W.-D., Pendyala, L., et al.**  
Phase I, pharmacokinetic (PK), pharmacodynamic study of paricalcitol [19-nor-1 $\alpha$ ,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>2</sub>] in combination with gemcitabine [2',2' difluorodeoxytidine] in patients with advanced malignancies.  
Proceedings of the 13<sup>th</sup> vitamin D workshop, Victoria, BC, Canada, 2006
- Jemal, A., Thomas, A., Murray, T., Thun, M.**  
Cancer statistics, 2002.  
CA Cancer J Clin. 52 (2002): S.23-47
- Jenner, P.**  
Oxidative mechanisms in nigral cell death in Parkinson's disease.  
Movement Disorder 13(Suppl. 1) (1998): S.24-34
- Jenner, R.G., Maillard, K., Cattini, N., Weiss, R.A., Boshoff, C., et al.**  
Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-infected primary effusion lymphoma has a plasma cell gene expression profile.  
Proc Natl Acad Sci. USA 100 (2003): S.10399-10404
- Jensen, S.S., Madsen, M.W., Lukas, J., Binderup, L., Bartek, J.**  
Inhibitory effects of 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> on the G1-S phase-controlling machinery.  
Mol Endocrinol. 15 (2001): S.1370-1380
- Jia, Z., Nimere, I.**  
Immunochemical studies on the putative plasmalemmal receptor for 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>: Ii. Chick kidney and brain.  
Steroids 64 (1999): S.541-550

- Jiang, F., Li, P., Fornace, A.J.Jr., Nicosia, S.V., Bai, W.**  
G<sub>2</sub>-M arrest by 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in ovarian cancer cells mediated through the induction of GADD45 via an exonic enhancer.  
J Biol Chem. 278 (2003): S.48030-48040
- John, E.M., Schwartz, G.G., Dreon, D.M., Koo, J.**  
Vitamin D and breast cancer risk: the NHANES epidemiologic follow-up study, 1971-1975 to 1992. National Health and Nutrition Examination Survey.  
Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 8 (1999): S.399-406
- Johnson, P.J.**  
Hepatocellular carcinoma: is current therapy really altering outcome?  
Gut 51 (2002): S.459-462
- Johnsson, C., Tufveson, G.**  
MC 1288-a vitamin D analogue with immunosuppressive effects on heart and small bowel grafts.  
Transpl Int. 7(6) (1994): S.392-397
- Jones, G., Strugnell, S.A., DeLuca, H.F.**  
Current understanding of the molecular action of vitamin D.  
Physiol Rev. 78 (1998): S.1193-1231
- Jonuleit, H., Schmitt, E., Schuler, G., Knop, J., Enk, A.H.**  
Induction of interleukin 10-producing, nonproliferating CD4(+) T cells with regulatory properties by repetitive stimulation with allogeneic immature human dendritic cells.  
J Exp Med. 192(9) (2000): S.1213-1222
- Jonuleit, H., Schmitt, E., Steinbrink, K., Enk, A.H.**  
Dendritic cells as a tool to induce anergic and regulatory T cells.  
Trends Immunol. 22 (2001): S.394-400
- Jurutka, P.W., Remus, L.S., Whitfield, K., Thompson, P.D., Hsieh, J.-C., et al.**  
The polymorphic N terminus in human vitamin D receptor isoforms influences transcriptional activity by modulating interaction with transcription factor IIB.  
Mol Endocrinol. 14 (2000): S.401-420
- Kadiyska, T., Yakulov, T., Kaneva, R., Nedin, D., Alexandrova, A., et al.**  
Vitamin D and estrogen receptor gene polymorphisms and the risk of colorectal cancer in Bulgaria.  
Int J Colorectal Dis. 21 (2006)
- Kaewsakhorn, T., Kisseberth, W.C., Capen, C.C., Hayes, K.A., Calverley, M.J., Inpanbutr, N.**  
Effects of calcitriol, seocalcitol, and medium-chain triglyceride on a canine transitional cell carcinoma cell line.  
Anticancer Res. 25(4) (2005): S.2689-2696
- Kallay, E., Pietschmann, P., Toyokuni, S., Bajna, E., Hahn, P., et al.**  
Characterization of a vitamin D receptor knockout mouse as a model of colorectal hyperproliferation and DNA damage.  
Carcinogenesis 22 (2001): S.1429-1435
- Kallio, E., Hayry, P., Pakkala, S.**  
MC 1288, a vitamin D analogue, reduces short- and long-term renal allograft rejection in the rat.  
Transplant Proc. 28(6) (1996): S.3113
- Kalueff, A.V., Eremin, K.O., Tuohimaa, P.**  
Mechanisms of neuroprotective action of vitamin D.  
Biochem. (Moscow) 69(7) (2004): S.738-741

- Kalueff, A.V., Lou, Y.R., Laaksi, I., Touhima, P.**  
Increased anxiety in mice lacking vitamin D receptor gene.  
*Neuroreport* 15 (2004): S.1271-1274
- Kamat, A.M., Lamm, D.L.**  
Chemoprevention of urological cancer.  
*J Urol.* 161(6) (1999): S.1260-1261
- Kamen, D.L., Cooper, G.S., Bouali, H., Shaftman, S.R., Hollis, B.W., Gilkeson, G.S.**  
Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus.  
*Autoimmun Rev.* 5 (2006): S.114-117
- Kamradt, J., Rafi, L., Mitschle, T., Meineke, V., Gartner, B.C., et al.**  
Analysis of the vitamin D system in cutaneous malignancies.  
*Recent Results Cancer Res.* 164 (2003): S.259-269
- Kanatani, Y., Makishima, M., Ishikawa, I., Ogasawara, Y., Kawahara, N., et al.**  
A novel uracil analog, 6-chloro-5-(2-propenyl)uracil, preferentially enhances growth inhibition and differentiation of myeloid leukemia cells induced by  $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>.  
*Exp Hematol.* 26 (1998): S.198-206
- Karrer, S., Abels, C., Landthaler, M., Szeimies, R.M.**  
Topical photodynamic therapy for localized scleroderma.  
*Acta Derm Venerol. (Stockholm)* 80 (2000): S.26-27
- Karvonen, M., Jantti, V., Muntoni, S., Stabilini, M., Stabilini, L., et al.**  
Comparison of the seasonal pattern in the clinical onset of IDDM in Finland and Sardinia.  
*Diabetes Care* 21 (1998): S.1101-1109
- Katayama, I., Minatohara, K., Yokozeki, H., Nishioka, K.**  
Topical vitamin D<sub>3</sub> downregulates IgE-mediated murine biphasic cutaneous reactions.  
*Int Arch Allergy Immunol.* 111 (1996): S.71-76
- Kato, S., Takeyama, K., Kitanaka, S., Murayama, A., Sekine, K., Yoshizawa, T.**  
In vivo function of VDR in gene expression-VDR knock-out mice.  
*J Steroid Biochem Mol Biol.* 69 (1999): S.247-251
- Kaufmann, R., Bibby, A.J., Bissonnette, R., Cambazard, F., Chu, A.C., et al.**  
A new calcipotriol/betamethasone dipropionate formulation (Daivobet) is an effective once-daily treatment for psoriasis vulgaris.  
*Dermatology* 205 (2002): S.389-393
- Kearney, J., Giovannucci, E., Rimm, E.B., Ascherio, A., Stampfer, M.J., et al.**  
Calcium, vitamin D, and dairy foods and the occurrence of colon cancer in men.  
*Am J Epidemiol.* 143(9) (1996): S.907-917
- Kenny, A.M., Biskup, B., Robbins, B., Marcella, G., Burleson, J.A.**  
Effects of vitamin D supplementation on strength, physical function, and health perception in older, community-dwelling men.  
*J Am Geriatr Soc.* 51 (2003): S.1762-1767
- Kerscher, M., Meurer, M., Sander, C., Volkenandt, M., Lehmann, P., et al.**  
PUVA-bath photochemotherapy for localized scleroderma.  
*Arch Dermatol.* 132 (1996): S.1280-1282
- Khorchide, M., Bajna, E., Cross, H.S.**  
Epigenetic regulation of the  $1,25$ -dihydroxy-vitamin D<sub>3</sub> catabolising enzyme  $1,25$ -(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>-24-hydroxylase in prostate and colon cancer cells.  
Proceedings of the 13<sup>th</sup> vitamin D workshop, Victoria, BC, Canada, 2006

- Kim, J.-S., Kim, Y.-I., Song, C., Yoon, I., Park, J.-W., et al.**  
Association of Vitamin D receptor gene polymorphism and Parkinson's disease in Koreans.  
J Korean Med Sci. 20 (2005): S.495-498
- Kimball, S.M., Ursell, M., O'Connor, P., Vieth, R.**  
Dose tolerability study of vitamin D<sub>3</sub> in patients with multiple sclerosis.  
Proceedings of the 13<sup>th</sup> vitamin D workshop, Victoria, BC, Canada, 2006
- Kimball, S.M., El-Hajj Fuleihan, G., Vieth, R.**  
Dosing with the upper limit for vitamin D<sub>3</sub> intake has no effect on serum calcium or calcitriol levels in school children.  
Proceedings of the 13<sup>th</sup> vitamin D workshop, Victoria, BC, Canada, 2006
- Kimlin, M.G.**  
Understanding vitamin D ultraviolet radiation.  
Proceedings of the 13<sup>th</sup> vitamin D workshop, Victoria, BC, Canada, 2006
- Kittaka, A., Saito, N., Honzawa, S., Takenouchi, K., Ishizuka, S., et al.**  
Creative synthesis of novel vitamin D analogs for health and disease.  
Proceedings of the 13<sup>th</sup> vitamin D workshop, Victoria, BC, Canada, 2006
- Kivineva, M., Blauer, M., Syvala, H., Tammela, T., Tuohimaa, P.**  
Localization of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> receptor (VDR) expression in human prostate.  
J Steroid Biochem Mol Biol. 66 (1998): S.121-127
- Kizaki, M., Norman, A., Bishop, J., Lin, C., Karmakar, A., Koeffler, H.P.**  
1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> receptor RNA: expression in hematopoietic cells.  
Blood 77 (1991): S.1238-1247
- Knekt, P., Jarvinen, R., Seppanen, R., Pukkala, E., Aromaa, A.**  
Intake of dairy products and risk of breast cancer.  
Br J Cancer 73 (1996): S.687-691
- Koeffler, H.P., Hirji, K., Itri, L.**  
1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>: in vivo and in vitro effects on human preleukemic and leukemic cells.  
Cancer Treat Rep. 69 (1985): S.1399-1407
- Koeffler, H.P., Aslanian, N., Southern California Leukemia Group, O'Kelly, J.**  
Vitamin D<sub>2</sub> analog (Paricalcitol; Zemplar) for treatment of myelodysplastic syndrome.  
Leukemia Res. (2005) in press.
- Koli, K., Keski-Oja, J.**  
Vitamin D<sub>3</sub> and calcipotriol enhance the secretion of transforming growth factor-beta 1 and -beta 2 in cultured murine keratinocytes.  
Growth Factors 8 (1995): S.153-163
- Koli, K., Keski-Oja, J.**  
1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> enhances the expression of transforming growth factor-beta 1 and its latent form binding protein in cultured breast carcinoma cells.  
Cancer Res. 55 (1995): S.1540-1546
- Komine, M., Watabe, Y., Shimaoka, S., Sato, F., Kake, K., et al.**  
The action of a novel vitamin D<sub>3</sub> analogue, OCT, on immunomodulatory function of keratinocytes and lymphocytes.  
Arch Dermatol Res. 291 (1999): S.500-506
- Kong, J., Li, X.J., Gavin, D., Jiang, Y., Li, Y.C., et al.**  
Targeted expression of human vitamin D receptor in the skin promotes the initiation of the postnatal hair follicle cycle and rescues the alopecia in Vitamin D receptor null mice.  
J Invest Dermatol. 118 (2002): S.631-638



**Konno, T.**

Targeting chemotherapy for hepatoma: arterial administration of anticancer drugs dissolved in lipiodol.

Eur J Cancer 28 (1992): S.403-409

**Kontey, B.R., Lavelle, J.P., Pirtskalaishvili, G., Dhir, R., Meyers, S.A., et al.**

Effects of vitamin D (calcitriol) on transitional cell carcinoma of the bladder in vitro and in vivo.

J Urol. 165(1) (2001): S.253-258

**Kontey, B.R., Getzenberg, R.H.**

Vitamin D and prostate cancer.

Urol Clin North Am. 29 (2002): S.95-106

**Koo, J.Y.M.**

New developments in topical sequential therapy for psoriasis.

Skin Therapy Letter 10 (2005): S.

**Koren, R., Ravid, A., Rotem, C., Shohami, E., Liberman, U.A., et al.**

1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> enhances prostaglandin E<sub>2</sub> production by monocytes. A mechanism which partially accounts for the antiproliferative effect of 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> on lymphocytes.

FEBS Lett. 205(1) (1986): S.113-116

**Koshizuka, K., Koike, M., Kubota, T., Said, J., Binderup, L., Koeffler, H.P.**

Novel vitamin D<sub>3</sub> analog (CB1093) when combined with paclitaxel and cisplatin inhibits growth of MCF-7 human breast cancer cells in vivo.

Int J Oncol. 13 (1998): S.421-428

**Kragballe, K.**

Calcipotriol: a new drug for topical psoriasis treatment.

Pharmacol Toxicol. 77 (1995): S.241-246

**Krause, R., Buhning, M., Hopfenmuller, W., Holick, M.F., Sharma, A.M.**

Ultraviolet B and blood pressure.

Lancet 352 (1998): S.709-710

**Kream, B.B., Reynolds, R.D., Knutson, J.C., Eisman, J.A., DeLuca, H.F.**

Intestinal cytosol binders of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> and 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>.

Arch Biochem Biophys. 176 (1976): S.779-787

**Kreuter, A., Gambichler, T., Avermaete, A., Jansen, T., Hoffmann, M., et al.**

Combined treatment with calcipotriol ointment and low-dose ultraviolet A1 phototherapy in childhood morphea.

Pediatric Dermatology 18(3) (2001): S.241-245

**Krieg, T., Braun-Falco, O., Perlish, J.S., Fleischmajer, R.**

Collagen synthesis in generalized morphea.

Arch Dermatol Res. 275 (1983): S.393-396

**Krishnan, A.V., Peehl, D.M., Feldman, D.**

Inhibition of prostate cancer growth by vitamin D: regulation of target gene expression.

J Cell Biochem. 88 (2003): S.363-371

**Krishnan, A.V., Peehl, D.M., Feldman, D.**

The role of vitamin D in prostate cancer.

Recent Results Cancer Res. 164 (2003): S.205-221

**Krishnan, A.V., Peehl, D.M., Feldman, D.**

In: Feldman, D., Pike, J.W., Glorieux, F., Editors,

Vitamin D and prostate cancer; Vitamin D, Academic Press, San Diego (2005): S.1679-1707

- Krishnan, L., Guilbert, L.J., Russell, A.S., Wegmann, T.G., Mosmann, T.R., Belosevic, M.**  
Pregnancy impairs resistance of C57BL/6 mice to *Leishmania major* infection and causes decreased antigen-specific IFN- $\gamma$  response and increased production of T helper 2 cytokines.  
*J Immunol.* 156 (1996): S.644-652
- Kristal – Boneh, E., Froom, P., Harari, G., Ribak, J.**  
Association of calcitriol and blood pressure in normotensive men.  
*Hypertension* 30(5) (1997): S.1289-1294
- Kroger, H., Penttila, I.M., Alhava, E.M.**  
Low serum vitamin D metabolites in women with rheumatoid arthritis.  
*Scand J Rheumatol.* 22 (1993): S.172-177
- Kröncke, K.D., Klotz, L.O., Suschek, C.V., Sies, H.**  
Comparing nitrosative versus oxidative stress toward zinc finger-dependent transcription.  
*J Biol Chem.* 277(15) (2002): S.13294-13301
- Krueger, J.G., Wolfe, J.T., Nabeya, R.T., Vallat, V.P., Gilleaudeau, P., et al.**  
Successful ultraviolet B treatment of psoriasis is accompanied by a reversal of keratinocyte pathology and by selective depletion of intraepidermal T cells.  
*J Exp Med.* 182 (1995): S.2057-2068
- Krutmann, J.**  
Phototherapy for atopic dermatitis.  
*Clin Exp Dermatol.* 25 (2000): S.552-558
- Kuhn, R., Lohler, J., Rennick, D., Rajewsky, K., Muller, W.**  
Interleukin-10-deficient mice develop chronic enterocolitis.  
*Cell* 75 (1993): S.263-274
- Kukreja, A., Maclaren, N.K.**  
Autoimmunity and diabetes.  
*J Clin Endocrinol Metab.* 84 (1999): S.4371-4378
- Kumagai, T., O'Kelly, J., Said, J.W., Koeffler, H.P.**  
Vitamin D<sub>2</sub> analog 19-nor-1,25dihydroxyvitamin D<sub>2</sub>: antitumor activity against leukemia, myeloma, and colon cancer cells.  
*J Natl Cancer Inst.* 95 (2003): S.896-905
- Kumar, S., Davies, M., Zakaria, Y., Mawer, E.B., Gordon, C., et al.**  
Improvement in glucose tolerance and beta-cell function in a patient with vitamin D deficiency during treatment with vitamin D.  
*Postgrad Med J.* 70 (1994): S.440-443
- Kuroki, R., Sadamoto, Y., Imamura, M., Abe, Y., Higuchi, K., et al.**  
Acanthosis nigricans with severe obesity, insulin resistance and hypothyroidism: improvement by diet control.  
*Dermatology* 198(2) (1999): S.164-166
- Kurtzke, J.F.**  
On the fine structure of the distribution of multiple sclerosis.  
*Acta Neurol Scand.* 43 (1967): S.257-282
- Lagaraine, C., Lebranchu, Y.**  
Effects of immunosuppressive drugs on dendritic cells and tolerance induction.  
*Transplantation* 75(9) (2003): S.37-42
- Lahfa, M., Mrowietz, U., Koenig, M., Simon, J.C.**  
Calcitriol ointment and clobetasol propionate cream: a new regimen for the treatment of plaque psoriasis.  
*Eur J Dermatol.* 13 (2003): S.261-265

**Lamba, S., Lebwohl, M.**

Combination therapy with vitamin D analogues.  
Br J Dermatol. 144(58) (2001): S.27-32

**Landfield, P.W., Applegate, M.D., Schmitzer-Osborne, S.E., Naylor, C.E.**

Phosphate/calcium alterations in the first stages of Alzheimer's disease: implications for etiology and pathogenesis.  
J Neurol Sci. 106 (1991): S221-229

**Landfield, P.W., Cadwallader-Neal, L.**

Long-term treatment with calcitriol (1,25(OH)<sub>2</sub> vit. D<sub>3</sub>) retards a biomarker of hippocampal aging in rats.  
Neurobiol Aging 19(5) (1998): S.469-477

**Langub, M.C., Herman, J.P., Malluche, H.H., Koszewski, N.J.**

Evidence of functional vitamin D receptors in rat hippocampus.  
Neurosci. 104 (2001): S.49-56

**Lansdowne, A.T.G., Provost, S.C.**

Vitamin D<sub>3</sub> enhances mood in healthy subjects during winter.  
Psychopharmacology (Berlin) 135 (1998): S.319-323

**Larriba, M.J., Valle, N., Pálmer, H.G., Ordóñez-Morán, P., Álvarez, S., et al.**

The inhibition of Wnt/ $\beta$ -catenin signaling by 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> is abrogated by Snail1 and restored by ectopic VDR expression in colon cancer cells.  
Proceedings of the 13<sup>th</sup> vitamin D workshop, Victoria, BC, Canada, 2006

**Larsson, P., Mattsson, L., Klareskog, L., Johansson, C.**

A vitamin D analogue (MC 1288) has immunomodulatory properties and suppresses collagen-induced arthritis (CIA) without causing hypercalcaemia.  
Clin Exp Immunol. 114 (1998): S.277-283

**La Vecchia, C., Braga, C., Negri, E., Franceschi, S., Russo, A., et al.**

Intake of selected micronutrients and risk of colorectal cancer.  
Int J Cancer 73 (1997): S.525-530

**Lavoie, J.L., Sigmund, C.D.**

Minireview: overview of the Renin-angiotensin system-an endocrine and paracrine system.  
Endocrinology 144 (2003): S.2179-2183

**Lazaro, J.B., Bailey, P.J., Lassar, A.B.**

Cyclin D-cdk4 activity modulates the subnuclear localization and interaction of MEF2 with SRC-family coactivators during skeletal muscle differentiation.  
Genes Dev. 16 (2002): S.1792-1805

**Lebwohl, M.**

Psoriasis.  
Lancet 361 (2003): S.1197-1204

**Lebwohl, M., Yoles, A., Lombardi, K., Lou, W.**

Calcipotriene ointment and halobetasol ointment in the long-term treatment of psoriasis: effects of the duration of improvement.  
J Am Acad Dermatol. 39(3) (1998): S.447-450

**Lee, J.H., Youn, J.I.**

The photoprotective effect of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> on ultraviolet light B-induced damage in keratinocyte and its mechanism of action.  
J Dermatol Sci. 18 (1998): S.11-18

- Lee, S., Clark, S.A., Gill, R.K., Christakos, S.**  
1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> and pancreatic beta-cell function: vitamin D receptors, gene expression, and insulin secretion.  
Endocrinology 134 (1994): S.1602-1610
- Lehmann, B., Tiebel, O., Meurer, M.**  
Expression of vitamin D<sub>3</sub> 25-hydroxylase (CYP27) mRNA after induction by vitamin D<sub>3</sub> or UVB radiation in keratinocytes of human skin equivalents-a preliminary study.  
Arch Dermatol Res. 291 (1999): S.507-510
- Lehmann, B., Sauter, W., Knuschke, P., Dreßler, S., Meurer, M.**  
Demonstration of UVB-induced synthesis of 1 $\alpha$ ,25 dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> (calcitriol) in human skin by microdialysis.  
Arch Dermatol Res. 295 (2003): S.24-28
- Lehmann, B., Querings, K., Reichrath, J.**  
Vitamin D and skin: new aspects for dermatology.  
Exp Dermatol. 13(4) (2004): S.11-15 und in Der Hautarzt 55 (2004): S.446-452
- Lemire, J.M., Archer, D.C., Khulkorni, A., Ince, A., Uskokovic, M.R., Stepkowski, S.**  
Prolongation of the survival of murine cardiac allografts by the vitamin D<sub>3</sub> analogue 1,25-dihydroxy-L<sup>16</sup>-cholecalciferol.  
Transplantation 54 (1991): S.762-763
- Lemire, J.M., Archer, D.C.**  
1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> prevents the in vivo induction of murine experimental autoimmune encephalomyelitis.  
J Clin Invest. 87(3) (1991): S.1103-1107
- Lemire, J.M., Ince, A., Takashima, M.**  
1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> attenuates the expression of experimental murine lupus of MRL/1 mice.  
Autoimmunity 12 (1992): S.143-148
- Lemire, J.M., Archer, D.C., Khulkarni, A., Ince, A., Uskokovic, M.R., Stepkowski, S.**  
Prolongation of the survival of murine cardiac allografts by the vitamin D<sub>3</sub> analogue 1,25-dihydroxy-delta 16-cholecalciferol.  
Transplantation 54(4) (1992): S.762-763
- Lemire, J.M., Archer, D.C., Reddy, G.S.**  
1,25-Dihydroxy-24-OXO-16ene-vitamin D<sub>3</sub>, a renal metabolite of the vitamin D analog 1,25-dihydroxy-16ene-vitamin D<sub>3</sub>, exerts immunosuppressive activity equal to its parent without causing hypercalcemia in vivo.  
Endocrinology 135 (1994): S.2818-2821
- Lemire, J.M., Archer, D.C., Beck, L., Spiegelberg, H.L.**  
Immunosuppressive actions of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>: preferential inhibition of Th 1 functions.  
J Nutr. 125 (1995): S.1704-1708
- LeRoy, E.C.**  
Connective tissue synthesis by scleroderma skin fibroblasts in cell cultures.  
J Exp Med. 135 (1972): S.1351-1362
- Leung, D.Y., Bieber, T.**  
Atopic dermatitis.  
Lancet 361 (2003): S.151-160
- Lewin, E., Olgaard, K.**  
The in vivo effect of a new, in vitro, extremely potent vitamin D<sub>3</sub> analog KH1060 on the suppression of renal allograft rejection in the rat.  
Calcif Tissue Int. 54 (1994): S.150

- Li, M., Indra, A.K., Warot, X., Brocard, J., Messaddeq, N., et al.**  
Skin abnormalities generated by temporally controlled RXR $\alpha$  mutations in mouse epidermis.  
Nature 407 (2000): S.633-636
- Li, M., Chiba, H., Warot, X., Messaddeq, N., Gerard, C., et al.**  
RXR- $\alpha$  ablation in skin keratinocytes results in alopecia and epidemial alterations.  
Development (Comp Biol) 128 (2001): S.675-688
- Li, P., Li, C., Zhao, X., Zhang, X., Nicosia, S.V., Bai, W.**  
p27(Kip1) stabilization and G<sub>1</sub> arrest by 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in ovarian cancer cells mediated through down regulation of cyclin E/CDK2 kinase and SCF/Skp2 ubiquitin ligase.  
J Biol Chem. 279 (2004): S.25260-25267
- Li, Q., Verma, I.M.**  
NF- $\kappa$ B regulation in the immune system.  
Nat Rev Immunol. 2 (2002): S.725-734
- Li, Y.C.**  
Vitamin D regulation of the renin-angiotensin system.  
J Cell Biochem. 88(2) (2003): S.327-31
- Li, Y.C., Pirro, A.E., Amling, M., Delling, G., Baron, R., et al.**  
Targeted ablation of the vitamin D receptor: an animal model of vitamin D dependent rickets type II with alopecia.  
Proc Natl Acad Sci. USA 94 (1997): S.9831-9835
- Li, Y.C., Amling, M., Pirro, A.E., Priemel, M., Mense, J., et al.**  
Normalisation of mineral ion homeostasis by dietary means prevents hyperprathyroidism, rickets and osteomalacis, but not alopecia, in vitamin D receptor ablated mice.  
Endocrinology 139 (1998): S.4391-4396
- Li, Y.C., Pirro, A.E., Demay, M.B.**  
Analysis of vitamin D-dependent calcium-binding protein messenger ribonucleic acid expression in mice lacking the vitamin D receptor.  
Endocrinol. 139 (1998): S.847-851
- Li, Y.C., Kong, J., Wei, M., Chen, Z.F., Liu, S.Q., Cao, L.P.**  
1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system.  
J Clin Invest. 110 (2002): S.229-238
- Li, Y.C., Quiao, G., Uskokovic, M., Xiang, W., Zheng, W., Kong, J.**  
Vitamin D: a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system and blood pressure.  
J Steroid Biochem Mol Biol. 89-90(1-5) (2004): S.387-92
- Libby, P., Pober, J.S.**  
Chronic rejection.  
Immunity 14 (2001): S.387-397
- Licinio, J., Prolo, P., McCann, S.M., Wong, M.L.**  
Brain iNOS: current understanding and clinical implications.  
Mol Med Today 5 (1999): S.225-232
- Lin, A.M., Fan, S.F., Yang, D.M., Hsu, L.L., Yang, C.H.**  
Zinc-induced apoptosis in substantia nigra of rat brain: neuroprotection by vitamin D.  
Free Rad Biol Med. 34 (2003): S.1416-1425

- Lin, A.M., Dung, S.W., Chen, C.F., Chen, W.H., Ho, L.T.**  
Hypoxic preconditioning prevents cortical infarction by transient focal ischemia-reperfusion.  
Ann N Y Acad Sci. 993 (2003): S.168-178
- Lin, D.W., Nelson, P.S.**  
The role of cyclooxygenase-2 inhibition for the prevention and treatment of prostate carcinoma.  
Clin Prostate Cancer 2 (2003): S.119-126
- Lin, R., Nagai, Y., Sladek, R., Bastien, Y., Ho, J., et al.**  
Expression profiling in squamous carcinoma cells reveals pleiotropic effects of vitamin D<sub>3</sub> analog EB 1089 signaling on cell proliferation, differentiation, and immune system regulation.  
Mol Endocrinol. 16 (2002): S.1243-1256
- Linker-Israeli, M., Elstner, E., Klinenberg, J.R., Wallace, D.J., Koeffler, H.P.**  
Vitamin D<sub>3</sub> and its synthetic analogs inhibit the spontaneous in vitro immunoglobulin production by SLE-derived PBMC.  
Clin Immunol. 99 (2001): S.82-93
- Liu, M., Lee, M.H., Cohen, M., Bommakanti, M., Freedman, L.P.**  
Transcriptional activation of the Cdk inhibitor p21 by vitamin D<sub>3</sub> leads to the induced differentiation of the myelomonocytic cell line U937.  
Genes Dev. 10 (1996): S.142-153
- Lokeshwar, B.L., Schwartz, G.G., Selzer, M.G., Brunstein, K.L., Zhuang, S.H., et al.**  
Inhibition of prostate cancer metastasis in vivo: a comparison of 1,25-dihydroxyvitamin D (calcitriol) and EB1089.  
Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 8 (1999): S.241-248
- Lösel, R., Wehling, M.**  
Nongenomic actions of steroid hormones.  
Nature Rev Mol Cell Biol. 4 (2003): S.46-55
- Lösel, R., Wehling, M.**  
Non-genomic aldosterone action: from the cell membrane to human physiology.  
J Steroid Biochem Mol Biol. 83 (2003): S.167-171
- Losem-Hinrichs, E., Görg, B., Schleicher, A., Redecker, C., Witte, O.W., et al.**  
A combined treatment with 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> and 17 $\beta$ -estradiol reduces the expression of heat shock protein-32 (HSP-32) following cerebral cortical ischemia.  
J Ster Biochem Mol Biol. 89-90 (2004): S.371-374
- Losem-Hinrichs, E., Görg, B., Redecker, C., Schleicher, A., Witte, O.W., et al.**  
1 $\alpha$ ,25-Dihydroxy-vitamin D<sub>3</sub> in combination with 17 $\beta$ -estradiol lowers the cortical expression of heat shock protein-27 following experimentally induced focal cortical ischemia in rats.  
Arch Biochem Biophys. 439 (2005): S.70-79
- Lu, L., Qian, S., Hershberger, P.A., Rudert, W.A., Lynch, D.H., Thomson, A.W.**  
Fas ligand (CD95L) and B7 expression on dendritic cells provide counter-regulatory signals for T cell survival and proliferation.  
J Immunol. 158 (1997): S.5676-5684
- Lucchinetti, C.F., Bruck, W., Rodriguez, M., Lassmann, H.**  
Distinct patterns of multiple sclerosis pathology indicates heterogeneity on pathogenesis.  
Brain Pathol. 6 (1996): S.259-274

**Lui, H.**

Phototherapy of psoriasis: update with practical pearls.  
J Cutan Med Surg. 6 (2002): S.17-21

**Lundquist, I., Fanska, R., Grodsky, G.M.**

Interaction of calcium and glucose on glucagon secretion.  
Endocrinology 99 (1976): S.1304-1312

**Luong, K., Nguyen, L.T., Nguyen, D.N.**

The role of vitamin D in protecting type 1 diabetes mellitus.  
Diabetes Metab Res Rev. 21(4) (2005): S.338-346

**Luong, Q.T., Koefler, H.P.**

Vitamin D compounds in leukemia.  
J Ster Biochem Mol Biol. 97(1-2) (2005): S.195-202

**Ly, L.H., Zhao, X.Y., Holloway, L., Feldman, D.**

Liarozole acts synergistically with  $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> to inhibit growth of DU 145 human prostate cancer cells by blocking 24-hydroxylase activity.  
Endocrinology 140 (1999): S.2071-2076

**Ma, J., Khalifa, B., Yee, Y.K., Lu, J., Memezawa, A., et al.**

Identification and characterization of noncalcemic, tissue-selective, nonsecosteroidal vitamin D receptor modulators.  
J Clin Invest. 116(4) (2006): S.892-904

**Ma, Y., Yu, W.-D., Kong, R.-X., Trump, D.L., Johnson, C.S.**

Non-genomic activation of PI3K/AKT pathway suppresses in  $1,25D_3$ -mediated apoptosis in a squamous cell carcinoma model system.  
Proceedings of the 13<sup>th</sup> vitamin D workshop, Victoria, BC, Canada, 2006

**Maeda, H., Sawa, T., Konno, T.**

Mechanism of tumor-targeted delivery of macromolecular drugs, including the EPR effect in solid tumor and clinical overview of the prototype polymeric drug SMANCS.  
J Controlled Release 74 (2001): S.47-61

**Maehr, H., Uskokovic, M., Adorini, L., Panina, P., Passerini, N., et al.**

An epimeric pair of the gemini family with unprecedented antiproliferative effects on tumor cells and renin mRNA expression inhibition.  
Proceedings of the 13<sup>th</sup> vitamin D workshop, Victoria, BC, Canada, 2006

**Maestro, B., Davila, N., Carranza, M.C., Calle, C.**

Identification of a vitamin D response element in the human insulin receptor gene promoter.  
J Steroid Biochem Mol Biol. 84 (2003): S.223-230

**Maines, M.D., Panahian, N.**

The heme oxygenase system and cellular defense mechanisms. Do HO-1 and HO-2 have different functions.  
Adv Exp Med Biol. 502 (2001): S.249-272

**Makishima, M., Lu, T.T., Xie, W., Whitfield, G.K., Domoto, H., et al.**

Vitamin D receptor as an intestinal bile acid sensor.  
Science 296 (2002): S.1313-1316

**Manggau, M., Kim, D.S., Ruwisch, L., Vogler, R., Korting, H.C., et al.**

$1\alpha,25$ -Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> protects human keratinocytes from apoptosis by the formation of sphingosine-1-phosphate.  
J Invest Dermatol. 117 (2001): S.1241-1249

**Mantell, D.J., Owens, P.E., Bundred, N.J., Mawer, E.B., Canfield, A.E.**

Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> inhibits angiogenesis in vitro and in vivo.  
Circ Res. 87 (2000): S.214-220

- Marcelis, M., Navarro-Mateu, F., Murray, R., Selten, J.-P., van Os, J.**  
Urbanization and psychosis: a study of 1942-1978 birth cohorts in The Netherlands.  
*Psychol Med.* 28 (1998): S.871-879
- Marcinkowska, E.**  
A run for a membrane vitamin D receptor.  
*Biol Signals Recept.* 10(6) (2001): S.341-349
- Marcinkowska, E., Kutner, A.**  
Side-chain modified vitamin D analogs require activation of both PI 3-K and erk1,2 signal transduction pathways to induce differentiation of human promyeolytic leukemia cells.  
*Acta Biochim Pol.* 49(2) (2002): S.393-406
- Martineau, A.R., Griffiths, C.J., Wilkinson, R.J.**  
Vitamin D enhances antimicrobial immunity in vivo and in vitro.  
Proceedings of the 13<sup>th</sup> vitamin D workshop, Victoria, BC, Canada, 2006
- Marx, S.J., Bliziotis, M.M., Nanes, M.**  
Analysis of the relation between alopecia and resistance to 1,25-dihydroxyvitamin D.  
*Clin Endocrinol. (Oxf)* 25 (1986): S.373-381
- Mason, J., Mason, A.R., Cork, M.J.**  
Topical preparations for the treatment of psoriasis: a systematic review.  
*Br J Dermatol.* 146 (2002): S.351-364
- Masood, R., Nagpal, S., Zheng, T., Cai, J., Tulpule, A., et al.**  
Kaposi's sarcoma is a therapeutic target for vitamin D<sub>3</sub> receptor agonist.  
*Blood* 96 (2000): S.3188-3194
- Mathieu, C.**  
Novel insights in the immune function of the vitamin D system.  
Proceedings of the 13<sup>th</sup> vitamin D workshop, Victoria, BC, Canada, 2006
- Mathieu, C., Waer, M., Laureys, J., Rutgeerts, O., Bouillon, R.**  
Prevention of type I diabetes in NOD mice by 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>.  
*Diabetologia* 37(6) (1994): S.552-558
- Mathieu, C., Waer, M., Casteels, K., Laureys, J., Bouillon, R.**  
Prevention of type 1 diabetes in NOD mice by nonhypercalcemic doses of a new structural analog of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>, KH 1060.  
*Endocrinology* 136(3) (1995): S.866-872
- Mathieu, C., Casteels, K., Bouillon, R.**  
Vitamin D and diabetes.  
San Diego: Academic Press (1997): S.1183-1196
- Mathieu, C., van Etten, E., Gysemans, C., Decallonne, B., Kato, S., et al.**  
In vitro and in vivo analysis of the immune system of vitamin D receptor-knock out mice.  
*J Bone Miner Res.* 16 (2001): S.2057-2065
- Mathieu, C., Adorini, L.**  
The coming of age of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) analogs as immunomodulatory agents.  
*Trends Mol Med.* 8 (2002): S.174-179
- Mathieu, C., van Etten, E., Decallonne, B., Giuliatti, A., Gysemans, C., et al.**  
Vitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> as modulators in the immune system.  
*J Steroid Biochem Mol Biol.* 89-90 (2004): S.449-452
- Mathieu, C., Gysemans, C., Giuliatti, A., Bouillon, R.**  
Vitamin D and diabetes.  
*Diabetologia* 48 (2005): S.1247-1257



**Mathieu, C., Badenhoop, K.**

Vitamin D and type 1 diabetes mellitus: state of the art.  
Trends Endocrin Metab. 16(6) (2005): S.261-266

**Matsumoto, K., Azuma, Y., Kiyoki, M., Okumura, H., Hashimoto, K., Yoshikawa, K.**

Involvement of endogenously produced 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in the growth and differentiation of human ceratinocytes.  
Biochem Biophys Acta 1092 (1991): S.311-318

**Matthews, D., Narvaez, C.J., Welsh, J.E.**

Impaired adipogenesis and leptin deficiency in VDR knockout mice.  
Proceedings of the 13<sup>th</sup> vitamin D workshop, Victoria, BC, Canada, 2006

**Mattner, F., Smiroldo, S., Galbiati, F., Muller, M., Di Luca, P., et al.**

Inhibition of Th 1 development and treatment of chronic-relapsing experimental allergic encephalomyelitis by a non-hypercalcemic analogue of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>.  
Eur J Immunol. 30 (2000): S.498-508

**Mawer, E.B., Walls, J., Howell, A., Davies, M., Ratcliffe, W.A., Bundred, N.J.**

Serum 1,25-dihydroxyvitamin D may be related inversely to disease activity in breast cancer patients with bone metastases.  
J Clin Endocrinol Metab. 82 (1997): S.118-122

**McCarron, D.A., Morris, C., Cole, C.**

Dietary calcium in human hypertension.  
Science 217 (1982): S.267-269

**McCullough, L.D., Hurn, P.D.**

Estrogen and ischemic neuroprotection: an integrated view.  
Trends Endocrinol Metab. 14 (2003): S.228-235

**McGrath, J.**

Hypothesis: is low prenatal vitamin D a risk-modifying factor for schizophrenia?  
Schizophr Res. 40 (1999): S.173-177

**Meehan, T.F., DeLuca, H.F.**

CD8<sup>+</sup> T cells are not necessary for 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> to suppress experimental autoimmune encephalomyelitis in mice.  
Proc Natl Acad Sci. USA 99 (2002): S.5557-5560

**Meehan, T.F., DeLuca, H.F.**

The vitamin D receptor is necessary for 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> to suppress experimental autoimmune encephalomyelitis in mice.  
Arch Biochem Biophys. 408 (2002): S.200-204

**Mehling, A., Grabbe, S., Voskort, M., Schwarz, T., Luger, T.A., Beissert, S.**

Mycophenolate mofetil impairs the maturation and function of murine dendritic cells.  
J Immunol. 165 (2000): S.2374-2381

**Mehta, R.G., Moriarty, R.M., Mehta, R.R., Penmasta, R., Lazzaro, G., et al.**

Prevention of preneoplastic lesion development by a novel vitamin D analogue, 1-hydroxyvitamin D<sub>5</sub>.  
J Natl Cancer Inst. 89 (1997): S.212-218

**Mehta, R.G., Hawthorne, M.E., Uselding, L., Albinescu, D., Moriarty, R., et al.**

Prevention of N-methyl-N-nitrosurea- induced mammary carcinogenesis in rats by 1-hydroxyvitamin D<sub>5</sub>.  
J Natl Cancer Inst. 92 (2000): S.1836-1840

**Mehta, R.G., Hussain, E.A., Mehta, R.R., Das Gupta, T.K.**

Chemoprevention of mammary carcinogenesis by 1 $\alpha$ -hydroxyvitamin D<sub>5</sub>, a synthetic analog of vitamin D.  
Mutat Res. 523-524 (2003): S.253-264

**Mehta, R.R., Mehta, R.G.**

Vitamin D and cancer.  
J Nutr Biochem. 13 (2002): S.252-264

**Mellibovsky, L., Diez, A., Perez-Vila, E., Serrano, S., Nacher, N., et al.**

Vitamin D treatment in myelodysplastic syndromes.  
Br J Hematol. 100 (1998): S.516-520

**Menendez Iglesias, B., Cerase, J., Ceracchini, C., Levi, G., Aloisi, F.**

Analysis of B7-1 and B7-2 costimulatory ligands in cultured mouse microglia: upregulation by interferon-gamma and lipopolysaccharide and downregulation by interleukin-10, prostaglandin E2 and cyclic AMP-elevating agents.  
J Neuroimmunol. 72 (1997): S.83-93

**Menon, G.K., Grayson, S., Elias, P.M.**

Ionic calcium reservoirs in mammalian epidermis: ultrastructural localisation by ion-capture cytochemistry.  
J Invest Dermatol. 84 (1985): S.508

**Menotti, A., Jacobs, D.R., Blackburn, H., Kromhout, D., Nissinen, A., et al.**

Twenty-five-year prediction of stroke deaths in the seven countries study: the role of blood pressure and its changes.  
Stroke 27 (1996): S.381-387

**Menne, T., Larsen, K.**

Psoriasis treatment with vitamin D derivatives.  
Semin Dermatol. 11 (1992): S.278-283

**Merida, L., Shigetomi, M., Ihara, K., Tsubone, T., Ikeda, K., et al.**

Effects of vitamin D analog, 22-oxa-1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>, on bone reconstruction by vascularized bone allograft.  
Bone 30 (2002): S.422-427

**Merke, J., Hofman, W., Goldschmidt, D., Ritz, E.**

Demonstration of 1,25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> receptors and actions in vascular smooth muscle cells in vitro.  
Calcified Tissue International 41 (1987): S.112-114

**Merlino, L.A., Curtis, J., Mikuls, T.R., Cerhan, J.R., Criswell, L.A., Saag, K.G.**

Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study.  
Arthritis Rheum. 50 (2004): S.72-77

**Mersch, P.P., Middendorp, H.M., Bouhuys, A.L., Beersma, D.G., van der Hoofdam, R.H.**

Seasonal affective disorder and latitude: a review of the literature.  
J Affect Disord. 53 (1999): S.35-48

**Metha, A., Kumaran, T., Marsh, G.**

Treatment of myelodysplastic syndrome with alfacalcidol.  
Lancet 2 (1984): S.761

**Miller, D.H., Hammond, S.R., McLeod, J.G., Purdie, G., Skegg, D.C.**

Multiple sclerosis in Australia and New Zealand: are the determinants genetic or environmental?  
J Neurol Neurosurg Psychiatry 53(10) (1990): S.903-905

**Miller, E.A., Keku, T.O., Satia, J.A., Martin, C.F., Galanko, J.A., Sandler, R.S.**

Calcium, vitamin D, and apoptosis in the rectal epithelium.  
Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 14 (2005): S.525-528

**Miller, G.J.,**

Vitamin D and prostate cancer: biologic interactions and clinical potentials.  
Cancer Metastasis Rev. 17 (1998): S.353-360

- Miller, G.J., Stapleton, G.E., Hedlund, T.E., Moffat, K.A.**  
Vitamin D receptor expression, 24-hydroxylase activity, and inhibition of growth by 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in seven human prostatic carcinoma cell lines.  
*Clin Cancer Res.* 1 (1995): S.997-1003
- Miller, J., Djabali, K., Chen, T., Liu, Y., Ioffreda, M., Lyle, S., et al.**  
Atrichia caused by mutations in the vitamin D receptor gene is a phenocopy of generalized atrichia caused by mutations in the hairless gene.  
*J Invest Dermatol.* 117 (2001): S.612-617
- Mitrovic, B., St. Pierre, B.A., Mackenzie-Graham, A.J., Merrill, J.E.**  
The role of nitric oxide in glial pathology.  
*Ann N Y Acad Sci.* 738 (1994): S.436-446
- Mitschke, T., Diesel, B., Friedrich, M., Meineke, V., Maas, R.M., et al.**  
Analysis of the vitamin D system in basal cell carcinomas (BCCs).  
*Lab Invest.* 84(6) (2004): S.693-702
- Mizwicki, M.T., Bula, C.M., Bishop, J.E., Norman, A.W.**  
On 19-nor-1 $\alpha$ ,25(OH)<sub>2</sub>-vitamin D<sub>2/3</sub> analogs: potent VDR agonism yet weak VDR binding.  
Proceedings of the 13<sup>th</sup> vitamin D workshop, Victoria, BC, Canada, 2006
- Mohr, S.B., Gorham, E.D., Garland, C.F., Grant, W.B., Garland, F.C.**  
Do regional ultraviolet B irradiance, vitamin D, and race influence breast cancer survival?  
Proceedings of the 13<sup>th</sup> vitamin D workshop, Victoria, BC, Canada, 2006
- Molnar, I., Stark, N., Powell, B., Lovato, J., Chen, T.C., et al.**  
Orthomolecular vitamin D<sub>3</sub> in low-risk myelodysplastic syndrome (MDS).  
Proceedings of the 13<sup>th</sup> vitamin D workshop, Victoria, BC, Canada, 2006
- Moreno, J., Krishnan, A.V., Feldman, D.**  
Molecular mechanisms mediating the anti-proliferative effects of vitamin D in prostate cancer.  
*J Ster Biochem Mol Biol.* 97(1-2) (2005): S.31-36
- Morgan, J.W., Sliney, D.J., Morgan, D.M., Maizel, A.L.**  
Differential regulation of gene transcription in subpopulations of human B lymphocytes by vitamin D<sub>3</sub>.  
*Endocrinology* 140 (1999): S.381-391
- Morgan, J.W., Kouttab, N., Ford, D., Maizel, A.L.**  
Vitamin D-mediated gene regulation in phenotypically defined B cell subpopulations.  
*Endocrinology* 141 (2000): S.3225-3234
- Morimoto, S., Kumahara, Y.**  
A patient with psoriasis cured by 1 $\alpha$ -hydroxyvitamin D<sub>3</sub>.  
*Med J Osaka Univ.* 35 (1985): S.51-54
- Morris, D.L., Jourdan, J.L., Finlay, I., Gruenberger, M.P., Pourgholami, M.H.**  
Hepatic intra-arterial injection of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in lipiodol: pilot study in patients with hepatocellular carcinoma.  
*Int J Oncol.* 21 (2002): S.901-906
- Mortensen, P.B., Pedersen, C.B., Westergaard, T., Wohlfahrt, J., Ewald, H., et al.**  
Familial and non-familial risk factors for schizophrenia: a population-based study.  
*Schizophr Res.* 29 (1998): S.13
- Motohashi, Y., Yamada, S., Yanagawa, T., Maruyama, T., Suzuki, R., et al.**  
Vitamin D receptor gene polymorphism affects onset pattern of type 1 diabetes.  
*J Clin Endocrinol Metab.* 88 (2003): S.3137-3140

- Motomura, S., Kanamori, H., Maruta, A., Kodama, F., Ohkubo, T.**  
The effect of 1-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> for prolongation of leukemic transformation-free survival in myelodysplastic syndromes.  
Am J Hematol. 38 (1991): S.67-68
- Mrowietz, U., Graeber, M., Brautigam, M., Thurston, M., Wagenaar, A., et al.**  
The novel ascomycin derivate SDZ ASM 981 is effective for psoriasis when used topically under occlusion.  
Br J Dermatol. 139 (1998): S.992-996
- Muindi, J.R., Nganga, A., Engler, K.L., Coignet, L.J., Johnson, C.S., Trump, D.L.**  
CYP24 splicing variants are associated with different patterns of constitutive and calcitriol-inducible CYP24 activities in human prostate cancer cell lines.  
Proceedings of the 13<sup>th</sup> vitamin D workshop, Victoria, BC, Canada, 2006
- Muir, C., Waterhouse, J., Mack, T., Powell, J., Whelan, S.**  
Cancer incidence in five continents.  
IARC Sci. Publ Nr. 88 Lyon (France): IARC (1987)
- Muller, K., Bendtzen, K.**  
Inhibition of human T lymphocyte proliferation and cytokine production by 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>. Different effects on CD45RA<sup>+</sup> and CD45RO<sup>+</sup> cells.  
Autoimmunity 14 (1992): S.37-43
- Muller, K., Kriegbaum, N.J., Baslund, B., Sorensen, O.H., Thymann, M., Bentzen, K.**  
Vitamin D<sub>3</sub> metabolism in patients with rheumatic diseases: low serum levels of 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> in patients with systemic lupus erythematosus.  
Clin Rheumatol. 14 (1995): S.397-400
- Muller, K., Bendtzen, K.**  
1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> as a natural regulator of human immun functions.  
J Investig Dermatol Symp Proc. 1 (1996): S.68-71
- Müller-Röver, S., Handjiski, B., van der Veen, C., Eichmüller, S., Foitzik, K., et al.**  
A comprehensive guide for the accurate classification of murine hair follicles in distinct hair cycle stages.  
J Invest Dermatol. 117 (2001): S.3-15
- Munker, R., Norman, A., Koeffler, H.P.**  
Vitamin D compounds. Effects of clonal proliferation and differentiation of human myeloid cells.  
J Clin Invest. 78 (1986): S.424-430
- Munoz-Fernandez, M.A., Fresno, M.**  
The role of tumor necrosis factor, interleukin 6, interferon-gamma and inducible nitric oxide synthase in the development and pathology of the nervous system.  
Progr Neurobiol. 56 (1998): S.307-340
- Murillo, G., Peng, X., Benya, R.V., Mehta, R.G.**  
Human colon cancer cells express CYP27B1 and their proliferation is inhibited by 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>.  
Proceedings of the 13<sup>th</sup> vitamin D workshop, Victoria, BC, Canada, 2006
- Musiol, I.M., Feldman, D.**  
1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> induction of nerve growth factor in L929 mouse fibroblasts: effect of vitamin D receptor regulation and potency of vitamin D<sub>3</sub> analogs.  
Endocrinology 138(1) (1997): S.12-18
- Nagpal, S., Lu, J., Boehm, M.F.**  
Vitamin D analogs: mechanism of action and therapeutic applications.  
Curr Med Chem. 8 (2001): S.1661-1679

- Nagpal, S., Na, S., Rathnachalam, R.**  
Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands.  
*Endocr Rev.* 26(5) (2005): S.662-687
- Narula, S.K., Cutler, D., Grint, P.**  
Immunomodulation of Crohn's disease by interleukin-10.  
*Agents Actions Suppl.* 49 (1998): S.57-65
- Narvaez, C.J., Zinser, G., Welsh, J.**  
Functions of  $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in mammary gland: from normal development to breast cancer.  
*Steroids* 66 (2001): S.301-308
- Nashold, F.E., Miller, D.J., Hayes, C.E.**  
1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> treatment decreases macrophage accumulation in the CNS of mice with experimental autoimmune encephalomyelitis.  
*J Neuroimmunol.* 103 (2000): S.171-179
- Nashold, F.E., Hoag, K.A., Goverman, J., Hayes, C.E.**  
Rag-1-dependent cells are necessary for 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> prevention of experimental autoimmune encephalomyelitis.  
*J Neuroimmunol.* 119 (2001): S.16-29
- Nataf, S., Garcion, E., Darcy, F., Chabannes, D., Muller, J.Y., Brachet, P.**  
1,25 Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> exerts regional effects in the central nervous system during experimental allergic encephalomyelitis.  
*J Neuro Exper Neurol.* 55 (1996): S.904-914
- Naveilhan, P., Neveu, I., Baudet, C., Ohyama, K.Y., Brachet, P., Wion, D.**  
Expression of 25(OH) vitamin D<sub>3</sub> 24-hydroxylase gene in glial cells.  
*NeuroReport* 5 (1993): S.255-257
- Naveilhan, P., Berger, F., Haddad, K., Barbot, N., Benabid, H.L., et al.**  
Induction of glioma cell death by 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D<sub>3</sub>: towards an endocrine therapy for brain tumors?  
*J Neurosci Res.* 37 (1994): S.271-277
- Naveilhan, P., Neveu, I., Wion, D., Brachet, P.**  
1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>, an inducer of glial cell line-derived neurotrophic factor.  
*NeuroReport* 7 (1996): S.2171-2175
- Naveilhan, P., Neveu, I., Baudet, C., Funakoshi, H., Wion, D., et al.**  
1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> regulates the expression of the low-affinity neurotrophin receptor.  
*Mol Brain Res.* 41 (1996): S.259-268
- Nejentsev, S., Cooper, J.D., Godfrey, L., Howson, J.M.M., Rance, H., et al.**  
Analysis of the vitamin D receptor gene sequence variants in type 1 diabetes.  
*Diabetes* 53 (2004): S.2709-2712
- Neveu, I., Naveilhan, P., Jehan, F., Baudet, C., Wion, D., et al.**  
1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> regulates the synthesis of nerve growth factor in primary cultures of glial cells.  
*Brain Res Mol Brain Res.* 24 (1994): S.70-76
- Neveu, I., Naveilhan, P., Baudet, C., Brachet, P., Metsis, M.**  
1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> regulates NT-3, NT-4, but not BDNF mRNA in astrocytes.  
*NeuroReport* 6 (1994): S.124-126
- Neveu, I., Naveilhan, P., Mena, C., Wion, D., Brachet, P., Garabedian, M.**  
Synthesis of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> by rat brain macrophages in vitro.  
*J Neurosci Res.* 38 (1994): S.214-220

**Ng, D.C., Shafae, S., Lee, D., Bikle, D.D.**

Requirement of an AP-1 site in the calcium response region of the involucrin promoter.  
J Biol Chem. 275 (2000): S.24080

**Nibbelink, K., Hershey, S., Simpson, R., Green, J., Westfall, M.**

Effects of vitamin D, and localization of the vitamin D receptor, in the cardiac myocyte.  
Proceedings of the 13<sup>th</sup> vitamin D workshop, Victoria, BC, Canada, 2006

**Niessner, M., Volk, B.A.**

Altered Th1/Th2 cytokine profiles in the intestinal mucosa of patients with inflammatory bowel disease as assessed by quantitative reversed transcribed polymerase chain reaction (RT-PCR).  
Clin Exp Immunol. 101 (1995): S.428-435

**Nieves, J., Cosman, F., Herbert, J., Shen, V., Lindsay, R.**

High prevalence of vitamin D deficiency and reduced bone mass in multiple sclerosis.  
Neurology 44 (1994): S.1687-1692

**Niitsu, N., Umeda, M., Honma, Y.**

Myeloid and monocytoid leukemia cells have different sensitivity to differentiation-inducing activity of deoxyadenosine analogs.  
Leuk Res. 24 (2000): S.1-9

**Nishii, Y., Okano, T.**

History of the development of new vitamin D analogs: studies on 22-oxa-calcitriol (OCT) and 2 $\beta$ -(3-hydroxypropoxy)calcitriol (ED-71).  
Steroids 66 (2001): S.137-146

**Nolan, E., Donepudi, M., Van Weelden K., Flanagan, L., Welsh, J.**

Dissociation of vitamin D<sub>3</sub> and anti-estrogen mediated growth regulation in MCF-7 breast cancer cells.  
Mol Cell Biochem. 188 (1998): S.13-20

**Norman, A.W., Frankel, J.B., Heldt, A.M., Grodsky, G.M.**

Vitamin D deficiency inhibits pancreatic secretions of insulin.  
Science 209 (1980): S.823-825

**Norman, A.W., Song, X., Zanello, L., Bula, C., Okamura, W.H.**

Rapid and genomic biological responses are mediated by different shapes of the agonist steroid hormone 1 $\alpha$ ,25(OH)<sub>2</sub>vitamin D<sub>3</sub>.  
Steroids 64(1-2) (1999): S.120-128

**Norman, A.W., Manchand, P.S., Uskokovic, M.R., Okamura, W.H., Takeuchi, J.A., et al.**

Characterization of a novel analogue of 1 $\alpha$ ,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> with two side chains: interaction with its nuclear receptor and cellular actions.  
J Med Chem. 43 (2000): S.2719-2730

**Norman, A.W., Ishizuka, S., Okamura, W.H.**

Ligands for the vitamin D endocrine system: different shapes function as agonists and antagonists for genomic and rapid response receptors or as a ligand for the plasma vitamin D binding protein.  
J Steroid Biochem Mol Biol. 76 (2001): S.49-59

**Ntais, C., Polycarpou, A., Ionnidis, P.A.**

Vitamin D receptor gene polymorphisms and risk of prostate cancer.  
Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 12 (2003): S.1395-1402

**Nyomba, B.L., Auwerx, J., Bormans, V., Peeters, T.L., Pelemans, W., et al.**

Pancreatic secretion in man with subclinical vitamin D deficiency.  
Diabetologia 29 (1986): S.34-38

- Obradovic, D., Gronemeyer, H., Lutz, B., Rein, T.**  
Cross-talk of vitamin D and glucocorticoids in hippocampal cells.  
*J Neurochem.* 96 (2006): S.500-509
- O'Connell, T.D., Weishaar, R.E., Simpson, R.U.**  
Regulation of myosin isoenzyme expression by vitamin D<sub>3</sub> deficiency and 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in the rat heart.  
*Endocrinology* 134 (1994): S.899-905
- Oda, Y., Tu, C.L., Pillai, S., Bikle, D.D.**  
The calcium sensing receptor and its alternatively spliced form in keratinocyte differentiation.  
*J Biol Chem.* 273 (1998): S.23344
- Oda, Y., Hawker, N.P., Ishikawa, M.H., Yun, Q.C., Bikle, D.D.**  
Differentiation role of two coactivators, DRIP205 and SRC3, in keratinocyte proliferation and differentiation.  
Proceedings of the 13<sup>th</sup> vitamin D workshop, Victoria, BC, Canada, 2006
- O'Herrin, J.K., Hullett, D.A., Heisey, D.M., Sollinger, H.W., Becker, B.N.**  
A retrospective evaluation of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> and its potential effects on renal allograft function.  
*Am J Nephrol.* 22 (2002): S.515-520
- Ohlsson, B., Albrechtsson, E., Axelson, J.**  
Vitamins A and D, but not E and K decreased the cell number in human pancreatic cancer cell lines.  
*Scand J Gastroenterol.* 39(9) (2004): S.882-885
- Oishi, Y., Fu, Z.W., Ohnuki, Y., Kato, H., Noguchi, T.**  
Molecular basis of the alteration in skin collagen metabolism in response to in vivo dexamethasone treatment: effects on the synthesis of collagen type I and III, collagenase, and tissue inhibitors of metalloproteinases.  
*Br J Dermatol.* 147 (2002): S.859-868
- Okasaki, T., Bell, R.M., Hannun, Y.A.**  
Sphingomyelin turnover induced by vitamin D<sub>3</sub> in HI-60 cells. Role in cell differentiation.  
*J Biol Chem.* 264 (1989): S.19076-19080
- O'Kelly, J., Hisatake, J., Hisatake, Y., Bishop, J., Norman, A., Koeffler, H.P.**  
Normal myelopoiesis but abnormal T lymphocyte responses in vitamin D receptor knockout mice.  
*J Clin Invest.* 109 (2002): S.1091-1099
- O'Kelly, J., Koeffler, H.P.**  
Vitamin D analogs and breast cancer.  
*Recent Results Cancer Res.* 164 (2003): S.333-348
- O'Kelly, J., Morosetti, R., Koeffler, H.P.**  
Vitamin D and hematological malignancy. Chapter 96.  
In: Feldman, Pike and Glorieux, editors, *Vitamin D* (2<sup>nd</sup> edition), Elsevier Inc. (2005)
- O'Loan, J., Burne, T., McGrath, J.J., Eyles, D.**  
The effects of variable levels of maternal vitamin D on brain development and adult behaviour.  
Proceedings of the 13<sup>th</sup> vitamin D workshop, Victoria, BC, Canada, 2006
- Ongenaes, K., Van Geel, N., Naeyaert, J.M.**  
Evidence for an autoimmune pathogenesis of vitiligo.  
*Pigment Cell Res.* 16 (2003): S.90-100

- Ordóñez-Morán, P., Pálmer, H.G., González-Sancho, J.M., Larriba, M.J., Berciano, M.T., et al.**  
CRM1 regulates  $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>-induced  $\beta$ -catenin molecular export and E-cadherin induction in colon cancer cells.  
Proceedings of the 13<sup>th</sup> vitamin D workshop, Victoria, BC, Canada, 2006
- O'Regan, S., Chesney, R.W., Hamstra, A., Eisman, J.A., O'Gorman, A.M., DeLuca, H.F.**  
Reduced serum  $1,25(\text{OH})_2$  vitamin D<sub>3</sub> levels in prednisone-treated adolescents with systemic lupus erythematosus.  
Acta Paediatr Scand. 68 (1979): S.109-111
- Ortlepp, J.R., Lauscher, J., Hoffmann, R., Hanrath, P., Joost, H.G.**  
The vitamin D receptor gene variant is associated with the prevalence of type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease.  
Diabetic Medicine 18 (2001): S.842-845
- Orwoll, E., Riddle, M., Prince, M.**  
Effects of vitamin D on insulin and glucagon secretion in non-insulin-dependent diabetes mellitus.  
Am J Clin Nutr. 59 (1994): S.1083-1087
- Overbergh, L., Decallonne, B., Waer, M., Rutgeerts, O., Valckx, D., et al.**  
 $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> induces an autoantigen-specific T-helper 1/T-helper 2 immune shift in NOD mice immunized with GAD65 (S.524-543).  
Diabetes 49 (2000): S.1301-1307
- Overbergh, L., Decallonne, B., Valckx, D., Verstuyf, A., Depovere, J., et al.**  
Identification and immune regulation of 25-hydroxyvitamin D-1- $\alpha$ -hydroxylase in murine macrophages.  
Clin Exp Immunol. 120 (2000): S.139-146
- Overbergh, L., Stoffels, K., Valckx, D., Giuliatti, A., Boullion, R., Mathieu, C.**  
Regulation of 25-hydroxyvitamin-D-1 $\alpha$ -hydroxylase by IFN $\gamma$  in human monocytic THP1 cells.  
J Ster Biochem Mol Biol. 89-90 (2004): S.453-455
- Overbergh, L., Stoffels, K., Giuliatti, A., Boullion, R., Mathieu, C.**  
Immune regulation of 25-hydroxyvitamin D-1 $\alpha$ -hydroxylase in human monocytes/macrophages.  
Proceedings of the 13<sup>th</sup> vitamin D workshop, Victoria, BC, Canada, 2006
- Pai, S.Y., Truitt, M.L., Ho, I.C.**  
GATA-3 deficiency abrogates the development and maintenance of T helper type 2 cells.  
Proc Natl Acad Sci. USA 101 (2004): S.1993-1998
- Pakkala, I., Taskinen, E., Pakkala, S., Raisanen-Sokolowski, A.**  
MC 1288, a vitamin D analog, prevents acute graft-versus-host disease in rat bone marrow transplantation.  
Bone Marrow Transplant. 27 (2001): S.863-867
- Palmer, H.G., Gonzalez-Sancho, J., Espada, J., Berciano, M.T., Puig, I., et al.**  
Vitamin D<sub>3</sub> promotes the differentiation of colon carcinoma cells by the induction of E-cadherin and the inhibition of  $\beta$ -catenin signaling.  
J Cell Biol. 154 (2001): S.369-387
- Palmer, H.G., Sanchez-Carbayo, M., Ordonez-Moran, P., Larriba, M.J., Cordon-Cardo, C., Munoz, A.**  
Genetic signatures of differentiation induced by  $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in human colon cancer cells.  
Cancer Res. 63 (2003): S.7799-7806



- Pan, Q., Simpson, R.U.**  
Antisense knockout of HOXB4 blocks 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> inhibition of c-myc expression.  
J Endocrinol. 169 (2001): S.153-159
- Panda, D.K., Miao, D., Tremblay, M.L., Sirois, J., Farookhi, R., et al.**  
Targeted ablation of the 25-hydroxyvitamin D 1alpha-hydroxylase enzyme: evidence for skeletal, reproductive, and immune dysfunction.  
Proc Natl Acad Sci. USA 98 (2001): S.7498-7503
- Pani, M.A., Knapp, M., Donner, H., Braun, J., Baur, M.P., et al.**  
Vitamin D receptor allele combinations influence genetic susceptibility to type 1 diabetes in Germans.  
Diabetes 49 (2000): S.504-507
- Papp, K.A., Guenther, L., Boyden, B., Larsen, F.G., Harvima, R.J., et al.**  
Early onset of action and efficacy of a combination of calcipotriene and betamethasone dipropionate in the treatment of psoriasis.  
J Am Acad Dermatol. 48 (2003): S.48-58
- Park, K.S., Woo, M., Nam, J.H., Kim, J.C.**  
Start codon polymorphisms in the vitamin D receptor and colorectal cancer risk.  
Cancer Lett. (2005) in press.
- Park, S.B., Suh, D.H., Youn, J.I.**  
A pilot study to assess the safety and efficacy of topical calcipotriol treatment in childhood psoriasis.  
Pediatr Dermatol. 16 (1999): S.321-325
- Parkinson, J.F., Mitrovic, B., Merrill, J.E.**  
The role of nitric oxide in multiple sclerosis.  
J Mol Med. 75 (1997): S.174-186
- Parsad, D., Saini, R., Verma, N.**  
Combination of PUVAol and topical calcipotriol in vitiligo.  
Dermatology 197 (1998): S.167-170
- Parsad, D., Saini, R., Nagpal, R.**  
Calcipotriol in vitiligo: a preliminary study.  
Pediatr Dermatol. 16 (1999): S.317-320
- Pascual, M., Theruvath, T., Kawai, T., Tolkoff-Rubin, N., Cosimi, A.B.**  
Strategies to improve long-term outcomes after renal transplantation.  
N Engl J Med. 346 (2002): S.580-590
- Patel, S., Farragher, T., Berry, J., Bunn, D., Silman, A., Symmons, D.**  
Relationship between serum vitamin D metabolite levels and disease activity in early inflammatory polyarthritis.  
Proceedings of the 13<sup>th</sup> vitamin D workshop, Victoria, BC, Canada, 2006
- Pedulla, M., Desiderio, V., Graziano, A., d'Aquino, R., Puca, A., Papaccio, G.**  
Effects of a vitamin D analog on diabetes in the bio breeding (BB) rat.  
J Cell Biochem. (Sept. 2006), Epub ahead of print.
- Peehl, D.M., Skowronski, R.J., Leung, G.K., Wong, S.T., Stamey, T.A., Feldman, D.**  
Antiproliferative effects of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> on primary cultures of human prostatic cells.  
Cancer Res. 54 (1994): S.805-810
- Peehl, D.M., Seto, E., Hsu, J.Y., Feldman, D.**  
Preclinical activity of ketoconazole in combination with calcitriol or the vitamin D analog EB 1089 on prostate cancer cells.  
J Urol. 168 (2002): S.1583-1588

**Peng, X., Mehta, R.R., Mehta, R.G.**

Prohibitin is involved in the antiproliferative action of vitamin D in breast cancer cells.  
Proceedings of the 13<sup>th</sup> vitamin D workshop, Victoria, BC, Canada, 2006

**Penna, G., Adorini, L.**

1 $\alpha$ ,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> inhibits differentiation, maturation, activation and survival of dendritic cells leading to impaired alloreactive T cell activation.  
J Immunol. 164 (2000): S.2405-2411

**Penna, G., Vulcano, M., Roncari, A., Facchetti, F., Sozzani, S., Adorini, L.**

Differential chemokine production by myeloid and plasmacytoid dendritic cells.  
J Immunol. 169 (2002): S.6673-6676

**Perez-Maceda, B., Lopez-Bote, J., Bernabeu, C.**

Antibodies to dietary antigens in rheumatoid arthritis– possible molecular mimicry mechanism.  
Clin Chim Acta 16 (1991): S.153-165

**Piemonti, L., Monti, P., Sironi, M., Fraticelli, P., Leone, B.E., et al.**

Vitamin D<sub>3</sub> affects differentiation, maturation, and function of human monocyte-derived dendritic cells.  
J Immunol. 164 (2000): S.4443-4451

**Pillai, S., Bikle, D.D., Elias, P.M.**

1,25-Dihydroxyvitamin D production and receptor binding in human keratinocytes varies with differentiation.  
J Biol Chem. 263 (1988): S.5390-5395

**Pillai, S., Bikle, D.D., Mancianti, M.L., Cline, P., Hincenbergs, M.**

Calcium regulation of growth and differentiation of normal human keratinocytes: modulation of differentiation competence by stages of growth and extracellular calcium.  
J. Cell Physiol. 143 (1990): S.294

**Pillai, S., Bikle, D.D., Su, M.J., Ratnam, A., Abe, J.**

1,25 - Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> upregulates the phosphatidylinositol signaling pathway in human ceratinocytes by increasing phospholipase C levels.  
J Clin Invest. 96 (1995): S.602

**Pinette, K.V., Yee, Y.K., Amegadzie, B.Y., Nagpal, S.**

Vitamin D receptor as a drug discovery target.  
Mini Rev Med Chem. 3 (2003): S.193-204

**Piraccini, B.M., Vincenci, C., Lorenzi, S., Jorizzo, M., Tosti, A., et al.**

Oral calcitriol in the treatment of scleroderma „en coup de sabre“.  
J Dermatol Treat. 11 (2000): S.207-208

**Pittas, A.G., Dawson-Hughes, B., Li, T., Van Dam, R.M., Willett, W.C., et al.**

Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women.  
Diabetes Care 29(3) (2006): S. 650-656

**Polar, M.K., Gennings, C., Park, M., Gupta, M.S., Gewirtz, D.A.**

Effect of the vitamin D<sub>3</sub> analog ILX 23-7553 on apoptosis and sensitivity to fractionated radiation in breast tumor cells and normal human fibroblasts.  
Cancer Chemother Pharmacol. 51 (2003): S.415-421

**Polek, T.C., Murthy, S., Blutt, S.E., Boehm, M.F., Zou, A., et al.**

Novel nonsecosteroidal vitamin D receptor modulator inhibits the growth of LNCaP xenograft tumors in athymic mice without increased serum calcium.  
Prostate 49 (2001): S.224-233

**Porojnicu, A.C., Robsahm, T.E., Moan, J.**

Season of diagnosis is a strong prognostic factor in cancer. A possible role of sun-induced vitamin D.

Proceedings of the 13<sup>th</sup> vitamin D workshop, Victoria, BC, Canada, 2006

**Posner, G.H., Suh, B.-C., Sinishtaj, S., Peterson, K.S.**

Novel hybrid analogs of calcitriol with unconventional 1-substitutes and potentiating side-chains.

Proceedings of the 13<sup>th</sup> vitamin D workshop, Victoria, BC, Canada, 2006

**Potter, G.B., Beaudoin, D.M. 3<sup>rd</sup>, DeRenzo, C.L., Zarach, J.M., Chen, S.H., Thompson, C.C.**

The hairless gene mutated in congenital hair loss disorders encodes a novel nuclear receptor corepressor.

Genes Dev. 15 (2001): S.2687-2701

**Pourgholami, M.H., Akhter, J., Ku, Y., Morris, D.L.**

In vitro and in vivo inhibition of liver cancer cells by 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>.

Cancer Lett. 151 (2000): S.97-102

**Pourgholami, M.H., Morris, D.L.**

1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in lipiodol for the treatment of hepatocellular carcinoma: cellular, animal and clinical studies.

J Steroid Biochem Mol Biol. 89-90(1-5) (2004): S.513-518

**Pritchard, R.S., Baron, J.A., Gerhardsson de Verdier, M.**

Dietary calcium, vitamin D, and the risk of colorectal cancer in Stockholm, Sweden.

Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 5(11) (1996): S.897-900

**Provvedini, D.M., Tsoukas, C.D., Deftos, L.J., Manolagas, S.C.**

1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> receptors in human leukocytes.

Science 221 (1983): S.1181-1183

**Prüfer, K., Veenstra, T.D., Jirikowski, G.F., Kumar, R.**

Distribution of 1,25-D receptor immunoreactivity in the rat brain and the spinal cord.

J Chem Neuroanat. 16(2) (1999): S.135-145

**Prystowsky, J.H., Muzio P.J., Severan, S., Clemens, T.L.**

Effect of UVB phototherapie and oral calcitriol (1,25 dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>) on vitamin D photosynthesis in patients with psoriasis.

J Am Acad Dermatol. 35 (1996): S.695-695

**Puchacz, E., Stumpf, W.E., Stachowiak, E.K., Stachowiak, M.K.**

Vitamin D increases expression of the tyrosine hydroxylase gene in adrenal medullary cells.

Mol Brain Res. 36 (1996): S.193-196

**Rabinovitch, A., Suarez-Pinzon, W.L., Sooy, K., Strynadka, K., Christakos, S.**

Expression of calbindin-D(28k) in a pancreatic islet beta-cell line protects against cytokine-induced apoptosis and necrosis.

Endocrinology 142 (2001): S.3649-3655

**Racke, M., Dhib-Jalbut, S., Cannella, B., Alert, P., Raine, C., McFarlin, D.**

Prevention and treatment of chronic relapsing experimental allergic encephalomyelitis by transforming growth factor- $\beta$ 1.

J Immunol. 146 (1991): S.3012-3019

**Racke, M., Bonomo, A., Scott, D.E., Cannella, B., Levine, A., et al.**

Cytokine-induced immune deviation as a therapy for inflammatory autoimmune disease.

J Exp Med. 180 (1994): S.1961-1966

**Rahman, A., Hershey, S., Simpson, R.**

Heart extracellular matrix gene expression profile in vitamin D receptor knockout mice. Proceedings of the 13<sup>th</sup> vitamin D workshop, Victoria, BC, Canada, 2006

**Raisanen-Sokolowski, A.K., Pakkala, I.S., Samila, S.P., Binderup, L., Hayry, P.J., Pakkala, S.T.**

A vitamin D analog, MC1288, inhibits adventitial inflammation and suppresses intimal lesions in rat aortic allografts.

Transplantation 63(7) (1997): S.936-941

**Rambeck, W.A., Weiser, H., Meier, W., Labler, L., Zucker, H.**

Biological activity of the three mono- $\beta$ -D-glucopyranosides of 1,25-dihydroxycholecalciferol.

Int J Vit Nutr Res. 55 (1985): S.263-267

**Rambeck, W.A., Weiser, H., Zucker, H.**

Biological activity of fluorine-substituted 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in rats, in chicken, and in Japanese quails.

Ann Nutr Metab. 30 (1986): S.9-14

**Ramsay, C.A., Berth-Jones, J., Brundin, G., Cunliffe, W.J., Duberet, L., et al.**

Long-term use of topical calcipotriol in chronic plaque psoriasis.

Dermatology 189 (1994): S.260-264

**Rao, D.S., Campbell, M.J., Koeffler, H.P., Ishizuka, S., Uskokovic, M.R., et al.**

Metabolism of 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in human promyelocytic leukemia (HL-60) cells: in vitro biological activities of the natural metabolites of 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> produced in HL-60 cells.

Steroids 66 (2001): S.423-431

**Rassnick, K.M., Balkman, C.E., Johnson, C.S., Muindi, J.R., Yu, W.D., et al.**

In vitro and in vivo studies to evaluate the combined effects of calcitriol and cisplatin in dogs with spontaneously-occurring tumors.

Proceedings of the 13<sup>th</sup> vitamin D workshop, Victoria, BC, Canada, 2006

**Ratnam, A.V., Bikle, D.D., Su, M.J., Pillai, S.**

Squamous carcinoma cell lines fail to respond to 1,25-dihydroxyvitamin D despite normal levels of the vitamin D receptor.

J Invest Dermatol. 106(3) (1996): S.522-525

**Ratnam, A.V., Bikle, D.D. Cho, J.K.**

2:1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> enhances the calcium response of keratinocytes.

J Cell Physiol. 178 (1999): S.188

**Rau, S.W., Dubal, D.B., Bottner, M., Gerhold, L.M., Wise, P.M.**

Estradiol attenuates programmed cell death after stroke-like injury.

J Neurosci. 23 (2003): S.11420-11426

**Ravid, Rubinstein, E., Gamady, A., Rotem, C., Liberman, U.A., Koren, R.**

Vitamin D inhibits the activation of stress-activated protein kinases by physiological and environmental stresses in keratinocytes.

J Endocrinol. 173(3) (2002): S.525-532

**Redaelli, C.A., Wagner, M., Tian, Y.H., Mazzucchelli, L., Stahel, P.F., et al.**

1 $\alpha$ ,25-Dihydroxycholecalciferol reduces rejection and improves survival in rat liver allografts.

Hepatology 34(5) (2001): S.926-934

**Redaelli, C.A., Wagner, M., Gunter-Duwe, D., Tian, Y.H., Stahel, P.F., et al.**

1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> shows strong and additive immunomodulatory effects with cyclosporine A in rat renal allotransplants.

Kidney Int. 61(1) (2002): S.288-296

- Reddy, D., Pollock, A.S., Clark, S.A., Sooy, K., Vasavada, R.C., et al.**  
Transfection and overexpression of the calcium binding protein calbindin-D28K results in a stimulatory effect on insulin synthesis in a rat  $\beta$  cell line (RIN 1046-38).  
Proc Natl Acad Sci. USA 94 (1997): S.1961-1966
- Reichrath, J., Schilli, M., Kerber, A., Bahmer, F.A., Czarnetzki, B.M., Paus, R.**  
Hair follicle expression of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> receptors during the murine hair cycle.  
Br J Dermatol. 131 (1994): S. 477-482
- Reichrath, J., Müller, S.M., Kerber, A., Baum, H.-P., Bahmer, F.A.**  
Biologic effects of topical calcipotriol (MC 903) treatment in psoriatic skin.  
J Am Acad Dermatol. 36 (1997): S.19-28
- Reichrath, J., Perez, A., Müller, S.M., Chen, T.C., Kerber, A., et al.**  
Topical calcitriol (1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>) treatment of psoriasis: an immunohistological evaluation.  
Acta Derm Venerol. (Stockholm) 77 (1997): S.268-272
- Rescigno, M., Piguët, V., Valzasina, B., Lens, S., Zubler, R., French, L., et al.**  
Fas engagement induces the maturation of dendritic cells (DC's), the release of interleukin (IL)-1 $\beta$ , and the production of interferon gamma in the absence of IL-12 during DC-T cell cognate interaction: a new role for Fas ligand in inflammatory responses.  
J Exp Med. 192 (2000): S.1661-1668
- Resnik, L.**  
The cellular ionic basis of hypertension and allied clinical conditions.  
Progr Cardiovasc Dis. 42 (1999): S.1-22
- Resnick, L., Laragh, J.**  
Short-term effects of 1,25 dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> on blood pressure in essential hypertension.  
Kidney international 26 (1984): S.206
- Riachy, R., Vandewalle, B., Belaïch, S., Kerr-Conte, J., Gmyr, V., et al.**  
Beneficial effect of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> on cytokine-treated human pancreatic islets.  
J Endocrinol. 169 (2001): S.161-168
- Riachy, R., Vandewalle, B., Kerr-Conte, J., Moermann, E., Sacchetti, P., et al.**  
1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> protects RINm5F and human islet cells against cytokine-induced apoptosis: implication of the antiapoptotic protein A20.  
Endocrinology 143 (2002): S.4809-4819
- Riaz, S., Malcangio, M., Miller, M., Tomlinson, D.R.**  
A vitamin D<sub>3</sub> derivative (CB 1093) induces nerve growth factor and prevents neurotrophic deficits in streptozotocin-diabetic rats.  
Diabetologia 42 (1999): S.1308-1313
- Rice, R.H., Green, H.**  
Presence in human epidermal cells of a soluble protein precursor of the cross-linked envelope: activation of the cross-linking by calcium ions.  
Cell 18 (1979): S.681
- Robbins, E., Dobrzanski, P., Haun, F., Aimone, L., Binderup, L., et al.**  
Efficacy of orally administered CB 1093, an NGF-inducing vitamin D receptor ligand, in the fimbria fornix lesion model.  
Soc Neurosci Abstr. 23 (1997): S.881

- Rochel, N., Wurtz, J.M., Mitschler, A., Klaholz, B., Moras, D.**  
The crystal structure of the nuclear receptor for vitamin D bound to its natural ligand.  
*Mol Cell.* 5 (2000): S.173-179
- Rochel, N., Hourai, S., Rodrigues, L.C., Ciesielski, F., Fujishima, T., et al.**  
Protein-ligand interaction in vitamin D nuclear receptor.  
Proceedings of the 13<sup>th</sup> vitamin D workshop, Victoria, BC, Canada, 2006
- Romano, M.A., Pera, P., Engler, K.L., Muindi, J.R., Chanan-Khan, A., et al.**  
Calcitriol and paricalcitol induce growth inhibitory effects in multiple myeloma in in vitro systems.  
Proceedings of the 13<sup>th</sup> vitamin D workshop, Victoria, BC, Canada, 2006
- Rosenbloom, A.L., Joe, J.R., Young, R.S., Winter, W.E.**  
Emerging epidemic of type 2 diabetes in youth.  
*Diabetes care* 22(2) (1999): S.345-354
- Rostand, S.G.**  
Ultraviolet light may contribute to geographic and racial blood pressure differences.  
*Hypertension* 30 (1997): S.150-156
- Rotkiewicz, P., Sicinska, W., Kolinski, A., DeLuca, H.F.**  
Model of three-dimensional structure of vitamin D receptor and its binding mechanism with 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>.  
*Proteins* 44(3) (2001): S.188-199
- Rots, N.Y., Liu, M., Anderson, E.C., Freedman, L.P.**  
A differential screen for ligand-regulated genes: identification of HoxA10 as a target of vitamin D<sub>3</sub> induction in myeloid leukemic cells.  
*Mol Cell Biol.* 18 (1998): S.1911-1918
- Rozen, F., Yang, X.F., Huynh, H., Pollak, M.**  
Antiproliferative action of vitamin D-related compounds and insulin-like growth factor binding protein 5 accumulation.  
*J Natl Cancer Inst.* 89 (1997): S.652-656
- Rupprecht, R., Holsboer, F.**  
Neuroactive steroids: mechanisms of action and neuropsychopharmacological perspectives.  
*Trends Neurosci.* 22 (1999). S.410-416
- Sahin, M.O., Canda, A.E., Yorukoglu, K., Mungan, M.U., Sade, M., Kirkali, Z.**  
1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> receptor expression in superficial transitional cell carcinoma of the bladder: a possible prognostic factor?  
*Eur Urol.* 47(1) (2005): S.52-57
- Sahpazidou, D., Stravoravdi, P., Toliou, T., Geromichalos, G., Zafiriou, G., et al.**  
Significant experimental decrease of the hepatocellular carcinoma incidence in C3H/Sy mice after long-term administration of EB1089, a vitamin D analogue.  
*Oncol Res.* 13(5) (2003): S.261-268
- Sakai, Y., Kishimoto, J., Demay, M.B.**  
Metabolic and cellular analysis of alopecia in vitamin D receptor knockout mice.  
*J Clin Invest.* 107 (2001): S.961-966
- Salazar-Martinez, E., Lazcano-Ponce, E.C., Gonzalez Lira-Lira, G., Escudero-De los Rios, P., Hernandez-Avila, M.**  
Nutritional determinants of epithelial ovarian cancer risk: a case-control study in Mexico.  
*Oncology* 63 (2002): S.151-157

**Sallusto, F., Lanzaveccia, A., Mackay, C.R.**

Chemokines and chemokine receptors in T-cell priming and Th1/Th2-mediated responses.

Immunology Today 19 (1998): S.568-574

**Salomon, B., Lenschow, D.J., Rhee, L., Ashourian, N., Singh, B., et al.**

B7/CD28 costimulation is essential for the homeostasis of the CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> immunoregulatory T cells that control autoimmune diabetes.

Immunity 12 (2000): S.431-440

**Sambrook, P.**

Alfacalcidol and calcitriol in the prevention of bone loss after organ transplantation.

Calcif Tissue Int. 65 (1999): S.341-343

**Sambrook, P., Henderson, N.K., Keogh, A., MacDonald, P., Glanville, A., et al.**

Effect of calcitriol on bone loss after cardiac or lung transplantation.

J Bone Miner Res. 15 (2000): S.1818

**Sanchez, B., Lopez-Martin, E., Segura, C., Labandeira-Garcia, J.L., Perez-Fernandez, R.**

1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> increases striatal GDNF mRNA and protein expression in adult rats.

Brain Res Mol Brain Res. 108 (2002): S 143-146

**San-Pedro, L.I., Bilbao, J.R., de Nanclares, G.P., Vitoria, J.C., Martul, P., Castaño, L.**

Heterogeneity of vitamin D receptor gene association with celiac disease and type 1 diabetes mellitus.

Autoimmunity 38(6) (2005): S.439-444

**Santini, V., Ferrini, P.R.**

Differentiation therapy of myelodysplastic syndromes: fact or fiction?

Br J Hematol. 102 (1998): S.1124-1138

**Saporito, M.S., Wilcox, H.M., Harptence, K.C., Lewis, M.E., Vaught, J.L., Carswell, S.**

Pharmacological induction of nerve growth factor mRNA in adult brain.

Expl Neurol. 123 (1993): S.295-232

**Saporito, M.S., Brown, E., Hartpence, K.C., Wilcox, H.M., Vaught, J.L., Carswell, S.**

Chronic 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>-mediated induction of nerve growth factor mRNA and protein in L929 fibroblasts and in adult rat brain.

Brain Res. 663 (1994): S.189-196

**Sato, Y., Kikuyama, M., Oizumi, K.**

High prevalence of vitamin D deficiency and reduced bone mass in Parkinson's disease.

Neurology 49 (1997): S.1273-1278

**Saunders, D.E., Christensen, C., Wappler, N.L., Schultz, J.F., Lawrence, W.D., et al.**

Inhibition of c-myc in breast and ovarian carcinoma cells by 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>, retinoic acid and dexamethasone.

Anticancer Drugs 4 (1993): S.201-208

**Sawada, H., Kawamura, T., Shimohama, S., Akaiki, A., Kimura, J.**

Methylphenylpyridium ion (MMP<sup>+</sup>) enhances glutamate-induced cytotoxicity against dopaminergic neurons in cultured rat mesencephalon.

J Neurosci Res. 43 (1996): S.55-62

**Sawada, H., Kawamura, T., Shimohama, S., Akaiki, A., Kimura, J.**

Different mechanisms of glutamate-induced neuronal death between dopaminergic and non-dopaminergic neurons in rat mesencephalic culture.

J Neurosci Res. 43 (1996): S.503-510

- Sawada, H., Shimohama, S., Kawamura, T., Akaiki, A., Kitamura, Y., et al.**  
Mechanisms of resistance to NO-induced neurotoxicity in cultured rat dopaminergic neurons.  
*J Neurosci Res.* 46 (1996): S.509-518
- Scaglione-Sewell, B.A., Bissonnette, M., Skarosi, S., Abraham, C., Brasitus, T.A.**  
A vitamin D<sub>3</sub> analog induces a G1-phase arrest in CaCo-2 cells by inhibiting cdk2 and cdk6: roles of cyclin E, p21Waf1, and p27Kip1.  
*Endocrinology* 141 (11) (2000): S.3931-3939
- Scharla, S.H.**  
Prevalence of subclinical vitamin D deficiency in different European countries.  
*Osteoporos Int.* 8(Supp. 2) (1998): S.7-12
- Schepens, W., Minne, G., Van Haver, D., Bouillon, R., Verstuyf, A., De Clercq, P.J.**  
Creative synthesis of novel vitamin D analogs for health and disease.  
Proceedings of the 13<sup>th</sup> vitamin D workshop, Victoria, BC, Canada, 2006
- Schleithoff, S.S., Zittermann, A., Tenderich, G., Berthold, H.K., Stehle, P., Koerfer, R.**  
Vitamin D supplementation improves cytokine profiles in patients with congestive heart failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial.  
*Am J Clin Nutr.* 83(4) (2006): S.754-759
- Schneider, M., Staks, T., Jahreis, A., O'Keefe, E.**  
Safety of large area application of a novel vitamin D analogue (tisocalcitate ointment) in patients with chronic plaque type psoriasis [abstract].  
Presented at the 62<sup>nd</sup> Annual Meeting of the American Academy of Dermatology, Feb 6-11 2004, Washington, DC
- Schröder, A., Colli, E., Maggi, M., Andersson, K.E.**  
Effects of a vitamin D<sub>3</sub> analogue in a rat model of bladder outlet obstruction.  
*BJU Int.* 98 (3) (2006): S.637-642
- Schuler, C., Seifert, M., Zouboulis, C., Pföhler, C., Tilgen, W., Reichrath, J.**  
The vitamin D system in human sebocytes.  
Proceedings of the 13<sup>th</sup> vitamin D workshop, Victoria, BC, Canada, 2006
- Schulze-Koops, H., Kalden, J.R.**  
The balance of Th1/Th2 cytokines in rheumatoid arthritis.  
*Best Pract Res Clin Rheumatol.* 15 (2001): S.677-691
- Schwartz, G.G.**  
Hypothesis: Calcitriol mediates pregnancy's protective effect on multiple sclerosis.  
*Arch Neurol.* 50 (1993): S.455
- Schwartz, G.G.**  
Vitamin D in health and disease. Vitamin D and the epidemiology of prostate cancer.  
*Semin Dial.* 18 (2005): S.276
- Schwartz, G.G., Hulka, B.S.**  
Is vitamin D deficiency a risk factor for prostate cancer?  
*Anticancer Res.* 10 (1990): S.1307-1311
- Schwartz, G.G., Whitlatch, L.W., Chen, T.C., Lokeshwar, B.L., Holick, M.F.**  
Human prostate cells synthesize 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> from 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>.  
*Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 7 (1998): S.391-395
- Schwartz, G.G., Hall, M.C., Stindt, D., Patton, S., Lovato, J., Torti, F.M.**  
19-nor-1 $\alpha$ -25-Dihydroxyvitamin D<sub>2</sub> (Paricalcitol): a phase I/II trial in advanced, androgen-insensitive prostate cancer.  
Proceedings of the 13<sup>th</sup> vitamin D workshop, Victoria, BC, Canada, 2006



**Scragg, R.**

Seasonality of cardiovascular disease mortality and the possible protective effect of ultra-violet radiation.

Int J Epidemiol. 10 (1981): S.337-341

**Scragg, R., Jackson, R., Holdaway, I.M., Lim, T., Beaglehole, R.**

Myocardial infarction is inversely associated with plasma 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> levels: a community based study.

Int J Epidemiol. 19 (1990): S.559-563

**Scragg, R., Sowers, M., Bell, C.**

Serum 25-hydroxyvitamin D and blood pressure in the third national health and nutrition examination survey.

Proceedings of the 13<sup>th</sup> vitamin D workshop, Victoria, BC, Canada, 2006

**Sebag, M., Henderson, J., Rhim, J., Kremer, R.**

Relative resistance to 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in a keratinocyte model of tumor progression.

J Biol Chem. 267(17) (1992): S.12162-12167

**Seifert, M., Rech, M., Meineke, V., Tilgen, W., Reichrath, J.**

Differential biological effects of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> on melanoma cell lines in vitro.

J Steroid Biochem Mol Biol. 89-90 (2004): S.375-379

**Seino, K.-I., Fukao, K., Muramoto, K., Yanagisawa, K., Takada, Y., et al.**

Requirement for natural killer T (NKT) cells in the induction of allograft tolerance.

Proc Natl Acad Sci. USA 98 (2001): S.2577-2581

**Selby, P.L., Makin, A.J., Gilfedder, S., Davies, M., Berry, J.L.**

Vitamin D status in chronic pancreatitis.

Proceedings of the 13<sup>th</sup> vitamin D workshop, Victoria, BC, Canada, 2006

**Shany, S., Cohen-Lahav, M., Chaimovitz, C., Douvdevani, A.**

The anti-inflammatory activity of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in macrophages.

Proceedings of the 13<sup>th</sup> vitamin D workshop, Victoria, BC, Canada, 2006

**Sharland, A., Shastry, S., Wang, C., Rokahr, K., Sun, J., et al.**

Kinetics of intragraft cytokine expression of renal allografts in a rat model: early activation and apoptosis is associated with liver graft acceptance.

Transplantation 65(10) (1998): S.1370-1377

**Shimizu, M., Miyamoto, Y., Shimazaki, M., Yamamoto, K., Yamada, S., Reischl, W.**

Synthesis and biological activities of novel A-ring- and side chain-modified 19-norvitamin D analogs.

Proceedings of the 13<sup>th</sup> vitamin D workshop, Victoria, BC, Canada, 2006

**Shin, M.H., Holmes, M.D., Hankinson, S.E., Wu, K., Colditz, G.A., Willett, W.C.**

Intake of dairy products, calcium, and vitamin D and risk of breast cancer.

J Natl Cancer Inst. 94 (2002): S.1301-1310

**Shinpo, K., Kikuchi, S., Sasaki, H., Moriwaka, F., Tashiro, K.**

Effect of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> on cultured mesencephalic dopaminergic neurons to the combined toxicity caused by L-buthionine sulfoximine and 1-methyl-4-phenylpyridine.

J Neurosci Res. 62 (2000): S.374-382

**Shiohara, M., Uskokovic, M., Hisatake, J., Hisatake, Y., Koike, K., et al.**

24-Oxo metabolites of vitamin D<sub>3</sub> analogues: disassociation of their prominent antileukemic effects from their lack of calcium modulation.

Cancer Res. 61 (2001): S.3361-3358

- Shore, S., Raraty, M.G., Ghaneh, P., Neoptolemos, J.P.**  
Review article: chemotherapy for pancreatic cancer.  
*Aliment Pharmacol Ther.* 18(11-12) (2003): S.1049-1069
- Shortman, K., Liu, L.J.**  
Mouse and human dendritic cell subtypes.  
*Nature Rev Immunol.* 2(3) (2002): S.151-161
- Shoskes, D., Wood, K.**  
Indirekt presentation of MHC antigens in transplantation.  
*Immunol Today* 15 (1994): S.1-7
- Sicinski, R.R., Glebocka, A., Plum, L.A., DeLuca, H.F.**  
1 $\alpha$ ,25-Dihydroxy-19-norvitamin D<sub>3</sub> analog with frozen A-ring conformation.  
Proceedings of the 13<sup>th</sup> vitamin D workshop, Victoria, BC, Canada, 2006
- Sigmund, C. D.**  
Regulation of renin expression and blood pressure by vitamin D(3).  
*J Clin Invest.* 110(2), (2002): S.155-156
- Simpson, R.U., Weishaar, R.E.**  
Involvement of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in regulating myocardial metabolism: physiological and pathological actions.  
*Cell Calcium* 9 (1988): S.285-292
- Simpson, R.U., Hershey, S., Nibbelink, K., Wilson, G.**  
Characterization of heart function and structure in the vitamin D receptor knockout mouse.  
Proceedings of the 13<sup>th</sup> vitamin D workshop, Victoria, BC, Canada, 2006
- Siwinska, A., Opolski, A., Chrobak, A., Wietrzyk, J., Woidat, E., et al.**  
Potentiation of the antiproliferative effect in vitro of doxorubicin, cisplatin and genistein by new analogs of vitamin D.  
*Anticancer Res.* 21 (2001): S.1925-1929
- Skowronski, R.J., Peehl, D.M., Feldman, D.**  
Vitamin D and prostate cancer: 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> receptors and actions in human prostate cancer cell lines.  
*Endocrinology* 132 (1993): S.1952-1960
- Skowronski, R.J., Peehl, D.M., Feldman, D.**  
Actions of vitamin D<sub>3</sub> analogs on human prostate cancer cell lines: comparison with 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>.  
*Endocrinology* 136 (1995): S.20-26
- Slattery, M.L., Sweeny, C., Murtaugh, M., Ma, K.N., Caan, B.J., et al.**  
Associations between vitamin D, vitamin D receptor gene and the androgen receptor gene with colon and rectal cancer.  
*Int J Cancer* 118(12) (2006): S.3140-3146
- Smith, D.C., Johnson, C.S., Freeman, C.C., Muindi, J., Wilson, J.W., Trump, D.L.**  
A phase I trial of calcitriol (1,25-dihydroxycholecalciferol) in patients with advanced malignancy.  
*Clin Cancer Res.* 5 (1999): S.1339-1345
- Sooy, K., Schermerhorn, C., Noda, M., Surana, M., Rhoten, W.B., et al.**  
Calbindin D<sub>28K</sub> controls Ca<sup>2+</sup>(i) and insulin release. Evidence obtained from calbindin D<sub>28K</sub> knockout mice and beta cell lines.  
*J Biol Chem.* 274(48) (1999): S.34343-34349
- Sonn, G.A., Aronson, W., Litwin, M.S.**  
Impact of diet on prostate cancer: a review.  
*Prost Canc Prost Diseases* 8(4) (2005): S.304-310

- Sonnenberg, J., Luine, V.N., Krey, L.C., Christakos, S.**  
1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> treatment results in increased choline acetyltransferase activity in specific brain nuclei.  
Endocrinology 118 (1986): S.1433-1439
- Sousa, N., Almeida, O.F.**  
Corticosteroids: sculptors of the hippocampal formation.  
Rev Neurosci. 13 (2002): S.59-84
- Sowers, M., Wallace, R., Hollis, B., Lemke, J.**  
Relationship between 1,25-dihydroxyvitamin D and blood pressure in a geographically defined population.  
Am J Clin Nutr. 48 (1988): S.1053-1056
- Spina, C., Tangpricha, V., Yao, M., Zhou, W., Wolfe, M.M., et al.**  
Colon cancer and solar ultraviolet B radiation and prevention and treatment of colon cancer in mice with vitamin D and its Gemini analogs.  
J Steroid Biochem Mol Biol. 97 (2005): S.111-120
- Staeva-Vieira, T.P., Freedman, L.P.**  
1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> inhibits IFN-gamma and IL-4 levels during in vitro polarization of primary murine CD4<sup>+</sup> T cells.  
J Immunol. 168 (2002): S.1181-1189
- St-Arnaud, R.**  
Targeted inactivation of vitamin D hydroxylases in mice.  
Bone 25 (1999): S.127-129
- Steddon, S.J., Schröder, N.J., Cunningham, J.**  
Vitamin D analogues: how do they differ and what is their clinical role?  
Nephrol Dial Transplant. 16 (2001): S.1965-1967
- Stein, M.S., Wark, J.D.**  
An update on the therapeutic potential of vitamin D analogues.  
Expert Opin Investig Drugs. 12(5) (2003): S.825-840
- Steinman, R.M.**  
The dendritic cell system and its role in immunogenicity.  
Annu Rev Immunol. 9 (1991): S.271
- Stempfle, H.U., Werner, C., Siebert, U., Assum, T., Wehr, U., Rambeck, W.A., et al.**  
The role of tacrolimus (FK506)-based immunosuppression on bone mineral density and bone turnover after cardiac transplantation: a prospective, longitudinal, randomized, double-blind trial with calcitriol.  
Transplantation 73(4) (2002): S.547-552
- Stene, L.C., Joner, G.**  
Use of cod liver oil during the first year of life is associated with lower risk of childhood-onset type 1 diabetes: a large, population-based, case-control study.  
Am J Clin Nutr. 78 (2003): S.1128-1134
- Stewart, L.V., Weigel, N.L.**  
Vitamin D and prostate cancer.  
Exp Biol Med. (Maywood) 229 (2004): S.277-284
- Stio, M., Bonanomi, A.G., d'Albasio, G., Treves, C.**  
Suppressive effect of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> and its analogues EB 1089 and KH 1060 on T lymphocyte proliferation in active ulcerative colitis.  
Biochem Pharmacol. 61 (2001): S. 365-371
- Stoye, J.P., Fenner, S., Greenoak, G.E., Moran, C., Coffin, J.M.**  
Role of endogenous retroviruses as mutagens: the hairless mutation of mice.  
Cell 54 (1988): S.383-391

**Streit, W.J.**

Microglial response to brain injury: a brief synopsis.

Toxicol Pathol. 28 (2000): S.28-30

**Streit, W.J., Walter, S.A., Pennell, N.A.**

Reactive microgliosis.

Progr Neurobiol. 57 (1999): S.563-581

**Stumpf, W.E.**

Steroid hormones and the cardiovascular system: direct actions of estradiol, progesterone, testosterone, gluco- and mineralocorticoids, and solatriol (vitamin D) on central nervous regulatory and peripheral tissues.

Experimentia 46 (1990): S.112-114

**Stumpf, W.E., Sar, M., Reid, F.A., Tanaka, Y., DeLuca, H.F.**

Target cells for 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in intestinal tract, stomach, kidney, skin, pituitary, and parathyroid.

Science 206 (1979): S.1188-1190

**Stumpf, W.E., Sar, M., DeLuca, H.F.**

Sites of action of 1,25 (OH)<sub>2</sub> vitamin D<sub>3</sub> identified by thaw-mount autoradiography.

In: Hormonal Control of Calcium Metabolism (Cohn, D.V., Talmage, R.V., Matthews, J.L. Eds) (1981): S.222-229, Excerpta Medica, Amsterdam

**Stumpf, W.E., Sar, M., Clark, S.A., DeLuca, H.F.**

Brain target sites for 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>.

Science 215 (1982): S.1403-1405

**Stumpf, W.E., Clark, S.A., O'Brien, L.P., Reid, F.A.**

1,25(OH)<sub>2</sub> Vitamin D<sub>3</sub> sites of action in spinal cord and sensory ganglion.

Anat Embryol. (Berlin) 177 (1988): S.307-310

**Stumpf, W.E., Privette, T.H.**

Light, vitamin D and psychiatry. Role of 1,25 dihydroxyvitamin D (solatriol) in etiology and therapy of seasonal affective disorder and other mental processes.

Psychopharmacology 97 (1989): S.285-294

**Su, M.J., Bikle, D.D., Mancianti, M.L., Pillai, S.**

1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> potentiates the keratinocyte response to calcium.

J Biol Chem. 269 (1994): S.14723

**Sugarbaker, P.H., Gunderson, L.L., Wittes, R.R.**

Colorectal cancer.

DeVita, V.T., Hellman, S., Rosebuds, S.A. (eds.); Cancer: Principles and Practice of Oncology (1985): S.795-884; J.B. Lippincott, Philadelphia, P.A.

**Sundaram, S., Gewirtz, D.A.**

The vitamin D<sub>3</sub> analog EB 1089 enhances the response of human breast tumor cells to radiation.

Radiat Res. 152 (1999): S.479-486

**Sundaram, S., Chaudhry, M., Reardon, D., Gupta, M., Gewirtz, D.A.**

EB 1089 enhances the antiproliferative and apoptotic effects of adriamycin in MCF-7 breast tumor cells to radiation.

Breast Cancer Res Treat. 63 (2000): S.1-10

**Susser, E., Neugebauer, R., Hoek, H., Brown, A.S., Lin, S., et al.**

Schizophrenia after prenatal famine: further evidence.

Arch Gen Psychiatry 53 (1996): S.25-31

- Sutherland, M.K., Somerville, M.J., Yoong, L.K., Bergeron, C., Haussler, M.R., McLachlan, D.R.**  
Reduction of vitamin D receptor mRNA levels in Alzheimer as compared to Huntington hippocampus: correlation with calbindin-28k mRNA levels.  
Brain Res Mol Brain Res. 13 (1992): S.239-250
- Suzuki, I., Martin, S., Boursalian, T.E., Beers, C., Fink, P.J.**  
Fas ligand costimulates the in vivo proliferation of CD8+T cells.  
J Immunol. 165 (2000): S.5537-5543
- Suzumura, A., Sawada, M., Yamamoto, H., Marunouchi, T.**  
Transforming growth factor-beta suppresses activation and proliferation of microglia in vitro.  
J Immunol. 151 (1993): S.2150-2158
- Szabo, C., Thiemermann, C.**  
Regulation of the expression of the inducible isoform of nitric oxide synthase.  
Adv Pharmacol. 34 (1995): S.113-153
- Szabo, S.J., Kim, S.T., Costa, G.L., Zhang, X., Fathman, C.G., Glimcher, L.H.**  
A novel transkription factor, T-bet, directs Th1 lineage commitment.  
Cell 100 (2000): S.655-669
- Takahashi, H., Ibe, M., Kinouchi, M., Ishida-Yamamoto, A., Hashimoto, Y., Iizuka, H.**  
Similar potent action of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> and its analogues tacalcitol, calcipotriol, and maxacalcitol on normal human keratinocyte proliferation and differentiation.  
J Dermatol Sci. 31 (2003): S. 21-28
- Takeda, K., Hatamochi, A., Ueki, H., Nakata, M., Oishi, Z.**  
Decreased collagenase expression in cultured systemic sclerosis fibroblasts.  
J Invest Dermatol. 103 (1994): S.359-363
- Takeuchi, A., Reddy, G., Kobayashi, T., Okano, T., Park, J., Sharma, S.**  
Nuclear factor of activated T cells (NFAT) as a molecular target for 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>- mediated effects.  
J Immunol. 160 (1998): S.209-218
- Talmor, Y., Rashid, G., Green, J., Klein, O., Bernheim, J.**  
Calcitriol and low extra-cellular calcium concentration: a dual effect on atherosclerosis related parameters.  
Proceedings of the 13<sup>th</sup> vitamin D workshop, Victoria, BC, Canada, 2006
- Tanaci, N., Karakose, H., Guvener, N., Tutuncu, N.B., Colak, T., Haberal, M.**  
Influence of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> as an immunomodulator in renal transplant recipients: a retrospective cohort study.  
Transplant Proc. 35 (2003): S.2885-2887
- Tanaka, H., Abe, E., Miyaura, C., Kuribayashi, T., Konno, K., et al.**  
1 $\alpha$ ,25 Dihydroxycholecalciferol and a human myeloid leukaemia cell line (HL-60). The presence of a cytosol receptor and induction of differentiation.  
Biochem J. 204 (1982): S.713-719
- Tassinari, T., Parodi, S., Badino, R., Vercelli, M.**  
Mortality trend for multiple sclerosis in Italy (1974-1993).  
Eur J Epidemiol. 17 (2001): S.105-110
- Tau, C., Ciriani, V., Scaiola, E., Acuña, M.**  
Twice single doses of 100.000 IU vitamin D in winter is adequate and safe for prevention of vitamin D deficiency in healthy children from Ushuaia, Tierra del Fuego, Argentina.  
Proceedings of the 13<sup>th</sup> vitamin D workshop, Victoria, BC, Canada, 2006

**Tay, Y.K.**

Topical calcipotriol ointment in the treatment of morphea.  
J Dermatol Treat. 14 (2003): S.219-221

**Taylor, A.V., Wise, P.H.**

Vitamin D replacement in Asians with diabetes may increase insulin resistance.  
Postgrad Med J. 74 (1998): S.365-366

**Teng, M., Wolf, M., Lowrie, E., Ofsthun, N., Lazarus, J.M., Thandhani, R.**

Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy.  
N Engl J Med. 349 (2003): S.446-456

**Tetich, M., Leskiewicz, M., Budziszewska, B., Basta-Kaim, A., Kutner, A., Lason, W.**

Effects of  $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> and some putative steroid neuroprotective agents on the hydrogen peroxid-induced damage in neuroblastoma.glioma hybrid NG-108-15 cells.

The third multidisciplinary conference on drug research, Pila 2002.  
In: Acta Pol Pharm. 60(5) (2003): S.351-355

**Tetich, M., Kutner, A., Leskiewicz, M., Budziszewska, B., Lason, W.**

Neuroprotective effects of (24R)-1,24-dihydroxycholecalciferol in human neuroblastoma SH-SY5Y cell line.  
J Ster Biochem Mol Biol. 89-90 (2004): S.365-370

**Tetlow, L.C., Woolley, D.E.**

The effects of 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> on matrix metalloproteinase and prostaglandin E<sub>2</sub> production by cells of the rheumatoid lesion.  
Arthritis Res. 1 (1999): S.63-70

**Tetlow, L.C., Woolley, D.E.**

Expression of vitamin D receptors and matrix metalloproteinases in osteoarthritic cartilage and human articular chondrocytes in vitro.  
Osteoarthr Cartil. 9 (2001): S.423-431

**Thacher, S.M., Rice, R.H.**

Keratinocyte-specific transglutaminase of cultured human epidermal cells: relation to cross-linked envelope formation and terminal differentiation.  
Cell 40 (1985): S. 685

**Thibault, O., Porter, N.M., Chen, K.-C., Blalock, E., Kaminker, P., et al.**

Calcium dysregulation in neuronal aging and Alzheimer's disease: history and new directions.  
Cell Calcium 24 (1998): S.417-433

**Thomas, M.G., Nugent, K.P., Forbes, A., Williamson, R.C.**

Calcipotriol inhibits rectal epithelial cell proliferation in ulcerative proctocolitis.  
Gut 35 (1994): S.1718-1720

**Thomas, M.K., Lloyd-Jones, D.M., Thadhani, R.I., Shaw, A.C., Deraska, D.J., et al.**

Hypovitaminosis D in medical inpatients.  
N Engl J Med. 19 (1998): S.777-783

**Thomasset, M.**

Vitamin D and the immune system.  
Pathol Biol. (Paris) 42 (1994): S.163-172

**Tobler, A., Gasson, J., Reichel, H., Norman, A.W., Koefler, H.P.**

Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. Sensitive and receptor-mediated regulation by 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in normal human peripheral blood lymphocytes.  
J Clin Invest. 79 (1987): S.1700-1705

**Tornquist, K., Tashjian, A.H.**

Dual action of 1,25-dihydroxycholecalciferol on intracellular  $\text{Ca}^{2+}$  in  $\text{Gh}_4\text{C}_1$  cells: evidence for effects on voltage-operated  $\text{Ca}^{2+}$  channels and  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  exchange. *Endocrinology* 124 (1989): S.2765-2776

**Torrey, E.F., Miller, J., Rawlings, R., Yolken, R.H.**

Seasonality of births in schizophrenia and bipolar disorder: a review of the literature. *Schizophr Res.* 28 (1997): S.1-38

**Toumilehto, J., Rastenyte, D., Sivenius, J., Sarti, C., ImmonenRaiha, P., et al.**

Ten-year trends in stroke incidence and mortality in the FINMONICA stroke study. *Stroke* 27 (1996): S.825-832

**Toung, T.J., Traystman, R.J., Hurn, P.D.**

Estrogen-mediated neuroprotection after experimental stroke in male rats. *Stroke* 29(8) (1998): S.1666-1670

**Towers, T.L., Freedman, L.P.**

Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor gene transcription is directly repressed by the vitamin  $\text{D}_3$  receptor. Implications for allosteric influences on nuclear receptor structure and function by a DNA element. *J Biol Chem.* 273 (1998): S.10338-10348

**Towers, T.L., Staeva, T.P., Freedman, L.P.**

A two-hit mechanism for vitamin  $\text{D}_3$ -mediated transcriptional repression of the granulocyte-macrophage colony-stimulating factor gene: vitamin D receptor competes for DNA binding with NFAT1 and stabilizes c-Jun. *Mol Cell Biol.* 19 (1999): S.4191-4199

**Townsend, K., Falciani, F., Hewison, M., Campbell, M.J.**

Identifying  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -responsive transcriptional profiles. *Proceedings of the 13<sup>th</sup> vitamin D workshop, Victoria, BC, Canada, 2006*

**Travis, L.B., Silverberg, N.B.**

Calcipotriene and corticosteroid combination therapy for vitiligo. *Pediatr Dermatol.* 21 (2004): S.495-498

**Trembleau, S., Penna, G., Bosi, E., Mortara, A., Gatley, M.K., Adorini, L.**

IL-12 administration induces Th1 cells and accelerates autoimmune diabetes in NOD mice. *J Exp Med.* 181 (1995): S.817-821

**Trivedi, D.P., Doll, R., Khaw, K.T.**

Effect of four monthly oral vitamin  $\text{D}_3$  (cholecalciferol) supplementation of fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. *BMJ* 326 (2003): S.469-475

**Trofe, J., Beebe, T.M., Buell, J.F., Hanaway, M.J., First, M.R., et al.**

Posttransplant malignancy. *Prog Transplant.* 14 (2004): S.193-200

**Trouillas, P., Honnorat, J., Bret, P., Jouvét, A., Gerard, J.P.**

Redifferentiation therapy in brain tumors: long-lasting complete regression of glioblastomas and an anaplastic astrocytoma under long term  $1\alpha$ -hydroxycholecalciferol. *J Neuro-Oncol.* 51 (2001): S.57-66

**Trump, D.L., Hershberger, P.A., Bernardi, R.J., Ahmed, S., Muindi, J., et al.**

Anti-tumor activity of calcitriol: pre-clinical and clinical studies. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 89-90 (2004): S.519-526

- Trump, D.L., Potter, D.M., Muindi, J., Brufsky, A., Johnson, C.S.**  
Phase II trial of high-dose, intermittent calcitriol (1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>) and dexamethasone in androgen-independent prostate cancer.  
*Cancer* 106(10) (2006): S.2136-2142
- Tsuji, M., Fujii, K., Nakano, T., Nishii, Y.**  
1 $\alpha$ -hydroxyvitamin D<sub>3</sub> inhibits type II collagen-induced arthritis in rats.  
*FEBS Lett.* 337 (1994): S.248-250
- Unten, S., Ishihara, M., Sakagami, H.**  
Relationship between differentiation-inducing activity and hypercalcemic activity of hexafluorotrihydroxyvitamin D<sub>3</sub> derivatives.  
*Anticancer Res.* 24 (2B) (2004): S.683-689
- Uskokovic, M.R., Studzinski, G.P., Reddy, S.G.**  
The 16-ene vitamin D analogs.  
In: *Vitamin D* (Feldman, D., Glorieux, F.H., Pike, J.W. eds) Kap. 62 (2000): S.1045-1070, Academic Press, San Diego
- Uskokovic, M.R., Norman, A.W., Manchand, P.S., Studzinski, G.P., Campbell, M.J., et al.**  
Highly active analogs of 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D(3) that resist metabolism through C-24 oxidation and C-3 epimerisation pathways.  
*Steroids* 66 (2001): S.463-471
- Uyemura, K., Yamamura, M., Fivenson, D.F., Modlin, R.L., Nickoloff, B.J.**  
The cytokine network in lesional and lesion-free psoriatic skin is characterized by a T-helper type 1 cell-mediated response.  
*J Invest Dermatol.* 101 (1993): S.701-705
- Vaisberg, M.W., Kaneno, R., Franco, M.F., Mendes, N.F.**  
Influence of cholecalciferol (vitamin D<sub>3</sub>) on the course of experimental systemic lupus erythematosus in F1 (NZBxW) mice.  
*J Clin Lab Anal.* 14 (2000): S.91-96
- Vallat, V.P., Gilleaudeau, P., Battat, L., Wolfe, J., Nabeya, R., et al.**  
PUVA bath therapy strongly suppresses immunological and epidermal activation in psoriasis: a possible cellular basis for remittive therapy.  
*J Exp Med.* 180 (1994): S.283-296
- Valrance, M., Brunet, A., Welsh, J.E.**  
Differential effect of EB1089 on growth of vitamin D receptor knockout and wild type mammary tumor xenografts.  
Proceedings of the 13<sup>th</sup> vitamin D workshop, Victoria, BC, Canada, 2006
- VanAmerongen, B.M., Dijkstra, C.D., Lips, P., Polman, C.H.**  
Multiple sclerosis and vitamin D: an update.  
*Europ J Clin Nutr.* 58 (2004): S.1095-1109
- Van Dam, R.M., Huang, Z., Giovannucci, E., Rimm, E.B., Hunter, D.J., et al.**  
Diet and basal cell carcinoma of the skin in a prospective cohort of men.  
*Am J Clin Nutr.* 71(1) (2000): S.135-141
- van der Mei, I.A., Ponsonby, A.L., Blizzard, L., Dwyer, T.**  
Regional variation in multiple sclerosis prevalence in Australia and its association with ambient ultraviolet radiation.  
*Neuroepidemiology* 20 (2001): S.168-174
- Vandewalle, B., Adenis, A., Hornez, L., Revillion, F., Lefebvre, J.**  
1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> receptors in normal and malignant human colorectal tissues.  
*Cancer Lett.* 86 (1994): S.67-73



- van Etten, E., Branisteanu, D.D., Verstuyf, A., Waer, M., Bouillon R., Mathieu, C.**  
Analogues of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> as dose-reducing agents for classical immunosuppressants.  
*Transplantation* 69(9) (2000): S.1932-1942
- van Etten, E., Gysemans, C., Verstuyf, A., Bouillon, R., Mathieu, C.**  
Immunomodulatory properties of a 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> analogue combined with IFN $\beta$  in an animal model of syngeneic islet transplantation.  
*Transplant Proc.* 33 (2001): S.2319
- van Etten, E., Branisteanu, D.D., Overbergh, L., Bouillon, R., Verstuyf, A., Mathieu, C.**  
Combination of a 1,25-dihydroxyvitamin D(3) analog and a bisphosphonate prevents experimental autoimmune encephalomyelitis and preserves bone.  
*Bone* 32 (2003): S.397-404
- van Etten, E., Decallonne, B., Verlinden, L., Verstuif, A., Bouillon, R., Mathieu, C.**  
Analogues of 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> as pluripotent immunomodulators.  
*J Cell Biochem.* 88(2) (2003): S.223-226
- van Etten, E., Decallonne, B., Bouillon, R., Mathieu, R.**  
NOD bone marrow-derived dendritic cells are modulated by analogues of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>.  
*J Ster Biochem Mol Biol.* 89-90 (2004): S.457-459
- van Etten, E., Mathieu, C.**  
Immunoregulation by 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>: Basic concepts.  
*J Ster Biochem Mol Biol.* 97(1-2) (2005): S.93-101
- van Halteren, A.G., van Etten, E., de Jong, E.C., Bouillon, R., Roep, B.O., Mathieu, C.**  
Redirection of human autoreactive T-cells upon interaction with dendritic cells modulated by TX527, an analogue of 1,25 dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>.  
*Diabetes* 51 (2002): S.2119-2125
- van Halteren, A.G., Tysma, O.M., van Etten, E., Mathieu, C., Roep, B.O.**  
1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> or analogue treated dendritic cells modulate human autoreactive T cells via the selective induction of apoptosis.  
*J Autoimmun.* 23(3) (2004): S.233-239
- van Leeuwen, J.P.T.M., Pols, H.A.P.**  
Vitamin D: anticancer and differentiation.  
In: *Vitamin D* (Feldman, D., Glorieux, F.H., Pike, J.W. eds) Kap. 64 (1997): S.1089-1105, Academic Press, San Diego
- van Veldhuizen, P.J., Taylor, S.A., Williamson, S., Drees, B.M.**  
Treatment of vitamin D deficiency in patients with metastatic prostate cancer to improve bone pain and muscle strength.  
*J Urol.* 163 (2000): S.187-190
- van Weelden, K., Flanagan, L., Binderup, L., Tenniswood, M., Welsh, J.**  
Apoptotic regression of MCF-7 xenografts in nude mice treated with the vitamin D analogue EB 1089.  
*Endocrinology* 139 (1998): S.2102-2110
- Veenstra, T.D., Prüfer, K., Koenigsberger, C., Brimijoin, S.W., Grande, J.P., Kumar, R.**  
1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> receptors in the central nervous system of the rat embryo.  
*Brain Res.* 804 (1998). S.193-205
- Vegesna, V., O'Kelly, J., Said, J., Uskokovic, M., Binderup, L., Koeffler, H.P.**  
Ability of potent vitamin D<sub>3</sub> analogues to inhibit growth of prostate cancer cells in vivo.  
*Anticancer Res.* 23 (2003). S.283-289

- Veien, N.K., Bjerke, J.R., Rossmann-Ringdahl, I., Jakobsen, H.B.**  
Once daily treatment of psoriasis with tacalcitol compared with twice daily treatment with calcipotriol. A double-blind trial.  
Br J Dermatol. 137 (1997): S.581-586
- Veldman, C.M., Cantorna, M.T., DeLuca, H.F.**  
Expression of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> receptor in the immune system.  
Arch Biochem Biophys. 374 (2000): S.334-338
- Verhoef, C.M., van Roon, J.A., Vianen, M.E., Bruijnzeel-Koomen, C.A., Lafeber, F.P., Bijlsma, J.W.**  
Mutual antagonism of rheumatoid arthritis and hay fever; a role for type 1 / type 2 T cell balance.  
Ann Rheum Diseases 57 (1998): S.275-280
- Verity, A.N., Wyatt, T.L., Lee, W., Hajos, B., Baecker, P.A., et al.**  
Differential regulation of glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) expression in human neuroblastoma and glioblastoma cell lines.  
J Neurosci Res. 55 (1999): S.187-197
- Verkhatsky, A., Toescu, E.C.**  
Calcium and neuronal ageing.  
Trends Neurosci. 21 (1998): S.2-7
- Verlinden, L., Verstuyf, A., Convents, R., Marcelis, S., Van Camp, M., Bouillon, R.**  
Action of 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> on the cell cycle genes, cyclin D1, p21, and p27 in MCF-7 cells.  
Mol Cell Endocrinol. 142 (1998): S.57-65
- Verlinden, L., Verstuyf, A., Van Camp, M., Marcelis, S., Sabbe, K., et al.**  
Two novel 14-epi analogues of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> inhibit the growth of human breast cancer cells in vitro and in vivo.  
Cancer Res. 60 (10) (2000): S.2673-2679
- Verstuyf, A., Segaert, S., Verlinden, L., Casteels, K., Bouillon, R., Mathieu, C.**  
Recent developments in the use of vitamin D analogues.  
Curr Opin Nephrol Hypertens. 7 (1998): S.397-403
- Veyron, P., Pamphile, R., Binderup, L., Touraine, J.-L.**  
Two novel vitamin D analogues, KH 1060 and CB 966, prolong skin allograft survival in mice.  
Transp Immunol. 1(1) (1993): S.72-76
- Vidal, M., Ramana, C.V., Dusso, A.S.**  
Stat1-vitamin D receptor interactions antagonize 1,25-dihydroxyvitamin D transcriptional activity and enhance stat1-mediated transcription.  
Mol Cell Biol. 22 (2002): S.2777-2787
- Vieth, R.**  
Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations and safety.  
Am J Clin Nutr. 69 (1999): S.842-856
- Vieth, R.**  
Why the optimal requirement for Vitamin D<sub>3</sub> is probably much higher than what is officially recommended for adults.  
J Ster Biochem Mol Biol. 89-90 (2004): S.575-579
- Vieth, R., Cole, D.E., Hawker, G.A., Trang, H.M., Rubin, L.A.**  
Wintertime vitamin D insufficiency is common in young Canadian women, and their vitamin D intake does not prevent it.  
Eur J Clin Nutr. 55 (2001): S.1091-1097

**Vieth, R., Ladak, Y., Walfish, P.G.**

Age-related changes in the 25-hydroxyvitamin D versus parathyroid hormone relationship suggest a different reason why older adults require more vitamin D.

J Clin Endocrinol Metab. 88 (2003): S.185-191

**Vieth, R., Kimball, S., Hu, A., Walfish, P.G.**

Randomized comparison of the effects of the vitamin D adequate intake versus 100 mcg (4000 IU) per day on biochemical responses and the wellbeing of patients.

Nutr J. 3 (2004): S.8

**Viragh, P.A., Haglid, K.G., Celio, M.R.**

Parvalbumin increases in the caudate putamen of rats with vitamin D hypervitaminosis.

Proc Natl Acad Sci. USA 86 (1989): S.3387-3890

**Vodovotz, Y., Geiser, A.G., Chesler, L., Letterio, J.J., Campbell, A., et al.**

Spontaneously increased production of nitric oxide and aberrant expression of the inducible nitric oxide synthase in vivo in the transforming growth factor beta 1 null mouse.

J Exp Med. 183 (1996): S.2337-2342

**Vulcano, M., Albanesi, C., Stoppacciaro, A., Bagnati, R., D'Amico, G., et al.**

Dendritic cells as a major source of macrophage-derived chemokine/CCL22 in vitro and in vivo.

Eur J Immunol. 31 (2001): S.812-822

**Vulcano, M., Struyf, S., Scapini, P., Cassatella, M. Bernasconi, S., et al.**

Unique regulation of CCL18 production by maturing dendritic cells.

J Immunol. 170 (2003): S.3843-3849

**Wactawski-Wende, J., Kotchen, J.M., Anderson, G.L., Assaf, A.R., Brunner, R.L., et al.**

Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer.

N Engl J Med. 354(7) (2006): S.684-696

**Walbert, T., Jirikowski, G.F., Prüfer, K.**

Distribution of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> receptor immunoreactivity in the limbic system of the rat.

Horm Metab Res. 33 (2001): S.525-531

**Wali, R.K., Bissonnette, M., Khare, S., Hart, J., Sitrin, M.D., Brasitus, T.A.**

1 $\alpha$ ,25-Dihydroxy-16-ene-23-yne-26,27-hexafluorocholecalciferol, a noncalcemic analogue of 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>, inhibits azoxymethane-induced colonic tumorigenesis.

Cancer Res. 55 (1995): S.3050-3054

**Wali, R.K., Khare, S., Tretiakova, M., Cohen, G., Nguyen, L., et al.**

Ursodeoxycholic acid and F(6)-D(3) inhibit aberrant crypt proliferation in the rat azoxymethane model of colon cancer: roles of cyclin D1 and E-cadherin.

Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 11 (2002): S.1653-1662

**Wang, J.Y., Wu, N.J., Cherng, T.L., Hoffer, B.J., Chen, H.H., et al.**

Vitamin D<sub>3</sub> attenuates 6-hydroxydopamine-induced neurotoxicity in rats.

Brain Res. 904 (2001): S.67-75

**Wang, L., Whitlatch, L.W., Flanagan, J.N., Holick, M.F., Chen, T.C.**

Vitamin D autocrine system and prostate cancer.

Recent Results Cancer Res. 164 (2003): S.223-237

**Wang, Q., Yang, W., Uytingco, M.S., Christakos, S., Weider, R.**

1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> and all-trans-retinoic acid sensitizes breast cancer cells to chemotherapy-induced cell death.

Cancer Res. 60 (2000): S.2040-2048

**Wang, T.T., Zhang, X., Li, J.J.**

The role of NF-kappaB in the regulation of cell stress responses.  
Int Immunopharmacol. 2 (2002) 1509-1520

**Wang, T.T., Nestel, F.P., Bourdeau, V., Nagai, Y., Wang, Q., et al.**

Cutting edge: 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression.  
J Immunol. 173 (2004): S.2909-2912

**Wang, X., Studzinski, G.P.**

The requirement for and changing composition of the AP-1 transcription factor during differentiation of human leukemia HL60 cells induced by 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>.  
Proceedings of the 13<sup>th</sup> vitamin D workshop, Victoria, BC, Canada, 2006

**Wang, Y., Chiang, Y.H., Su, T.P., Hayashi, T., Morales, M., et al.**

Vitamin D<sub>3</sub> attenuates cortical infarction induced by middle cerebral arteria ligation in rats.  
Neuropharmacology 39(5) (2000): S.873-880

**Wang, Y., Chang, C.F., Morales, M., Chiang, Y.H., Hoffer, J.**

Protective effects of glial cell line-derived neurotrophic factor in ischemic brain injury.  
Ann N Y Acad Sci. 962 (2002): S.423-438

**Wang, Y.R., Wigington, D.P., Strugnell, S.A., Knutson, J.C.**

Growth inhibition of cancer cells by an active metabolite of a novel vitamin D prodrug.  
Anticancer Res. 25(6B) (2005): S.4333-4339

**Watson, K.E., Abrolat, M.L., Malone, L.L., Hoeg, J.M., Doherty, T., et al.**

Active serum vitamin D levels are inversely correlated with coronary calcification.  
Circulation 96 (1997): S.1755-1760

**Weinreich, T., Landolt, M., Booy, C., Wuthrich, R., Binswanger, U.**

1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> stimulates transforming growth factor-beta1 synthesis by mouse renal proximal tubular cells.  
Kidney Blood Pressure Res. 22 (1999): S.99-105

**Weinstock, M.A., Stampfer, M.J., Lew, R.A., Willett, W.C., Sober, A.J.**

Case-control study of melanoma and dietary vitamin D: implications for advocacy of sun protection and sunscreen use.  
J Invest Dermatol. 98(5) (1992): S.809-811

**Weishaar, R.E., Simpson, R.U.**

Involvement of vitamin D<sub>3</sub> with cardiovascular function II: direct and indirect effects.  
Am J Physiol. 253 (1987): S.675-683

**Welsh, J.E.**

Vitamin D and breast cancer: insights from animal models.  
Am J Clin Nutr. 80 (2004): S.1721-1724

**Welsh, J.E.**

Vitamin D signaling in mammary gland: what have we learned?  
Proceedings of the 13<sup>th</sup> vitamin D workshop, Victoria, BC, Canada, 2006

**Welsh, J.E., Wietzke, J.A., Zinser, G.M., Smyczek, S., Romu, S., et al.**

Impact of the vitamin D<sub>3</sub> receptor on growth-regulatory pathways in mammary gland and breast cancer.  
J Steroid Biochem Mol Biol. 83 (2002): S.85-92

**Welsh, J.E., Wietzke, J.A., Zinser, G.M., Byrne, B., Smith, K., Narvaez, C.J.**

Vitamin D<sub>3</sub> receptor as a target for breast cancer prevention.  
J Nutr. 133 (2003): S.2425-2433

**Westlund, K.**

Distribution and mortality time trend of multiple sclerosis and some other diseases in Norway.

Acta Neurol Scand. 46 (1970): S.455-483

**Weyts, F.A., Dhawan, P., Zhang, X., Bishop, J.E., Uskokovic, M.R., et al.**

Novel gemini analogs of  $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> with enhanced transcriptional activity.

Biochem Pharmacol. 67 (2004): S.1327-1336

**White, J.H.**

Genomic approaches to identification of  $1,25$ -dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> target genes implicated in its anticancer properties.

Proceedings of the 13<sup>th</sup> vitamin D workshop, Victoria, BC, Canada, 2006

**Wicklow, B.A., Taback, S.P.**

Pilot trial of 2000 versus 400 IU cholecalciferol daily in infancy – initial pharmacokinetic results from the diabetes – vitamin D study group.

Proceedings of the 13<sup>th</sup> vitamin D workshop, Victoria, BC, Canada, 2006

**Wiese, R.J., Uhland-Smith, A., Ross, T.K., Prah, J.M., DeLuca, H.F.**

Up-regulation of the vitamin D receptor in response to  $1,25$ -dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> results from ligand-induced stabilisation.

J Biol Chem. 267 (1992): S.20082-20086

**Willis, M., Fairly, A.**

Effect of increased dietary phytic acid on cholecalciferol requirements in rats.

Lancet 7774 (1972): S.406

**Windaus, A., Linsert, O., Luttringhaus, A., Weidlinch, G.**

Über das kristallisierte Vitamin D<sub>2</sub>.

Justus Liebigs Ann Chem. 492 (1932): S.226-231

**Witman, P.M.**

Topical therapies for localized psoriasis.

Mayo Clin Proc. 76 (2001): S.943-949

**Wong, H.L., Seow, A., Arakawa, K., Lee, H.P., Yu, M.C., Ingles, S.A.**

Vitamin D receptor start codon polymorphism and colorectal cancer risk: effect modification by dietary calcium and fat in Singapore Chinese.

Carcinogenesis 24 (2003): S.1091-1095

**Wood, K.J., Sakaguchi, S.**

Regulatory T cells in transplantation tolerance.

Nat Rev Immunol. 3 (2003): S.199-210

**Wu, G., Fan, R.S., Li, W., Ko, T.C., Brattain, M.G.**

Modulation of cell cycle control by vitamin D<sub>3</sub> and its analogue, EB 1089, in human breast cancer cells.

Oncogene 15 (1997): S.1555-1563

**Wu-Wong, J.R., Nakane, M., Ma, J., Dixon, D., Bolin, A.L., et al.**

Is vitamin D good for your blood vessels?

Proceedings of the 13<sup>th</sup> vitamin D workshop, Victoria, BC, Canada, 2006

**Xie, Z., Bikle, D.D.**

Phospholipase C-gamma-1 is required for calcium-induced keratinocyte differentiation.

J Biol Chem. 274 (1999): S.20421

**Xing, N., Maldonado, M.L., Bachman, L.A., McKean, D.J., Kumar, R., Griffin, M.D.**

Distinctive dendritic cell modulation by vitamin D<sub>3</sub> and glucocorticoid pathways.

Biochem Biophys Res Commun. 297 (2002): S.645-652

- Xu, H., Soruri, A., Gieseler, R.K., Peters, J.H.**  
1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> exerts opposing effects to IL-4 on MHC class-II antigen expression, accessory activity, and phagocytosis of human monocytes.  
*Scand J Immunol.* 38(6) (1993): S.535-540
- Xu, Y., Shibata, A., McNeal, J.E., Stamey, T.A., Feldman, D., Peehl, D.M.**  
Vitamin D receptor start codon polymorphism (FokI) and prostate cancer progression.  
*Cancers Epidemiol Biomarkers Prev.* 12 (2003): S.23-27
- Yang, E.S., Maiorino, C.A., Roos, B.A., Knight, S.R., Burnstein, K.L.**  
Vitamin D-mediated growth inhibition of an androgen-ablated LNCaP cell line model of human prostate cancer.  
*Mol Cell Endocrinol.* 186 (2002): S.69-79
- Yang, S., Smith, C., DeLuca, H.F.**  
1 $\alpha$ ,25 dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> and 19-nor-1 $\alpha$ ,25 dihydroxyvitamin D<sub>2</sub> suppress immunoglobulin production and thymic lymphocyte proliferation in vivo.  
*Biochem Biop Acta.* 1158 (1993): S.279-286
- Yang, S., Smith, C., Prahl, J.M., Lou, X., DeLuca, H.F.**  
Vitamin D deficiency suppresses cell-mediated immunity in vivo.  
*Arch Biochem Biophys.* 303 (1993): S.98-106
- Yoshizawa, T., Handa, Y., Uematsu, Y., Takeda, S., Sekine, K., et al.**  
Mice lacking the vitamin D receptor exhibit impaired bone formation, uterine hypoplasia and growth retardation after weaning.  
*Nat Genet.* 16 (1997): S.391-396
- Young, E., McCarron, D., Morris, C.**  
Calcium regulating hormones in essential hypertension. Importance of gender.  
*American Journal of Hypertension* 3 (1990): S.161-166
- Yu, W.D., McElwain, M.C., Modzelewski, R.A., Russel, D.M., Smith, D.C., et al.**  
Potentiation of 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>-mediated antitumor activity with dexamethasone.  
*J Natl Cancer Inst.* 90 (1998): S.134-141
- Yu, W.D., Hershberger, W.A., Muindi, J.R., Kong, R., Javle, J., et al.**  
Calcitriol enhances Gemcitabine anti-tumor activity in vitro and in vivo in a human pancreatic carcinoma model.  
Proceedings of the 13<sup>th</sup> vitamin D workshop, Victoria, BC, Canada, 2006
- Yun, J.J., Fischbein, M.P., Whiting, D., Irie, Y., Fishbein, M.C., et al.**  
The role of MIG/CXCL9 in cardiac allograft vasculopathy.  
*Am J Pathol.* 161 (2002): S.1307-1313
- Yuspa, S.H., Kilkenny, A.E., Steinert, P.M., Roop, D.R.**  
Expression of murine epidermal differentiation markers is tightly regulated by restricted extracellular calcium concentrations in vitro.  
*J. Cell Biol.* 109 (1989): S.1207
- Yuspa, S.H., Hennings, H., Tucker, R.W., Kilkenny, A., Lee, E., et al.**  
The regulation of differentiation in normal and neoplastic keratinocytes.  
*Papillomaviruses.* Wiley-Liss, New York (1990): S.211-222
- Zakon, H.H.**  
The effect of steroid hormones on electrical activity of excitable cells.  
*Trends Neurosci.* 21 (1998): S.202-207
- Zehnder, D., Bland, R., Williams, M.C., McNinch, R.W., Howie, A.J., et al.**  
Extrarenal expression of 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>-1 $\alpha$ -hydroxylase.  
*J Clin Endocrinol Metab.* 86 (2001): S.888-894

- Zeitz, U., Weber, K., Soeqiarto, D.W., Wolf, E., Balling, R., Erben, R.G.**  
Impaired insulin secretory capacity in mice lacking a functional vitamin D receptor.  
FASEB J. 17 (2003): S.509-511
- Zella, J.B., McCary, L.C., DeLuca, H.F.**  
Oral administration of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> completely protects NOD mice from insulin-dependent diabetes mellitus.  
Arch Biochem Biophys. 417 (2003): S.77-80
- Zemel, M.B.**  
Calcium modulation of hypertension and obesity: mechanisms and implications.  
J Am Coll Nutr. 20(5), (Oct 2001): S.440-442
- Zemel, M.B., Gualdoni, S.M., Walsh, M.F., Komanicky, P., Standley, P., et al.**  
Effect of sodium and calcium on calcium metabolism and blood pressure regulation in hypertensive black adults.  
J Hypertens. 4(5) (1986): S.364-366
- Zeng, D., Lewis, D., Dejbakhsh-Jones, S., Lan, F., Garcia-Ojeda, M., et al.**  
Bone marrow NK1.1<sup>-</sup> and NK1.1<sup>+</sup> T cells reciprocally regulate acute graft-versus-host disease.  
Blood 99 (1999): S.1449-1457
- Zetuský, W.J., Jankovic, J., Pirozzolo, F.J.**  
The heterogeneity of Parkinson's disease: Clinical and prognostic implications.  
Neurology 35 (1985): S.522-526
- Zhang, A.B., Zheng, S.S., Jia, C.K., Wang, Y.**  
Effect of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> on preventing allograft from acute rejection following rat orthotopic liver transplantation.  
World J Gastroenterol. 9 (2003): S.1067-1071
- Zhang, A.B., Zheng, S.S., Jia, C.K., Wang, Y.**  
Role of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in preventing acute rejection of allograft following rat orthotopic liver transplantation.  
Chin Med J. 117(3) (2004): S.408-412
- Zhang, S.M.**  
Role of vitamins in the risk, prevention, and treatment of breast cancer.  
Curr Opin Obstet Gyn. 16(1) (2004): S.19-25
- Zhang, X., Jiang, F., Li, P., Li, C., Ma, Q., et al.**  
Growth suppression of ovarian cancer xenografts in nude mice by vitamin D analogue EB1089.  
Clin Cancer Res. 11(1) (2005): S.323-328
- Zhang, X., Nicosia, S.V., Bai, W.**  
Vitamin D receptor is a novel drug target for ovarian cancer treatment.  
Curr Cancer Drug Targets 6(3) (2006): S.229-244
- Zhang, Z., Yang, L., Young, K., DuTemple, B., Zhang, L.**  
Identification of a previously unknown antigen-specific regulatory T cell and its mechanism of suppression.  
Nature Med. 6 (2000): S.782-789
- Zhao, X.Y., Feldman, D.**  
Regulation of vitamin D receptor abundance and responsiveness during differentiation of HT-29 human colon cancer cells.  
Endocrinology 132 (1993): S.1808-1814

**Zhao, X.Y., Ly, L.H., Peehl, D.M., Feldman, D.**

1 $\alpha$ ,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> actions in LNCaP human prostate cancer cells are androgen-dependent.

Endocrinology 138 (1997): S.3290-33298

**Zhao, X.Y., Peehl, D.M., Navone, N.M., Feldman, D.**

1 $\alpha$ ,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> inhibits prostate cancer cell growth by androgen-dependent and androgen-independent mechanisms.

Endocrinology 141 (2000): S.2548-2556

**Zhou, L.J., Tedder, T.F.**

Human blood dendritic cells selectively express CD83, a member of the immunoglobulin superfamily.

J Immunol. 154 (1995): S.3821-3835

**Zhou, J., Carr, R.I., Liwski, R.S., Standnyk, A.W., Lee, G.T.D.**

Oral exposure to alloantigen generates intragraft CD8<sup>+</sup> regulatory cells.

J Immunol. 167 (2001): S.107-113

**Zimmermann, T., Staks, T., Jahreis, A., O'Keefe, E.**

Safety of large area application of a novel vitamin D analogue (tisocalcitate ointment) in healthy volunteers [abstract].

Presented at the 62<sup>nd</sup> Annual Meeting of the American Academy of Dermatology, Feb 6-11 2004, Washington, DC

**Zinser, G.M., Packman, K., Welsh, J.**

Vitamin D<sub>3</sub> receptor ablation alters mammary gland morphogenesis.

Development 129 (2002): S.3067-3076

**Zinser, G.M., Sundberg, J.P., Welsh, J.**

Vitamin D<sub>3</sub> receptor ablation sensitizes skin to chemically induced tumorigenesis.

Carcinogenesis 23 (2002): S.2103-2109

**Zinser, G.M., Welsh, J.**

Accelerated mammary gland development during pregnancy and delayed post-lactational involution in vitamin D receptor null mice.

Mol Endocrinol. 18 (2004): S.2208-2223

**Zinser, G.M., Welsh, J.**

Effect of vitamin D<sub>3</sub> receptor ablation on murine mammary gland development and tumorigenesis.

J Steroid Biochem Mol Biol. 89-90 (2004): S.433-436

**Zinser, G.M., Welsh, J.**

Vitamin D receptor status alters mammary gland morphology and tumorigenesis in MMTV-*neu* mice.

Carcinogenesis (in press)

**Zittermann, A.**

Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence?

Brit J Nutr. 89 (2003): S.552-572

**Zittermann, A., Schleithoff, S.S., Tenderich, G., Berthold, H.K., Körfer, R., Stehle, P.**

Low vitamin D status: a contributing factor in the pathogenesis of congestive heart failure?

J Am Coll Cardiol. 41 (2003): S.105-112

**Zittermann, A., Schleithoff, S.S., Koerfer, R.**

Vitamin D insufficiency in congestive heart failure: why and what to do about it?

Heart Fail Rev. 11(1) (2006): S.25-33



**Zou, J., Landy, H., Feun, L., Xu, R., Lampidis, T., et al.**

Correlation of a unique 220-kDa protein with vitamin D sensitivity in glioma cells.  
Biochem Pharmacol. 60(9) (2000): S.1361-1365

## 12. Danksagungen

Herrn Professor Dr. W.A. Rambeck danke ich für das Überlassen dieses Themas und seine hervorragende und engagierte Betreuung. In seiner freundlichen und verständnisvollen Art stand er mir in allen Lebenslagen und Entwicklungsstadien dieser Arbeit bei.

Mein Dank gilt auch dem Team am Institut in Oberschleißheim, das entspannt und hilfsbereit bei allen Fragen half.

Frau Parvati Trübswetter und Stephan Ott gilt mein Dank für die Mithilfe bei technischen Problemen und der Zurechtweisung des Computers.

Besonders möchte ich meiner Frau und unseren Töchtern danken, da sie mir stets voll Zuneigung, Rücksicht und mit Ablenkungsmanövern zur Seite standen.

## 13. Lebenslauf

<b>Name:</b>	<b>Herbert Kauer</b> geb. Päsold
<b>Eltern:</b>	Walter Päsold, Gymnasiallehrer Dr. med. Irmengard Päsold, geb. Meggle, Psychoanalytikerin
<b>Geburtsdatum:</b>	16.02.1974
<b>Geburtsort:</b>	München
<b>Familienstand:</b>	verheiratet, 2 Kinder
<b>Schulbildung:</b>	1980-1984: Grundschule Rosenheim/Pang 1984-1993: Ignaz-Günther Gymnasium Rosenheim;  09.07.1993: Allgemeine Hochschulreife
<b>Zivildienst:</b>	Oktober 1993 – Dezember 1994: Malteser Hilfsdienst Rosenheim; Ausbildung zum Rettungssanitäter.
<b>Hochschulstudium:</b>	1995-1998: TU München, Architektur (Vordiplom) 1998-2004 LMU München, Tiermedizin  09.03.2004: Approbation als Tierarzt  Ab Frühjahr 2004: Doktorand am Institut für Physiologie, Physiologische Chemie und Tierernährung der tierärztlichen Fakultät der LMU München bei Prof. Dr. W.A. Rambeck.