

Vliv vitaminu D na imunitní mechanismy

prof. MUDr. Ivan Šterzl, CSc.

Endokrinologický ústav, oddělení klinické imunoendokrinologie, Praha

Vitamin D se uplatňuje při rozvoji i prevenci řady patologických stavů. Imunitní systém zasahuje do celého organismu, udržuje homeostázu, postavení jedince v prostředí a je jedním z nejdůležitějších regulačních systémů organismu s neuvěřitelnou adaptační schopností. V přehledu se zabývám vlivem aktivního vitaminu D na imunitní systém, a to jak na oblast přirozené, tak adaptivní imunity. Přes imunitní systém má vitamin D též význam při obraně proti infekcím, nádorovým onemocněním a při rozvoji imunopatologických reakcí, a to především v autoimunitě.

Klíčová slova: vitamin D, přirozená imunita, adaptivní imunita, autoimunita, infekce.

The influence of vitamin D on immune mechanisms

Vitamin D plays a role in development and prevention of many pathological states. Immune system is involved in the whole organism, maintains homeostasis, position of the individual in the environment and is one of the most important regulatory systems of the organisms with incredible adaptation capability. In this review I am concerned with the influence of active vitamin D3 on the immune system, especially in the scope of innate and adaptive immunity. Through the immune system vitamin D is important in defense against infections, tumor diseases and in development of immunopathological reactions, especially in autoimmunity.

Key words: vitamin D, innate immunity, adaptive immunity, autoimmunity, infections.

Interní Med. 2014; 16(3): 110–112

Původně se o aktivní formě vitaminu D hovořilo pouze jako o jedné z hlavních složek metabolismu kostí a minerálů, ale před 30 lety se vitamin D dostal do centra zájmu lékařů díky tzv. „neklasickým aktivitám“, které byly prokázány při sledování vlivu vitaminu D na nádorové buněčné linie. Prokázalo se, že vitamin D po vazbě na svůj receptor (VDR) má antiproliferační a antidiferenční vliv na rakovinné buňky a působí na imunitní systém (1). VDR je součástí velké rodiny steroidních jaderných receptorů, patří sem receptory pro glukokortikoidy, tyreoidální hormony, pohlavní hormony, retinoidy, mastné kyseliny a eikosanoidy. Tyto poznatky otevřely novou kapitolu studia vitaminu D (obrázek 1).

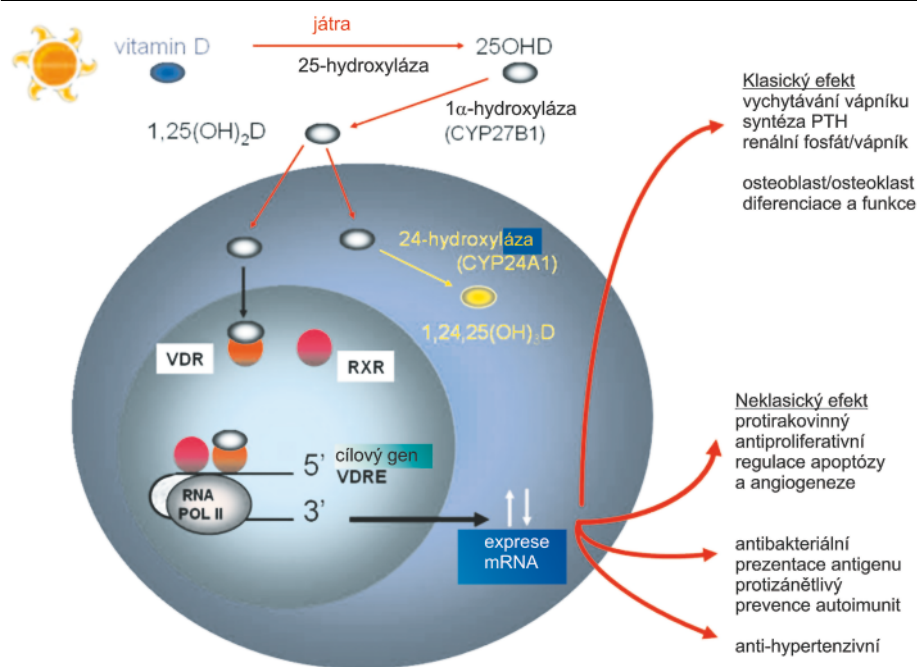
Vitamin D má mnohočetné **imunosupresivní** účinky. Jeho nedostatek je často považován za rizikový faktor **autoimunitních onemocnění** a jeho výskyt je vázán na životní prostředí (1). Jeho nedostatek souvisí se zvýšeným rizikem např. takových onemocnění, jako je Hashimotova tyreoiditida, GB tyreotoxikóza, diabetes mellitus (DM) I. typu, Addisonova choroba, revmatoidní artritida (RA), systémový lupus erythematosus (SLE), primární biliární cirhóza, autoimunitní hepatitida, vitiligo, celiakie, zánětlivá puchýřnatá onemocnění a roztroušená skleróza (MS) (2). Bylo statisticky prokázáno, že incidence MS má vyšší výskyt v severních krajinách a koreluje s expozicí UV záření. Častější výskyt MS může být vázán na narození v zimě oproti jiným ročním obdobím, což odpovídá menšímu množství mateřského vitaminu D v těhotenství. (1). Byla provedena

řada studií, ve kterých se sledovalo podávání vitaminu D na aktivitu autoimunitního onemocnění. Např. vysoké dávky 1-alfa (OH) D3 redukuje bolest a hladinu c reaktivního proteinu (CRP) u pacientů s RA (3). Podávání vitaminu D dětem během prvního roku života snižuje rizikost DM I. typu hodnocenou ve věku 31 let, a proto se doporučuje preventivní podávání vitaminu D během prvního roku života (4).

V poslední době se ukázalo, že jednou z příčin rizika autoimunitních onemocnění mohou

být i **chronické infekce**, u kterých není VDR schopen efektivně vázat vitamin D, protože receptor je blokován bakteriálními ligandy. To potvrzuje i fakt, že pacienti s autoimunitou přes vysoké dávky vitaminu D nemají hyperkalcemii (5). Mechanismus blokace není zatím zcela jasný, ale je nutné připustit teorii, že perzistující bakteriální infekce, přes blokaci VDR, mohou vést k rozvoji autoimunitního onemocnění. Je-li je to tak, potom nízká hladina vitaminu D u pacientů s chronickou infekcí a autoimunitním onemoc-

Obrázek 1. Působení a metabolismus vitaminu D



něním je spíše důsledkem než příčinou daného onemocnění. Dále mikrobiální, především bakteriální patogeny mohou přežívat v lidském těle tak, že produkují proteiny, které antagonizují vazbu vitamínu D na VDR a tím oslabují přirozenou imunitní odpověď. Zvyšující se hladina vitamínu D během infekce signalizuje správnou reakci přirozeného imunitního systému na infekci (6). Antibakteriální efekt vitamínu D byl již dříve dokumentován – při snížení hladiny vitamínu D dochází ke zvýšení citlivosti na *Mycobacterium tuberculosis* (7).

K přeměně vitamínu D do aktivní formy je nutný enzym 1 α -hydroxyláza měnící 25 (OH) D na 1,25 (OH) D₃, ten je uvolňován v ledvinách, aktivních makrofázích, dendritických buňkách (DC) a v řadě dalších tkání. Tento enzym není regulován parathormonem, ale faktory, jako je IFN- γ , a je potlačován maturací DC (8). Receptor pro VDR je přítomen ve všech buňkách imunitního systému, zvláště v profesionálních antigen prezentujících buňkách (APC) a aktivovaných T lymfocytech (9). **VDR** také známý jako **NR111** (nuclear receptor subfamily 1, group I, member 1) patří do rodiny jaderných receptorů transkripčních faktorů. Aktivací vitamínem D VDR vytváří heterodimery s retinoid-X-receptorem a váže se na hormony odpovídající elementy na DNA (VDRE), jehož výsledkem je exprese nebo transkripce specifického genového produktu. Exprese VDR na odpočívajících T pomocných (TH) lymfocytech se po aktivaci antigenem zpětinásobí. Tato vazba vitamínu D je nutná pro aktivaci prozánětlivé reakce a je nezbytná při rozvoji přirozené a adaptivní imunity (10).

Přirozená imunita sehrává významnou roli při obraně proti zásahu vnějších faktorů, zvláště proti mikrobiálním patogenům. Nemá paměť na konkrétní antigen, se kterým se již setkala, ale má okamžitou, byť stereotypní reakci. Bakterie mají povrchové struktury (PAMPS), které jsou rozpoznány povrchovými receptory (PRL) na imunitních buňkách přirozené imunity, a jejich hlavním představitelem jsou Toll-like receptory (TLR), které indukují produkci řady antibakteriálních peptidů a cytokinů. Ukazuje se, že TLR indukují expresi VDR u monocytů a makrofágů. VDR je aktivován přinejmenším jedním antimikrobiálním peptidem (cathelicidin), schopným zprostředkovat antibakteriální aktivitu (11). Předpokládá se, že TLR 2/1 indukují expresi genu pro 1 α hydroxylázu (CYP27B1) a konverzi 25 (OH) D na aktivní 1,25 (OH) D₃. To může charakterizovat jejich klíčovou roli při rozpoznání bakterií.

Vitamin D aktivuje diferenciaci **monocytů** na **makrofágy**, blokuje uvolnění prozánětlivých cy-

tokinů a chemokinů, snižuje prezentaci antigenu T lymfocytům (snížením exprese MHC-II molekul na jejich buněčném povrchu) (12). Ukázalo se, že normální lidský makrofág je schopen sám syntetizovat vitamin D, je-li stimulován IFN- γ (cytokinem aktivovaným přes TLR např. při virové infekci). Tyto nálezy byly potvrzeny na úrovni DNA. Kombinace aktivace vitamínu D a TLR2/1 stimuluje expresi proteinu cathelicidinu, takže vitamin D je schopen aktivovat zabití tuberkulózní bakterie (*mykobakterie tuberculosis*) monocytů.

Cathelicidin byl popsán před několika lety jako cíl transkripční regulace mezi D ligandem a VDR, v oblasti tohoto genu jsou promotory obsahující funkční elementy pro odpověď vitamínu D (VDRE). Je zajímavé, že tyto VDRE se objevují v promotoru genu pro cathelicidin v genech až vyšších primátů, což naznačuje, že vitamin D se uplatňuje při regulaci přirozené imunity evolučně relativně teprve nedávno.

Indukce 1- α hydroxylázy přes TLR 2/1 je nepřímá a funguje přes indukci IL-15, který je též faktorem indukujícím CYP27B1 a 1- α hydroxylázu. Ukázalo se také, že IL-17-A zvyšuje hladinu vitamínu D a cathelicidinu, přestože neaktivuje 1- α hydroxylázu a zvýšení citlivosti VDR (13).

Vyskytují se i látky antagonizující působení vitamínu D na imunitu. Např. polycyklický aromatický **hydroxykarbonový benzo (A) pyren**, který je především obsažen **v cigaretovém kouři**, je schopen potlačit indukci makrofágového cathelicidinu, indukovaného vitamínem D, a indukovat 24-hydroxylázu, vedoucí ke katabolismu vitamínu D (6) a tím zvýšit rizikost autoimunitních onemocnění.

Dalším významným působením vitamínu D je schopnost blokovat vlastní degradaci z aktivní formy přes 24-hydroxylázu, která zablokuje CYP24 (enzym důležitý při syntéze vitamínu D), aktivaci přirozené imunity.

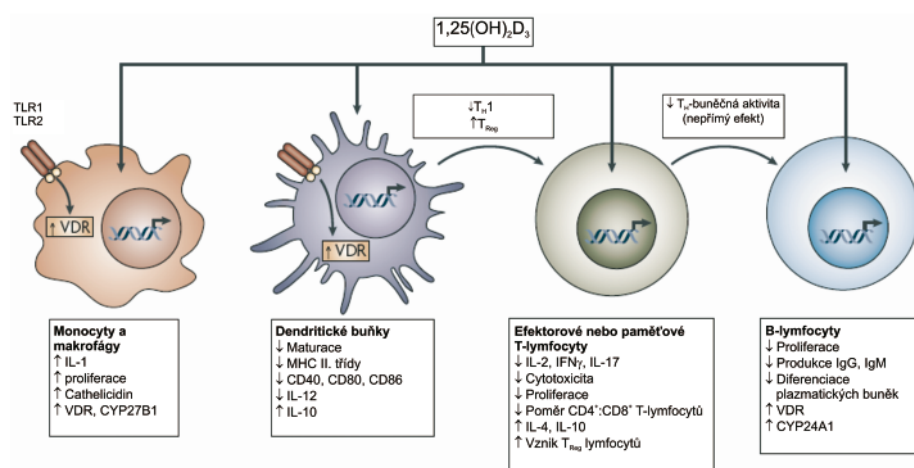
Další schopností vitamínu D je zablokovat expresi TLR 2 a TLR 4 na monocytech pro patogen, a tím zablokovat zánětlivou reakci, která při jejich aktivaci vzniká (14). Takže vitamin D se může uplatnit nejen při eliminaci patogenu, ale i preventivním zablokováním přirozené imunity, a tím organizmus ochrání před vlastní přehnanou aktivací imunopatologického děje (např. autoimunitní reakce).

Dendritické buňky existují v neaktivní i aktivní formě. Morfologicky se mohou funkčně dělit na myeloidní (mDC) a na plazmoidní (pDC). DC exprimují VDR. Vitamin D přes VDR inhibuje dozrávání APC derivovaných z monocytů, a tak snižuje počet buněk, které prezentují antigen T lymfocytům (15). Dále jsou rozdíly i v samotných mDC a pDC. Myeloidní DC jsou nejvýznamnější APC při aktivaci TH1 lymfocytu (cytotoxické reakce), na druhé straně plazmoidní DC se více váží k aktivaci TH2 lymfocytů (imunologické toleranci). Je také zajímavé, že vitamin D se snaží především inhibovat mDC a potlačit aktivaci naivních T lymfocytů. Naopak vitamin D nevykazuje výrazný vliv na pDC, tedy vitamin D pravděpodobně nemá příliš významný vliv na regulaci jejich tolerogenní odpovědi (7) (obrázek 2).

Druhou oblastí působení D₃ vitamínu je **adaptivní imunita**. Je reprezentována T a B lymfocyty a produkcí protilátek. Oba tyto typy lymfocytů jsou schopny vázat specificky antigen nejdříve primární a následně sekundární reakci, u které je zásadní vznik paměti na specifický antigen.

Vitamin D je zásadní aktivátor adaptivní imunitní odpovědi a bez dostatečného zásobení vitamínem D se T lymfocyty při předložení antigenu APC neaktivují. V momentu, kdy je T lymfocytům prezentován cizí antigen, hledají přítomnost vitamínu D, a není-li v dostatečném množství v okolí přítomen, T lymfocyty nejsou

Obrázek 2. Imunomodulace vitamínem D



schopny se aktivovat. Vliv vitaminu D na odpočívající T pomocné (TH) lymfocyty je malý, mají téměř nedetekovatelný počet VDR, zatímco po aktivaci proliferace T lymfocytů antigenem dochází k jejich prudkému nárůstu (16). Vitamin D inhibuje sekreci IL-12, IFN- γ , TNF- α a exprese IL-2 aktivovanými TH1 lymfocyty (16). Na druhé straně zvyšuje hladiny IL-4, IL-5, IL-10 produkováné TH2 lymfocyty. To znamená, že vitamin D může aktivovat přesmyk TH1 imunitní reakce na TH2 odpověď, a tím zablokovat poškození tkáně cytotoxickou reakcí aktivovanou TH1 cytokiny. Vitamin D inhibuje produkci IL-6, cytokinu stimujícího aktivaci TH-17 lymfocytů, také důležitých při rozvoji autoimunity. TH-17 lymfocyty mají nejen významnou roli při likvidaci určitých patogenů, ale jsou vázány také na poškození tkáně zánětem (16). Tedy vitamin D ovlivňuje zánětlivá a autoimunitní onemocnění i přes regulaci TH-17 lymfocytů (17). Vliv vitaminu D jako regulátoru TH-17 lymfocytů se ukázal na modelu gastrointestinálního zánětlivého onemocnění – ulcerózní kolitidy, kde vitamin D snižuje expresi IL-17, zatímco při ztrátě vitaminu D (při ablaci genu pro CYP27B1) dochází k nárůstu hladin tohoto cytokinu.

Indukce receptoru pro chemokiny CCR10 na aktivovaných T lymfocytech je také závislá na přítomnosti vitaminu D. Naivní T lymfocyt bez přítomnosti vitaminu D není aktivován protilátkou (anti CD3, nebo anti CD28) a netvoří CCR10, pouze v přítomnosti vitaminu D (18).

Nové práce prokázaly, že vitamin D může indukovat **T regulační** (Treg) lymfocyty a při současném podání glukokortikoidů významně stimuluje produkci IL-10. Vitamin D indukci proliferace T reg. lymfocytů se může uplatnit i v léčebné oblasti. Zvýšený počet reg. lymfocytů může jak vyblokovat rozvoj autoimunitního procesu, tak pozitivně ovlivnit toleranci cizího antigenu při blokaci odhojení transplantátu. Tyto supresivní mechanismy jsou částečně doplněny indukci pDC, zvýšením sekrece IL-10 a exprese TLR9 (19). Vitamin D se může aktivovat na slunci exponované části kůže např. na nose a uších, kde aktivuje intraepiteliální $\gamma\delta$ -T lymfocyty cestou aktivace kožní CCR10

a může zvýšit poškozující reakci na oblasti kůže vystavené slunci. U tohoto modelu, kde sluneční světlo působí jako přírodní stimul kůže, se vytváří vitamin D a indukuje T-lymfocytární epidermotrofismus, se předpokládá kaskáda chemokinových reakcí (exprese CCR10 a nasměrování CCL27) přes dendritické buňky a aktivované T lymfocyty, jako následek vazby vitaminu D na VDR (20).

Poznatky o vlivu vitaminu D na **T cytotoxické** (TC) lymfocyty jsou poměrně vzácné. Na zviřecím modelu, jako je autoimunitní encefalitida, nebyl vliv vitaminu D na TC prokázán.

U **B lymfocytů** obdobně jako u T lymfocytů pouze aktivní B lymfocyty mají na svém povrchu VDR. Ukazuje se, že vliv vitaminu D na B lymfocyty je zprostředkovaný přes T lymfocyty. Přesto některé poslední práce ukazují, že určitý přímý efekt vitaminu D je, a to inhibicí diferenciaci plazmatických buněk a inhibicí přesmyku jednotlivých tříd imunoglobulinů u paměťových B lymfocytů. Tyto nálezy částečně vysvětlují působení vitaminu D například u SLE, kde u některých pacientů s SLE, u separovaných B lymfocytů, vitamin D inhibuje produkci autoprotilátek „in vitro“. B lymfocyty mají také schopnost exprese genu pro 1 α hydroxylázu (CYP27B1) a konverze 25 (OH) D na aktivní 1,25 (OH) 2D3. To je ovšem obecné pro všechny lymfocyty (20).

Práce byla podpořena grantovými projekty IGA NT 11523-6 a projektem MZ ČR koncepčního rozvoje výzkumné organizace 00023761

*Článek přijat redakcí: 23. 1. 2014
Článek přijat k publikaci: 2. 4. 2014*

Literatura

1. Arnson Y, Amital H, Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations. *Ann Rheum Dis.* 2007; 66: 1137–1142.
2. Linker-Israeli M, Elstner E, Klinenberg JR, et al. Vitamin D (3) and its synthetic analogs inhibit the spontaneous in vitro immunoglobulin production by SLE-derived PBMC. *Clin Immunol.* 2001; 99: 82–93.
3. Andjelkovic Z, Vojinovic J, Pejnovic N, et al. Disease modifying and immunomodulatory effects of high dose 1 α (OH) D3 in rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Rheumatol.* 1999; 17: 453–456.
4. Hypponen E, Laara E, Reunanen A, et al. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet.* 2001; 358: 1500–1503.

5. Blaney GP, Albert PJ, Proal AD. Vitamin D metabolites as clinical markers in autoimmune and chronic disease. *Ann N Y Acad Sci.* 2009; 1173: 384–390.
6. Albert PJ, Proal AD, Marshall TG. Vitamin D: the alternative hypothesis. *Autoimmun Rev.* 2009; 8: 639–644.
7. Hewison M. Vitamin D and the immune system: new perspectives on an old theme. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2010; 39: 365–379, table of contents.
8. Sterzl I. [D vitamin and immunity]. *Vnitr Lek.* 2012; 58: 405–410.
9. Šterzl I. Přehledná imunoendokrinologie. Praha: Maxdorf 2006.
10. Mathieu C, Van Etten, E., Overbergh, L., Bouillon, R. Vitamin D3 in Control of Immune Response, In: *Immunoenocrinology in Health and Disease*, Geenen V, Chrousos, George, New York: Marcel Dekker 2006.
11. Adams JS, Ren S, Liu PT, et al. Vitamin d-directed rheostatic regulation of monocyte antibacterial responses. *J Immunol.* 2009; 182: 4289–4295.
12. Cantorna MT, Mahon BD. Mounting evidence for vitamin D as an environmental factor affecting autoimmune disease prevalence. *Exp Biol Med (Maywood).* 2004; 229: 1136–1142.
13. Peric M, Koglin S, Kim SM, et al. IL-17A enhances vitamin D3-induced expression of cathelicidin antimicrobial peptide in human keratinocytes. *J Immunol.* 2008; 181: 8504–8512.
14. Sadeghi K, Wessner B, Laggner U, et al. Vitamin D3 down-regulates monocyte TLR expression and triggers hyporesponsiveness to pathogen-associated molecular patterns. *Eur J Immunol.* 2006; 36: 361–370.
15. Hewison M, Freeman L, Hughes SV, et al. Differential regulation of vitamin D receptor and its ligand in human monocyte-derived dendritic cells. *J Immunol.* 2003; 170: 5382–5390.
16. Topilski I, Flaishon L, Naveh Y, et al. The anti-inflammatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on Th2 cells in vivo are due in part to the control of integrin-mediated T lymphocyte homing. *Eur J Immunol.* 2004; 34: 1068–1076.
17. Harrington LE, Mangan PR, Weaver CT. Expanding the effector CD4 T-cell repertoire: the Th17 lineage. *Curr Opin Immunol.* 2006; 18: 349–356.
18. Barrat FJ, Cua DJ, Boonstra A, 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.* 2002; 195: 603–616.
19. Urry Z, Xystrakis E, Richards DF, et al. Ligation of TLR9 induced on human IL-10-secreting Tregs by 1 α , 25-dihydroxyvitamin D3 abrogates regulatory function. *J Clin Invest.* 2009; 119: 387–398.
20. Sigmundsdottir H, Pan J, Debes GF, et al. DCs metabolize sunlight-induced vitamin D3 to „program” T cell attraction to the epidermal chemokine CCL27. *Nat Immunol.* 2007; 8: 285–293.

prof. MUDr. Ivan Šterzl, CSc.

Endokrinologický ústav, oddělení
klinické imunoendokrinologie, Praha
Národní 8, 116 94 Praha 1
isterzl@endo.cz

