

IMUNOMODULATORNO DEJSTVO VITAMINA D

Jelena Radović, Danica Marković, Asen Veličkov, Branka Đorđević i
Slavica Stojnev

Pored klasične uloge u homeostazi kalcijuma i fosfora, vitamin D pokazuje regulatorni uticaj na veći broj različitih ćelija, pre svega svojom antiproliferativnom i prodiferencijacionom biološkom funkcijom. Vezivanjem za sopstveni receptor u imunskim ćelijama vitamin D povećava fagocitnu aktivnost makrofaga i NK ćelija. Takođe, vezivanjem za regulatorne sekvence gena antimikrobnih peptida, vitamin D povećava mikrobicidnu aktivnost fagocita. Inhibicijom diferencijacije i maturacije antigen prezentujućih dendritičnih ćelija, kao i direktnim uticajem na kontakt ovih ćelija sa T limfocitima, on značajno utiče na vrstu imunološkog odgovora. Dendritične ćelije pod uticajem vitamina D indukuju stvaranje supresornih T ćelija, koje mogu inhibirati Th1 ćelijski odgovor i kritične su u regulaciji imunološke tolerancije. Vitamin D suprimira proliferaciju Th1 i Th17 ćelija kao i produkciju njihovih citokina, a inhibitoryno utiče na diferencijaciju i maturaciju B limfocita.

Usled navedenih funkcija, vitamin D je pokazao povoljne efekte u prevenciji i modifikaciji određenog broja autoimunoloških bolesti. S druge strane, poremećaji imuniteta sa dominantnim Th2 odgovorom (astma, alergije) nisu pokazali tako dobre rezultate posle primene hipokalcemičnih VDR agonista. *Acta Medica Medianae* 2012;51(4):58-64.

Ključne reči: vitamin D, imunomodulatorno dejstvo, urođeni imunitet, katelicidin

Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu, Niš, Srbija

Kontakt: Jelena Radović
Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu
Bulevar Dr Zorana Đinđića 81, 18000 Niš, Srbija
E-mail: jelenaradovic982@gmail.com

Uvod

Nakon izlaganja sunčevim zracima, u koži počinje sinteza vitamina D iz prekursora 7-dehidroholesterolola. Primarno stvoreni holekalciferol prolazi kroz dve konverzije, 25-hidroksilaciju u jetri (enzimom CYP27A1) i 1 α -hidroksilaciju u bubrezima, mitohondrijalnim citohromom P450 (CYP27B1), pre nego postane hormonski aktivna forma - kalcitriol (1 α ,25-dihidroksivitamin D₃; 1,25(OH)₂D₃) (1, 2). Svoje efekte vitamin D ostvaruje vezivanjem za sopstveni receptor (vitamin D receptor - VDR), koji je član nuklearne superfamilije receptora steroidnih hormona, odnosno ligand aktivirajući transkripcioni faktor. Nuklearni receptori reaguju kao ligand inducibilni transkripcioni faktori koji direktno interaguju kao monomeri, homodimeri ili heterodimeri sa retinoid X receptorom (RXR). Vitamin D-VDR kompleks se heterodimerizuje sa RXR, inicira kaskadu makromolekulskih interakcija i vezuje jakim afinitetom za vitamin D reagujuće elemente (VDREs) u promotorima target gena. Sam vitamin indukuje ekspresiju gena koji kodira D-24-hidroksilazu

(CYP24A1), enzim koji vrši njegovu razgradnju i slabljenje signala vitamina D u ćeliji (3, 4).

Najpoznatija, klasična, uloga vitamina D je u održavanju homeostaze kalcijuma i fosfora preko efekata na intestinum, bubrege i kosti, u sprezi sa paratiroidnim hormonom. On stimuliše osteoblaste na diferencijaciju i deponovanje kalcifikovanog matriksa, dok u slučaju hipokalcemije, stimuliše mobilizaciju kalcijuma iz kosti, promovirajući diferencijaciju prekursora osteoklasta. Fiziološke funkcije vitamina D na CNS, srce, pankreas, mlečnu žlezdu, imunski sistem i kožu još su uvek slabo poznate, ali se može reći da je njegova ukupna biološka funkcija antiproliferativna i pro-diferencijaciona (2, 5).

Potencijalna uloga vitamina D u imunološkom sistemu je opisana otkrićem VDR-a u makrofagima, dendritičnim ćelijama i aktiviranim T i B limfocitima, kao i mogućnošću ovih ćelija da ekspimiraju CYP27B1. Međutim, još uvek je nejasno da li povećanje koncentracije vitamina D u cirkulaciji ima efekte na njegovu lokalnu, parakrinu funkciju (6, 7). Takođe, uprkos optimalnom cirkulatornom nivou, sposobnost metabolisanja vitamina D može varirati među osobama, što je predloženo u slučaju nekih genetskih polimorfizama VDR-a i vitamin D metabolišućih enzima. Četiri polimorfizma (FokI T_C, BsmI A_G, ApaI G_T i TaqI C_T) VDR gena su intenzivno proučavani u cilju pronalazjenja njihove povezanosti sa različitim bolestima, među kojima

su tumori različite lokalizacije, kao i bolesti povezane sa poremećajima funkcije imunološkog sistema (8).

Uloga vitamina D u urođenom imunološkom odgovoru

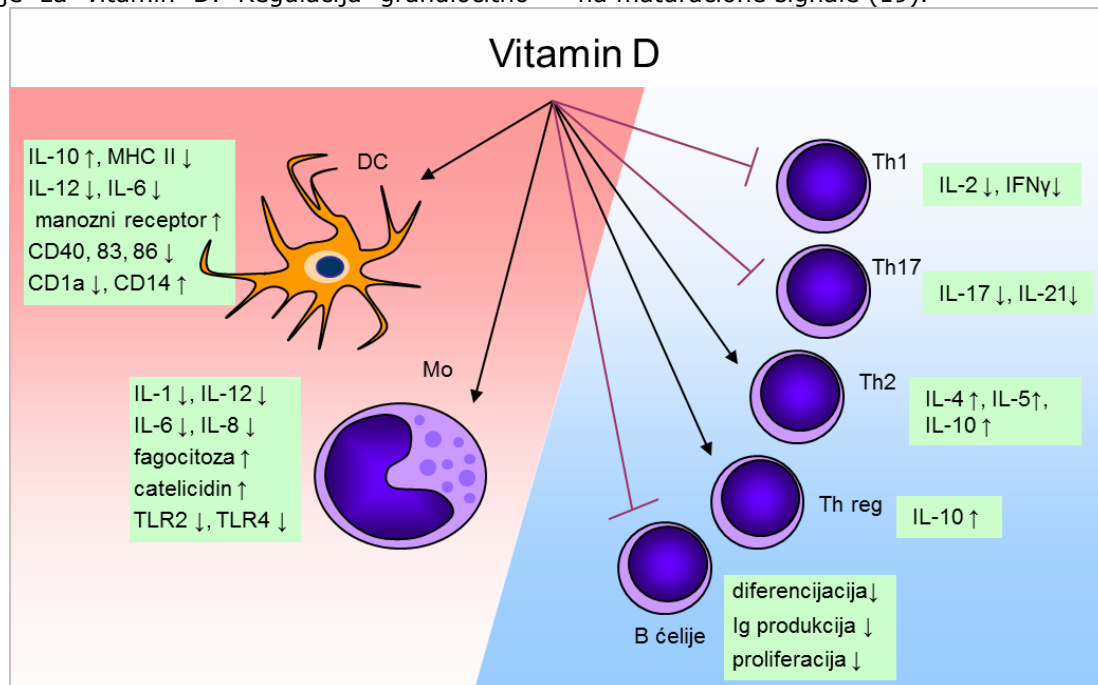
Savremena istraživanja pokazuju da važnu komponentu monocitno-makrofagnog odgovora na infekciju predstavlja intrakrina indukcija antimikrobne aktivnosti vitaminom D (9). Aktivnost ćelija prirodnih ubica (NK) i fagocitna aktivnost makrofaga povećavaju se nakon upotrebe liganada VDR-a. Međutim, istovremeno se stimulatorni kapaciteti monocita i makrofaga smanjuju, što je utvrđeno redukcijom površinske ekspresije MHC-II i kostimulatornih molekula (CD40, CD80 i CD86) (10). Diferencijacija monocita je praćena smanjenjem ekspresije VDR-a, što čini zrele forme ovih ćelija manje osetljivim na vitamin D (11). Nasuprot tome, ekspresija VDR-a je izrazita u aktivisanim T limfocitima, dok je jako slaba u naivnim T ćelijama (12). U dendritičnim ćelijama nivoi CYP27B1 se povećavaju tokom maturacije ćelija (13), dok se u T i B limfocitima ekspresija ovih enzima dramatično povećava nakon njihove aktivacije (Slika 1) (14).

Imunomodulatorni efekat vitamina D se može odvijati regulacijom nuklearnih transkripcionih faktora, NF-AT i NF- κ B, ili direktnim vezivanjem za vitamin D reagujuće elemente u promotorima citokinskih gena (15). Vitamin D inhibira ekspresiju interferona i proinflamatornih citokina u monocitima (IL-1, IL-6, TNF- α , IL-8 i IL-12) (16). Gen za TNF ima VDR reagujuće elemente u svom promotoru, dok gen za IFN- γ poseduje negativne elemente regulacije transkripcije za vitamin D. Regulacija granulocitno-

makrofagnog stimulatornog faktora kolonija regulisana je VDR monomerima, koji se vezuju za represivni kompleks u promotoru ovog gena, kompetirajući vezivanje nuklearnog faktora AT1. Vitamin D blokira aktivaciju NF- κ B povećavajući ekspresiju I κ B α i ometajući vezivanje NF- κ B za gene koje reguliše (IL-8, IL-12 i dr.) (17).

Posebno je proučavano dejstvo vitamina D na maturaciju, diferencijaciju i migraciju antigen prezentujućih, dendritičnih ćelija (DC). Vitamin D i njegovi analozi inhibiraju diferencijaciju i maturaciju DC, iako same ove ćelije ekspimiraju CYP27A1 i sposobne su da stvore 25OH-vitamin D. In vitro tretman DC kalcitriolom dovodi do nishodne regulacije ekspresije kostimulatornih molekula CD40, CD80 i CD86, smanjenja produkcije IL-12 i povećanja IL-10. Ovo doprinosi smanjenju stepena aktivacije T ćelija, odnosno vitamin D deluje u pravcu nastanka tolerogenog tipa DC (6, 18, 19).

Pokazano je da dodatak kalcitriola kulturi ćelija monocita, nultog dana, blokira diferencijaciju DC iz monocita i inhibira pojavu karakterističnog površinskog molekula DC ćelija CD1a+, dok povećava ekspresiju monocitno-makrofagnog markera CD14+. Tretman kalcitriolom tokom maturacije DC dovodi do gubitka CD1a markera i jasne reindukcije stvaranja CD14. Nasuprot ovome, zrele DC su ostale CD1a+CD14- nakon dodatka kalcitriola. Jasna supresija diferencijacije DC i inverzija fenotipa nezrelih DC možda mogu objasniti neke imunosupresivne osobine vitamina D. Nasuprot antiproliferativnom efektu vitamina D na neke tipove ćelija, stvaranje DC iz koštane srži nije suprimirano. Značajno je i da DC tretirane analogom vitamina D nisu progredirale u viši nivo maturacije nakon prestanka tretmana i da su ispoljile jasno oslabljeni odgovor na maturacione signale (19).



Slika 1. Imunomodulatorni efekat 1,25(OH) $_2$ D $_3$

Profil proteina u DC značajno se menja kada je izložen dejstvu VDR agonista. Glavne promene su zapažene na proteinima uključenim u proteinsku biosintezu/proteolizu i citoskeletnu strukturu, što može imati uticaj na formiranje DC - T ćelijskih kontakata i time aktivaciju T ćelija. Vitamin D takođe ima potencijalnu modulatornu ulogu u vezivanju antigena za DC u inicijaciji imunološkog odgovora. On pojačava ekspresiju manoznog receptora, molekula uključenog u preuzimanje antigena, što koreliše sa boljim endocitoznim kapacitetom (20, 21).

Aktivna forma vitamina D intenzivno povećava ekspresiju različitih endogenih antimikrobnih peptida, sa širokim spektrom aktivnosti protiv bakterija, gljivica i virusa (22). U odgovoru urođenog imuniteta, aktivacija Toll-like receptora (TLR) mikrobnim ligandima rezultuje direktnim antimikrobnim odgovorom od strane polimorfo-nuklearnih ćelija, monocita i makrofaga. Posledični imunski odgovor se sastoji u produkciji reaktivnih kiseoničnih radikala i antimikrobnih peptida, kakav je katelicidin. Promotor gena humanog anti-mikrobnog peptida katelicidina sadrži funkcionalne vitamin D reagujuće elemente (10). Pokazano je da tretman humanih keratinocita, monocita i neutrofila vitaminom D indukuje transkripciju ovog peptida. Toll-like receptorom posredovana ushodna regulacija ekspresije VDR i CYP27B1 izaziva intrakrinu vitamin D zavisnu indukciju katelicidina i povećanu mikrobicidnu aktivnost makrofaga. Katelicidin dalje može stimulisati oslobađanje IL-6, IL-10, IL-18, ekspresiju receptora epidermalnog faktora rasta, indukovati hemotaksu neutrofila, monocita, makrofaga, T ćelija ili pokrenuti proliferaciju i migraciju keratinocita (21). Navedeni rezultati pokazuju značajnost ekstra-renalne ekspresije 1- α -hidroksilaze (CYP27B1) u vitaminom D posredovanom urođenom imunitetu. Ekstra-renalna forma enzima CYP27B1 je pod potpuno drugačijom kontrolom u odnosu na bubrežnu formu enzima, odnosno nije pod uticajem paratiroidnog hormona, već je stimulisana citokinima (1, 6, 11). CYP27B1 ekspresija i produkcija kalcitriola u monocitima-makrofagima je snažno podstaknuta interferonom- γ , TNF- α , IL-1 i IL-2 (14), TLR4-ligand lipopolisaharidom i ligandima koji deluju na TLR2/1 kompleks (19kD lipoprotein mikobakterijuma tuberkuloze i virusnih infekcija). Međutim, nema jasne negativne povratne sprege ovih činioca sa vitaminom D. Aktivirani makrofagi su sposobni da produkuju kalcitriol, dovodeći ponekad do hiperkalcemije u situacijama makrofagne hiperaktivacije, kao u sarkoidozi (12).

Još od sredine 19. veka je poznato da vitamin D indukuje antimikobakterijsku aktivnost monocita i makrofaga i istovremeno smanjuje produkciju proinflamatornih citokina, te je značajan u lečenju tuberkuloze i lepre (12). Mehanizam njegovog uticaja na tuberkulozu bio je nepoznat do istraživanja Liu-a i saradnika (23), koji su primetili da je aktivacija TLR2/1 putem lipoproteina ekstrahovanog od *M. tuberculosis* redukovala vijabilnost intracelularnih mikobakterija u humanim

monocitima i makrofagima, zajedno sa uporedo povećanom ekspresijom VDR-a i CYP27B1. Efikasna eliminacija mikobakterija je postojala samo u prisustvu adekvatnog nivoa 25-hidroksi vitamina D, odnosno supstrata enzima CYP27B1. Ovo je pokazalo ključnu ulogu endogene produkcije aktivnog vitamina D u antimikobakterijskom kapacitetu makrofaga. Stvaranje katelicidina u makrofagima takođe pomaže u borbi protiv mikobakterija. Vitamin D je sposoban da indukuje autofagiju i posreduje u ko-lokalizaciji mikobakterija i antimikrobnih peptida unutar autofagolizozoma, ubrzavajući destrukciju bakterija. Značajno je da ovaj hormon istovremeno inhibira TLR2 i TLR4 ekspresiju na monocitima, indukujući stanje hiporesponsivnosti na molekulske obrasce povezane sa patogenom (PAMPs) (24). Ovaj efekat je najizraženiji nakon 72 časa i predložen je za negativni povratni mehanizam koji prevenira ekscesivnu TLR aktivaciju i inflamaciju u kasnoj fazi infekcije. Istovremeno, vitamin D značajno smanjuje ekspresiju matriks metaloproteinaza u monocitima indukovanu mikobakterijama. Metaloproteinaze mogu razgraditi sve komponente pulmonalnog ekstracelularnog matriksa i smatra se da učestvuju u patogenezi plućnih tuberkuloznih kavitacija. U indukovanim monocitima vitamin D pospešuje sekreciju IL-10 i prostaglandina E2, transkripcionih regulatora koji suprimiraju ekspresiju i sekreciju metaloproteinaza (25).

Novije studije pokazuju da je antimikrobna aktivnost vitamina D posredovana VDR-om i jakom indukcijom antimikrobnih peptida, katelicidina i defensina b2, u različitim ćelijama, uključujući mijeloidne ćelije, keratinocite, neutrofile i bronhijalne epitelijalne ćelije (24). Epitel je ključni faktor inicijacije urođenog imunskog odgovora. U njemu se nalazi najveći broj ćelija koje ekspimiraju CYP27B1 i smatra se da je UVB radijacija dovoljna da u njima stvori aktivnu formu vitamina D. Keratinociti ekspimiraju i CYP24A1, čime regulišu koncentraciju 1,25(OH)2D3 (26), te mogu modulirati imunološki odgovor. Pokazalo se da su keratinociti tretirani kalcitriolom značajno efikasniji u ubijanju *Staphylococcus aureus*-a (27).

Uloga vitamina D u stečenom imunološkom odgovoru

Imunomodulatorni efekti vitamina D na stečeni imunološki sistem rezultat su njegovog direktnog delovanja na proliferaciju, diferencijaciju i apoptozu T limfocita (posebno T-helper) i B-limfocita (16). Vitamin D suprimira proliferaciju i citokinski odgovor Th1 i Th17 ćelija, indukuje nastanak T-regulatornih ćelija (Treg ili Th3) i produkciju IL-4. Diferencijacija i maturacija B ćelija je inhibirana upotrebom 1,25(OH)2D3 (15). Takođe, usporavanjem maturacije DC i inhibicijom ekspresije MHC II i kostimulatornih molekula na antigen prezentujućim ćelijama, vitamin D smanjuje sposobnost ovih ćelija da prezentuju antigene i aktiviraju T limfocite (10). Pored toga,

vitamin D modulira ekspresiju citokina u DC, inhibišući produkciju glavnih citokina za Th1 i Th17 diferencijaciju (IL-12 i IL-23) i poboljšavajući oslobađanje IL-10, kao i hemokina MIP-3a (CCL22) uključenog u regrutaciju regulatornih CCR4+ T ćelija (11, 28).

Generalno posmatrajući, vitamin D ispoljava inhibitorni efekat na stečeni imunološki sistem. Supresijom produkcije IL-12, važnog za razvoj T-helper ćelija, on inhibira razvoj Th1 ćelija, pa time i produkciju interferona- γ i IL-2, dok smanjenjem sekrecije IL-23 i IL-6 inhibira razvoj i funkciju Th17 ćelija i sekreciju Th17 citokina IL-17 i IL-21. Smanjenjem IFN- γ smanjuje se i regrutovanje T limfocita, a smanjenjem nivoa IL-2 njihova proliferacija. Istovremeno, supresija IL-12 podstiče razvoj Th2 ćelija što vodi povećanju produkcije IL-4, IL-5 i IL-10, koji dalje suprimiraju Th1 i pomeraju ravnotežu ka Th2 fenotipu (7, 29).

Tretman dendritičnih ćelija vitaminom D može indukovati nastanak CD4+/CD25+ supresornih T ćelija, usled smanjene ekspresije kostimulatornih molekula i produkcijom IL-10. Ove ćelije inhibiraju Th1 ćelijski odgovor i kritične su u regulaciji imunološke tolerancije. Sposobnost VDR-agonista da pospeše aktivaciju Treg in vitro zabeležena je u većem broju istraživanja. Uz to, VDR agonisti poboljšavaju supresivni kapacitet Treg ćelija (30). Pokazano je da vitamin D reguliše set gena u DC ćelijama, čime se povećava potencijal ovih ćelija za indukciju Treg limfocita, nezavisano od uticaja vitamina D na diferencijaciju i maturaciju DC. Međutim, uloga tolerogenih DC izgleda nije preduslov indukcije Treg ćelija vitaminom D, što je dokazano samim dejstvom vitamina D ili u kombinaciji sa deksametazonom, na stvaranje IL-10 produkujućih Treg ćelija u in vitro sistemu u odsustvu antigen prezentujućih ćelija (31).

Ekspresija VDR-a dramatično raste u T limfocitima nakon njihove aktivacije. Povećana VDR ekspresija može biti izazvana različitim T ćelijskim aktivacionim stimulusima, kao što su anti-CD3/anti-CD28, koji stvaraju dva neophodna aktivaciona signala. Nivo i dinamika ove ekspresije zavise od stimulusa tako da se mogu registrovati različiti efekti vitamina D na T ćelije (12, 28, 31).

Direktni efekti vitamina D na produkciju Th2 citokina su trenutno manje poznati. Prema pojedinim studijama, vitamin D potencira pojavu Th2 ćelija ushodnom regulacijom ekspresije Th2 specifičnog transkripcionog faktora GATA-3 i c-maf, kao i pratećih citokina (IL-4), dok su druge studije kontraindikovale ove nalaze (32, 33). T ćelije VDR knock out (KO) miševa proizvode više IFN- γ , a manje Th2 citokina (IL-4 i IL-5) u odnosu na T limfocite normalnog tipa životinje (wild type - WT) (34).

Uticaj vitamina D na B ćelije je manje poznat. Iako modulacija Th odgovora neizbežno utiče na B ćelijski kompartment, ove ćelije su takođe pod direktnim uticajem vitamina D. Izlaganje B ćelija aktivnoj formi ovog vitamina inhibira njihovu proliferaciju, plazma ćelijsku diferencijaciju, sekre-

ciju imunoglobulina (IgG, IgM i IgE), stvaranje memorijskih B ćelija, dok indukuje B ćelijsku apoptozu (7).

Negativna strana supresije stečenog imuniteta je podložnost razvoju jednog broja infekcija. Na eksperimentalnom modelu miševa pokazano je da 1,25(OH)2D3 stvara predispoziciju za infekciju Leishmanijom major i toksoplazmozom, dok su VDR-null miševi bili relativno zaštićeni (8). Ovo se delimično objašnjava smanjenjem IFN- γ , koji je potreban za stimulaciju makrofaga i produkciju reaktivnih kiseoničnih radikala i NO.

Efekat vitamina D u autoimunskim bolestima

Iako još uvek nema obimnih prospektivnih studija, rezultati epidemioloških studija ukazuju na povezanost većeg broja bolesti sa koncentracijom vitamina D u krvi (7). Zbog sposobnosti da suprimira stečeni i indukuje urođeni imunološki odgovor, vitamin D ima korisnu ulogu u prevenciji i tretmanu različitih autoimunskih bolesti, kao i sprečavanju odbacivanja transplanta (6, 28). Postoji inverzna korelacija između koncentracije vitamina D i učestalosti i težine autoimunskih bolesti, kao što su tip 1 dijabetes melitus (DM), sistemski eritemski lupus, multipla skleroza (MS), inflamatorna bolest creva (IBD), reumatoidni artritis, psorijaza, fibromijalgija i druge (12, 18, 35). Nasuprot ovome, vitamin D ne ispoljava iste povoljne efekte u jednom broju bolesti u kojima imunološki sistem ima ključnu ulogu, kao što su astma i infekcije. Neki autori skreću pažnju da obogaćivanje hrane vitaminom D izaziva veću učestalost alergijskih bolesti (28). U studiji Hypponen i sar. (36) prevalenca atopije, alergijskog rinitisa i astme pokazala se veća kod osoba koje su redovno uzimale suplemente vitamina D tokom prve godine života.

Primeri Th1 autoimunskih bolesti su MS, tip 1 DM i IBD, dok su alergija i astma pod uticajem Th2 limfocita (28). U brojnim eksperimentalnim modelima (inflamatorni artritis, autoimunska dijabetes, tieroidits) davanje VDR agonista je preveniralo i/ili ublažavalo ove bolesti putem inhibicije Th1 odgovora. Ustanovljeno je da deca sa vitamin D deficitom imaju veći rizik razvoja tip 1 dijabetesa, dok suplementacija vitaminom D u ranom detinjstvu redukuje razvoj ove bolesti (29). Slično tome, bolesti i stanja sa aktivnim Th17 imunskim odgovorom (artritis, psorijaza, eksperimentalni alergijski encefalitis) povoljno reaguju na tretman VDR agonistima. Aktivna forma vitamina D ima direktni represivni efekat na transkripciju IL-17 u T ćelijama (37).

Prevalenca MS je najviša u zemljama gde je najmanja izloženost suncu i obratno. Takođe, učestalost MS je veća kod osoba koje imaju niske nivoe 25-OH-vitamina D u krvi. Smatra se da je mehanizam uticaja vitamina D na MS povezan sa parakrinim i autokrinim metabolizmom 25-OH-vitamina D u imunološkim i nervnim ćelijama, koje

ekspimiraju CYP27B1. Pokazano je da tretman eksperimentalnog autoimunološkog encefalomijelitisa (mišjim modelom MS) vitaminom D uspešno otklanja paralize i progresiju bolesti, sa jasnim smanjenjem broja Th17 ćelija (37).

Vitamin D deficijencija se često sreće u Kronovoj bolesti (38). U animalnom modelu enterokolitisa, IL-10 knock out miševi razvijaju bolest unutar 9-12 nedelja života. Vitamin D deficijencija kod ovih miševa ubrzava razvoj simptoma IBD, dok suficit vitamina D odlaže početak bolesti. Miševi dvostruko negativni za VDR i IL-10 razvijaju teški oblik kolitisa. Zabeleženo je još i da prisustvo kalcijuma u dijeti dodatno utiče na efikasnost tretmana vitaminom D u IBD-u. Ovakav tretman KO miševa je smanjio broj limfocita u limfnim žlezdama i povećao nivo transkripcije IL-4 i TGF- β 1 (18).

Th2 ćelije imaju dominantnu ulogu u inflamatornom odgovoru kod alergijskih bolesti disajnih puteva. U animalnom eksperimentu alergijske astme ispitivan je razvoj bolesti kod VDR KO, WT ili WT miševa na terapiji aktivnim vitaminom D. Astma se razvila kod WT miševa, za razliku od VDR KO miševa, uprkos nastanku antigen-specifičnog Th2 ćelijskog odgovora na periferiji i visokim koncentracijama IgE (39). Tretman vitaminom D kod WT miševa nije uticao na težinu bolesti, mada je u sličnoj studiji aktivna forma vitamina D imala anti-inflamatorne efekte u Th2 zavisnom animalnom modelu astme (40). Takođe, prenešeni splenociti VDR KO u WT miševu mogli su da izazovu inflamaciju bronhija WT miševa, dok u obrnutom slučaju nije došlo do razvoja bolesti. Za sada nema jasnog objašnjenja ovih rezultata. Pretpostavlja se da Th2 ćelije uopšte ne dolaze cirkulacijom do pluća ili su epitelne ćelije VDR KO miševa nesposobne da odgovore na inflamaciju pokrenutu eksperimentom.

Pozitivan efekat VDR agonista u kombinaciji sa imunosupresivima je uočen pri transplantacionim procedurama, gde je potrebna inhibicija stečenog

imunskog odgovora. U eksperimentalnom modelu alografta aorte, kosti, koštane srži, srca, bubrega, jetre, ostrvaca pankreasa, kože i tankog creva, VDR agonisti su imali koristan efekat. Povoljan efekata se sastojao u redukciji infiltracije Th1 ćelija, makrofaga i dendritičnih ćelija u tkivo grafta, sa smanjenjem produkcije Th1 citokina (30).

Nažalost, klinička aplikacija vitamina D radi modulacije imunološkog odgovora je ograničena njegovom toksičnošću, posebno hiperkalcemičnim neželjenim efektima. Problem predstavlja i hiperkalcemija u nekim bolestima sa poremećajem imunološkog sistema zbog povišenih vrednosti aktivnog vitamina D u krvi (sarkoidoza, tuberkuloza, Kronova bolest, T ćelijski limfoproliferativni poremećaji), a što se objašnjava citokinskom stimulacijom ekspresije CYP27B1 i poremećajem funkcije CYP24A1. Radi prevazilaženja ovog ograničenja dizajniraju se agonisti VDR-a, koji ne bi ispoljavali hiperkalcemične efekte, ali bi imali sličnu imunoregulatornu aktivnost aktivnoj formi vitamina D (12).

Zaključak

Za vitamin D se može reći da je selektivni regulator imunološkog sistema, odnosno modulator rasta, diferencijacije i funkcije imunskih ćelija. On utiče na oba tipa imunološkog odgovora, tako što potencira urođeni i suprimira stečeni imunitet, doprinoseći stvaranju imunske tolerancije. Vitamin D direktno reguliše ekspresiju antimikrobnih peptida i poboljšava funkciju makrofaga u odbrani protiv mikobakterija. Takođe, vitamin D pokazuje korisnu ulogu u prevenciji i tretmanu različitih autoimunskih bolesti i sprečavanju odbacivanja transplantovanih organa. Agonisti receptora za D vitamin, posebno hipokalcemični vitamin D analozi, prihvatljivi su kandidati za prevenciju i lečenje infekcija kao i nekih autoimunskih poremećaja.

Literatura

1. St-Arnaud R. The direct role of vitamin D on bone homeostasis. *Arch Biochem Biophys.* 2008 ;473(2): 225-30. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Jones G, Strugnell SA, DeLuca HF. Current understanding of the molecular actions of vitamin D. *Physiol Rev.* 1998 ;78:1193-231. [[PubMed](#)]
3. Mangelsdorf DJ, Evans RM. The RXR heterodimers and orphan receptors. *Cell.* 1995; 83:841-50. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Omdahl JL, Bobrovnikova EA, Choe S, Dwivedi PP, May BK. Overview of regulatory cytochrome P450 enzymes of the vitamin D pathway. *Steroids.* 2001 ;66:381-9. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. Sutton AL, MacDonald PN. Vitamin D: More Than a "Bone-a-Fide" Hormone. *Mol Endocrinol.* 2003 ;17(5):777-91. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
6. Bikle DD. Vitamin D and Immune Function: Understanding Common Pathways. *Curr Osteoporos Rep.* 2009; 7(2):58-63. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
7. Chen S, Sims GP, Chen XX, Gu YY, Chen S, Lipsky PE. Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on human B cell differentiation. *J Immunol.* 2007 ;179(3):1634-47. [[PubMed](#)]
8. Maalej A, Petit-Teixeira E, Michou L, Rebai A, Cornelis F, Ayadi H. Association study of VDR gene with rheumatoid arthritis in the French population. *Genes Immun.* 2005 ;6(8):707-11. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
9. Hewison M. Vitamin D and the intracrinology of innate immunity. *Mol Cell Endocrinol.* 2010 ; 321(2):103-11. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
10. Zasloff M. Antimicrobial peptides of multicellular organisms. *Nature.* 2002 ;415:389-95. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
11. Hewison M, Freeman L, Hughes SV, Evans KN, Bland R, Eliopoulos AG, et al. Differential regulation of vitamin D receptor and its ligand in human monocyte-derived dendritic cells. *J Immunol.* 2003 ;170:5382-90. [[PubMed](#)]

12. Baeke F, Takiishi T, Korf H, Gysemans C, Mathieu C. Vitamin D: modulator of the immune system. *Curr Opin Pharmacol.* 2010 ;10:482-96. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Correale J, Ysraelit MC, Gaitan MI. Immunomodulatory effects of Vitamin D in multiple sclerosis. *Brain.* 2009 ;132:1146-60. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Noaham KE, Clarke A. Low serum vitamin D serum level and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol.* 2008;37:113-9. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Cutolo M. Vitamin D and autoimmune rheumatic diseases. *Rheumatology (Oxford).* 2009 ;48(3):210-2. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr.* 2004 ;80(suppl);1678S-88S. [[PubMed](#)]
17. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, van Etten E, Verstuyf A, Luderer HF, et al. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev.* 2008 ;29:726-76. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
18. Arnson Y, Amital H, Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmunity: new ethiological and therapeutic considerations. *Ann Rheum Dis.* 2007 ;66:1137-42. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
19. Berer A, Stockl J, Majdic O, Wagner T, Kollars M, Lechner K, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) inhibits dendritic cell differentiation and maturation in vitro. *Exp Hematol.* 2000 ;28:575-83. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
20. Ferreira GB, van Etten E, Lage K, Hansen DA, Moreau Y, Workman CT, et al. Proteome analysis demonstrates profound alterations in human dendritic cell nature by TX527, an analogue of vitamin D. *Proteomics.* 2009 ;9:3752-64. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
21. Piemonti L, Monti P, Sironi M, Fraticelli P, Leone BE, Dal CE, et al. Vitamin D3 affects differentiation, maturation, and function of human monocyte-derived dendritic cells. *J Immunol.* 2000 ;164:4443-51. [[PubMed](#)]
22. Kamen DL, Tangpricha V. Vitamin D and molecular actions on the immune system: modulation of innate and autoimmunity. *Journal of Molecular Medicine.* 2010 ;88(5):441-50. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Liu PT, Stenger S, Tang DH, Modlin RL. Cutting edge: vitamin D-mediated human antimicrobial activity against *Mycobacterium tuberculosis* is dependent on the induction of cathelicidin. *J Immunol.* 2007 ;179:2060-3. [[PubMed](#)]
24. Yuk JM, Shin DM, Lee HM, Yang CS, Jin HS, Kim KK, et al. Vitamin D3 induces autophagy in human monocytes/macrophages via cathelicidin. *Cell Host Microbe.* 2009 ;6:231-43. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Coussens A, Timms PM, Boucher BJ, Venton TR, Ashcroft AT, Skolimowska KH, et al. 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits matrix metalloproteinases induced by *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Immunology.* 2009 ;127:539-48. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Bikle DD, Pillai S, Gee E, Hincenbergs M. Tumor necrosis factor- α regulation of 1,25-dihydroxyvitamin D production by human keratinocytes. *Endocrinology.* 1991 ;129:33-8. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Schaubert J, Dorschner RA, Coda AB, Buchau AS, Liu PT, Kiken D, et al. Injury enhances TLR2 function and antimicrobial peptide expression through a vitamin D-dependent mechanism. *J Clin Invest.* 2007 ;117:803-11. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. Cantorna MT, Zhu Y, Froicu M, Wittke A. Vitamin D status, 1,25-dihydroxyvitamin D3, and the immune system. *Am J Clin Nutr.* 2004 ; 80(6):1717S-1720S. [[PubMed](#)]
29. van Etten E, Mathieu C. Immunoregulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3: basic concepts. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2005 ;97:93-101. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
30. Adorini L. Intervention in autoimmunity: the potential of vitamin D receptor agonists. *Cell Immunol.* 2005 ;233:115-24. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
31. Jeffery LE, Burke F, Mura M, Zheng Y, Qureshi OS, Hewison M, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) and IL-2 combine to inhibit T cell production of inflammatory cytokines and promote development of regulatory T cells expressing CTLA-4 and FoxP3. *J Immunol.* 2009 ;183:5458-67. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
32. Tang J, Zhou R, Luger D, Zhu W, Silver PB, Grajewski RS, et al. Calcitriol suppresses antiretinal autoimmunity through inhibitory effects on the Th17 effector response. *J Immunol.* 2009 ;182:4624-32. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Mahon BD, Wittke A, Weaver V, Cantorna MT. The targets of vitamin D depend on the differentiation and activation status of CD4 positive T cells. *J Cell Biochem.* 2003 ;89:922-32. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Froicu M, Weaver V, Wynn TA, McDowell MA, Welsh JE, Cantorna MT. A crucial role for the vitamin D receptor in experimental inflammatory bowel diseases. *Mol Endocrinol.* 2003;17:2386-92. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Cantorna MT, Mahon BD. Mounting evidence for vitamin D as an environmental factor affecting autoimmune disease prevalence. *Exp Biol Med (Maywood).* 2004 ;229:1136-42. [[PubMed](#)]
36. Hyppönen E, Sovio U, Wjst M, Patel S, Pekkanen J, Hartikainen AL, et al. Infant vitamin d supplementation and allergic conditions in adulthood: northern Finland birth cohort 1966. *Ann N Y Acad Sci.* 2004 ;1037:84-95. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
37. Joshi S, Pantalena LC, Liu XK, Gaffen SL, Liu H, Rohowsky-Kochan C, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D(3) ameliorates Th17 autoimmunity via transcriptional modulation of interleukin-17A. *Mol Cell Biol.* 2011 ;31(17):3653-69. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
38. Andreassen H, Rix M, Brot C, Eskildsen P. Regulators of calcium homeostasis and bone mineral density in patients with Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol.* 1998;33:1087-93. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
39. Wittke A, Weaver V, Mahon BD, August A, Cantorna MT. Vitamin D receptor-deficient mice fail to develop experimental allergic asthma. *J Immunol.* 2004;173:3432-6. [[PubMed](#)]
40. Topilski I, Flaishon L, Naveh Y, Harmelin A, Levo Y, Shachar I. 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 ;34:1068-76. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

VITAMIN D IMMUNOMODULATORY EFFECT

Jelena Radović, Danica Marković, Asen Veličkov, Branka Đorđević and Slavica Stojnev

In addition to the classical role in the homeostasis of calcium and phosphorus, vitamin D shows a regulatory effect on a number of different cells, especially its anti-proliferative and pro-differential biological function. Through its own receptor in the immune cells, vitamin D increases the phagocytic activity of macrophages and NK cells. Also, by binding to the regulatory sequences of antimicrobial peptides genes, vitamin D increases the microbicidal activity of phagocytes. Inhibition of differentiation and maturation of antigen-presenting dendritic cells, as well as direct influence on their contact with T lymphocytes, it significantly influences the type of immune response. Dendritic cells under the influence of vitamin D induce a suppressor T cells, which can inhibit Th1 cell response and are critical in the regulation of immune tolerance. Vitamin D inhibits proliferation of Th1 and Th17 cells, as well their cytokine production, and suppresses the differentiation and maturation of B lymphocytes.

Due to all these functions, vitamin D has shown beneficial effects in the prevention and modification of a number of autoimmune diseases. On the other hand, immunity disorders with predominant Th2 response (asthma, allergies) did not show such good results after the use of hypocalcemic VDR agonists. *Acta Medica Medianae* 2012;51(4):58-64.

Key words: *vitamin D, immunomodulatory effect, innate immunity, cathelicidin*