

KRÁTKÉ SDĚLENÍ

Vitamin D a imunita

Vitamin D and immunity

Vendula Látalová, František Kopřiva, Denis Dvořák, Eva Karásková

Dětská klinika, Lékařská fakulta,
Univerzita Palackého
v Olomouci a FN Olomouc

Podpořeno grantem IGA_
LF_2023_037.

SOUHRN

Látalová V, Kopřiva F, Dvořák D, Karásková E. Vitamin D a imunita

Role vitaminu D je klasicky spojována především s kalcium-fosfátovým metabolismem. V posledních letech však máme stále více informací o jeho významném imunoregulačním vlivu, a to jak na vrozenou, tak adaptivní imunitu. Vitamin D má svůj význam při ochraně před patogenními mikroorganismy i v udržení imunotolerance a jeho nedostatek bývá spojován s infekcemi, autoimunitními či nádorovými chorobami.

Klíčová slova: vitamin D, 1,25(OH)₂D, calcitriol, vrozená imunita, adaptivní imunita, autoimunita, infekce

SUMMARY

Látalová V, Kopřiva F, Dvořák D, Karásková E. Vitamin D and immunity

Vitamin D is associated primarily with calcium-phosphate metabolism. However, in recent years we have many studies demonstrating its significant immunoregulatory effect, both on innate and adaptive immunity. Vitamin D is important in protection against pathogenic microorganisms and in maintaining immunotolerance, and its deficiency is assumed to be associated with infections, autoimmune or cancer diseases.

Key words: vitamin D, 1,25(OH)₂D, calcitriol, innate immunity, adaptive immunity, autoimmunity, infection

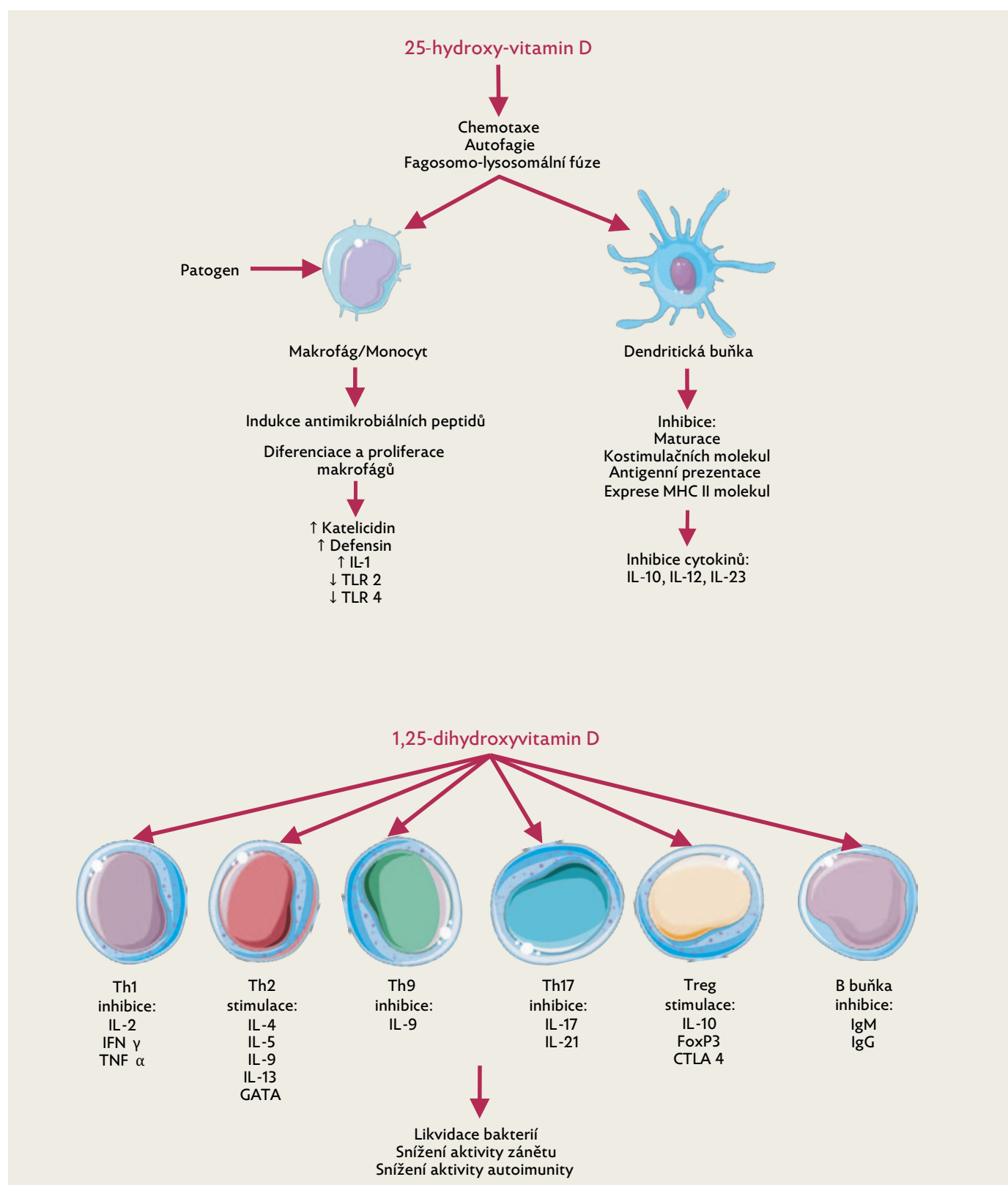
Korespondenční adresa:

MUDr. Vendula Látalová
Dětská klinika, LF UPOL a FN Olomouc
Zdravotníků 7
779 00 Olomouc
vendula.latal@gmail.com

Vitamin D je prohormon, jenž se vyskytuje v mírně odlišných formách u rostlin i živočichů. V živočišné říši se jeho prekurzor 7-dehydrocholesterol mění v kůži po expozici ultrafialovému záření na vitamin D₃ (cholecalciferol), který je následně hydroxylován v játrech na 25-hydroxy-vitamin D₃ (kalcidiol).^(1,2) Kalcidiol má poločas 3 týdny a dobře odráží zásoby vitaminu D v organismu, protože zohledňuje jak exogenní příjem, tak endogenní tvorbu vitaminu D. Působením 1- α -hydroxylázy vzniká aktivní hormon 1,25(OH)₂D (calcitriol). Tato hydroxylace probíhá v největší míře v proximálním tubulu ledvin, je kontrolována parathormonem, hladinami vápníku a fosfátů a výsledkem je udržení kostní homeostázy.⁽³⁾ Aktivace kalcidiolu na calcitriol však probíhá i v dalších tkáních (buňky imunitního systému, epitelální buňky, placenta atd.) s následnými „neskeletálními“ účinky vitaminu D, kam patří ovlivnění sekrece hormonů, buněčné proliferace a diferenciaci a v neposlední řadě regulace

imunitních reakcí.⁽⁴⁾ Mimo ledviny není aktivace vitaminu D řízena parathormonem, ale lokálními mediátory, jako jsou TNF- α , IL-6 a IFN- γ , a je potlačována zralými dendritickými buňkami.⁽⁵⁾

Imunitní systém zajišťuje obranu proti cizorodým mikroorganismům při zachování tolerance k vlastním tkáním a orgánům, udržuje homeostázu celého organismu a má významnou schopnost adaptace. Vrozená imunita má za úkol především identifikovat nebezpečnou situaci a iniciovat obrannou zánětlivou reakci. Nemá paměť na konkrétní antigen, ale její reakce jsou rychlé a po „rozpoznávací“ fázi má i efektorové mechanismy schopné problém vyřešit. Zahrnuje dendritické buňky, fagocyty, NK buňky, komplementový systém a úzce s ní souvisí i obranné bariéry našeho těla. Mechanismy vrozené imunity jsou také nepostradatelné pro specifickou imunitu, která je reprezentována T a B lymfocyty a produkovanými protilátkami. Naprosto zásadní



Obr. 1: Imunomodulační efekt vitaminu D na vrozenou a adaptivní imunitu, upraveno dle⁽¹⁶⁾. Kalcitriol, vznikající účinkem 1- α -hydroxylázy produkované buňkami imunitního systému, uplatňuje svůj účinek vazbou na VDR. Antimikrobiální účinek souvisí především se syntézou katelicidinu, antiinflamatorní účinek začíná již ovlivněním diferenciace APC a sníženou expresí MHC molekul II. třídy. V oblasti adaptivní imunity dochází vlivem kalcitriolu k tolerogennější imunitní odpovědi přes indukci Th2 a regulačních T lymfocytů a downregulaci Th1, Th17 a Th9 lymfocytů.

populaci imunitních buněk jsou T lymfocyty, které úzce spolupracují s prvky vrozené imunity a zpětně ji regulují, podílí se na diferenciaci B lymfocytů a tvorbě protilátek, mohou mít cytotoxickou funkci, podporují fagocytózu a produkci cytokinů ovlivňují všechny fáze imunitní reakce. Specifická imunita má také imunologickou paměť.

Receptor pro vitamin D (VDR) patří do rodiny steroidních nukleárních receptorů a reguluje expresi až 500 genů.⁽⁶⁾ Význam vitaminu D pro regulaci vrozené i adaptivní imunity je dán již tím, že VDR je přítomen na všech buňkách imunitního systému (obr. 1).⁽⁷⁾ Expresce VDR je závislá na úrovni aktivace imunitních buněk. U T lymfocytů se po aktivaci exprese VDR mnohonásobně zvyšuje, naopak monocytů v průběhu diferenciaci na makrofágy či dendritické buňky VDR ztrácejí.^(5,8)

VÝZNAM VITAMINU D PRO VROZENOU IMUNITU

Při rozpoznávání bakteriálních patogenů hrají významnou roli toll-like receptory (TLR), patřící do skupiny PRRs (pattern recognition receptors). Jedná se o transmembránové receptory, které se váží na specifické membránové molekuly na patogenech (pathogen-associated molecular patterns – PAMPs) a řídí syntézu různých cytokinů a antibakteriálních peptidů.⁽⁹⁾ Toll-like receptory indukují expresi VDR u monocytů a makrofágů i aktivaci 1- α -hydroxylázy, čímž dochází ke konverzi na aktivní vitamin D – kalcitriol. Kalcitriol vazbou na VDR antigen prezentujících buněk (APC) aktivuje signální dráhu s následnou produkcí katelicidinu s přímým antimikrobiálním efektem na bakterie, kvasinky i viry.^(10,11) Například u RSV infekce blokuje antimikrobiální peptid LL37 (aktivní forma katelicidinu) vstup viru do buňky, čímž brání nejen buněčné smrti, ale i dalšímu šíření infekce.⁽¹²⁾ Katelicidin je zásadní i v rámci imunitních reakcí na granulomatózní zánětlivé procesy⁽¹³⁾ a vitamin D byl historicky používán k léčbě infekcí způsobených *Mycobacterium tuberculosis*. Kromě antiinfekční imunity má vitamin D vliv i na rozvoj autoimunitních onemocnění (např. sníženou expresi TLR-9 na monocytech, což ovlivňuje produkci IL-6).⁽¹⁴⁾ Kalcitriol ovlivňuje diferenciaci a funkci APC (např. dendritických buněk), které se díky snížené expresi molekul hlavního histokompatibilního komplexu II (MHC II) na svém povrchu stávají více tolerogenními.⁽¹⁵⁾

VÝZNAM VITAMINU D PRO ADAPTIVNÍ IMUNITU

Kalcitriol ovlivňuje T lymfocyty nepřímou a přímo. Nepřímý vliv spočívá v modulaci stimulační funkce APC (downregulace povrchových molekul MHC II a kostimulačních molekul

a z toho plynoucí snížená antigenní prezentace. Dochází k potlačení proliferace autoreaktivních T lymfocytů a nárůstu populace regulačních T lymfocytů (Treg).⁽¹⁷⁾ Cytokiny produkované dendritickými buňkami za přítomnosti kalcitriolu mohou ovlivnit diferenciaci Th pomocných lymfocytů. Zvýšení Th2 imunitní odpovědi vede ke snížení diferenciaci Th1 a Th17 lymfocytů,⁽¹⁸⁾ což může snížit riziko rozvoje autoimunitních onemocnění.⁽¹⁹⁾ Přímý vliv kalcitriolu na T lymfocyty je podmíněn jeho aktivací, při které dochází k mnohonásobně vyšší expresi VDR.⁽²⁰⁾ Kalcitriol snižuje produkci Th1 cytokinů (např. IL-2, IFN- γ) a Th17 cytokinů (např. IL-17, IL-21).⁽²¹⁾ Také u B lymfocytů dochází k vyšší expresi VDR při jejich aktivaci a stejně jako ostatní lymfocyty mají schopnost aktivace 1- α -hydroxylázy, potřebné k syntéze aktivní formy vitaminu D. Předpokládá se, že vliv kalcitriolu na produkci protilátek má svůj význam především u těch autoimunitních onemocnění, jejichž podstatou je proliferace B lymfocytů (např. systémový lupus erythematosus).⁽²²⁾ Kalcitriol indukuje apoptózu aktivovaných B lymfocytů, brání v diferenciaci na plazmatické buňky i paměťové B lymfocyty (u kterých inhibuje přesmyk jednotlivých tříd imunoglobulinů).⁽²³⁾ Kalcitriol dále stimuluje tvorbu IL-10 B lymfocyty, a podílí se tak na imunoregulaci.⁽²⁴⁾

HYPOVITAMINÓZA D

Dle americké Endocrine Society i střeoevropského expertního panelu je cílová hladina 25OH-vitaminu D minimálně 75 nmol/l (75–125 nmol/l ve střeoevropském doporučení).^(25,26) Deficit vitaminu D nastává při hodnotách pod 50 nmol/l a potenciálně toxická je hladina nad 250 nmol/l.⁽²⁶⁾ Vitamin D má významné imunoregulační účinky a jeho deficit bývá spojován se zvýšeným rizikem řady onemocnění. Jedná se především o orgánově specifické autoimunity (např. Hashimotova tyreoiditida, diabetes mellitus I. typu, Addisonova choroba aj.), systémová autoimunitní onemocnění (např. revmatoidní artritida, systémový lupus erythematosus, roztroušená skleróza aj.) i nádorová onemocnění.⁽¹⁶⁾ Doporučené dávkování vitaminu D v dětském věku shrnuje Doporučený postup České pediatrické společnosti a Odborné společnosti praktických dětských lékařů ČLS JEP pro suplementaci dětí a dospívajících vitaminem D.⁽²⁷⁾

Vitamin D má kromě udržení kostní homeostázy i důležitý imunomodulační efekt. Vzhledem k opakovaně prokázaným nízkým hodnotám vitaminu D u pacientů s imunitně podmíněnými chorobami je v posledních letech kladen důraz na udržování optimálních hladin vitaminu D. V závislosti na zeměpisné šířce, věku a ev. komorbiditách je nutné zvažovat suplementaci tímto vitaminem. |

LITERATURA

1. Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med 2007; 357(3): 266–281.
2. Czaja AJ, Montano-Loza AJ. Evolving role of vitamin D in immune-mediated disease and its implications in autoimmune hepatitis. Dig Dis Sci 2019; 64(2): 324–344.
3. Rosen Y, Daich J, Soliman I, et al. Vitamin D and autoimmunity. Scand J Rheumatol 2016; 45(6): 439–447.
4. Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94(1): 26–34.

5. **Hewison M, et al.** Differential regulation of vitamin D receptor and its ligand in human monocyte-derived dendritic cells. *J Immunol* 2003; 170(11): 5382–5390.
6. **Norman AW.** From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *Am J Clin Nutr* 2008; 88(2).
7. **Veldman CM, Cantorna MT, DeLuca HF.** Expression of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) receptor in the immune system. *Arch Biochem Biophys* 2000; 374(2): 334–338.
8. **Baeke F, et al.** Human T lymphocytes are direct targets of 1,25-dihydroxyvitamin D3 in the immune system. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010; 121(1–2): 221–227.
9. **Trinchieri G, Sher A.** Cooperation of Toll-like receptor signals in innate immune defence. *Nat Rev Immunol* 2007; 7(3): 179–190.
10. **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(4): 2060–2063.
11. **Barlow PG, et al.** Antiviral activity and increased host defense against influenza infection elicited by the human cathelicidin LL-37. *PLoS One* 2011; 6(10).
12. **Currie SM, et al.** The human cathelicidin LL-37 has antiviral activity against respiratory syncytial virus. *PLoS One* 2013; 8(8).
13. **Sharma OP.** Hypercalcemia in granulomatous disorders: a clinical review. *Curr Opin Pulm Med* 2000; 6(5): 442–447.
14. **Dickie LJ, Church LD, Coulthard LR.** Vitamin D3 down-regulates intracellular Toll-like receptor 9 expression and Toll-like receptor 9-induced IL-6 production in human monocytes. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49(8): 1466–1471.
15. **Széles L, et al.** 1,25-dihydroxyvitamin D3 is an autonomous regulator of the transcriptional changes leading to a tolerogenic dendritic cell phenotype. *J Immunol* 2009; 182(4): 2074–2083.
16. **Sirbe C, Rednic S, Grama A, Pop TL.** An update on the effects of vitamin D on the immune system and autoimmune diseases. *Int J Mol Sci* 2022; 23(17).
17. **Van Halteren AGS, Tysma OM, Van Etten E, et al.** 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 or analogue treated dendritic cells modulate human autoreactive T cells via the selective induction of apoptosis. *J Autoimmun* 2004; 23(3): 233–239.
18. **Baeke F, Takiishi T, Korf H, et al.** Vitamin D: modulator of the immune system. *Curr Opin Pharmacol* 2010; 10(4): 482–496.
19. **Hewison M.** An update on vitamin D and human immunity. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012; 76(3): 315–325.
20. **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(5): 922–932.
21. **Jeffery LE, et al.** 1,25-dihydroxyvitamin D3 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(9): 5458–5467.
22. **Skrobot A, Demkow U, Wachowska M.** Immunomodulatory role of vitamin D: a review. *Adv Exp Med Biol* 2018; 1108: 13–23.
23. **Chen S, Sims GP, Chen XX, et al.** Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on human B cell differentiation. *J Immunol* 2007; 179(3): 1634–1647.
24. **Heine G, et al.** 1,25-dihydroxyvitamin D(3) promotes IL-10 production in human B cells. *Eur J Immunol* 2008; 38(8): 2210–2218.
25. **Pludowski P, et al.** Clinical practice in the prevention, diagnosis and treatment of vitamin D deficiency: a Central and Eastern European expert consensus statement. *Nutrients* 2022; 14(7).
26. **Holick MF, et al.** Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(7): 1911–1930.
27. **Bronský J, et al.** Doporučený postup České pediatrické společnosti a Odborné společnosti praktických dětských lékařů ČLS JEP pro suplementaci dětí a dospívajících vitaminem D. *Ces-slov Pediat* 2019; 74(8): 473–482.