

A D-vitamin immunológiai hatásai

Pelsőczy Mária dr.

Markhot Ferenc Kórház, Reumatológia, Eger

Összefoglalás: Az immunrendszer szabályozott működéséhez az összes alkotó sejt összehangolt működésére van szükség. Az autoimmun betegségek patogenezisében nagy jelentősége van mind a genetikai, mind a környezeti faktoroknak. A környezeti tényezők és a genetikai háttér kapcsolata, az epigenetikai szabályozás olyan aktuális kérdések, melyek ráirányítják a figyelmet a D-vitamin immunmoduláló tulajdonságaira. Az eddigi adatok arra utalnak, hogy a VDR-agonisták komplex módon nyújtanak védelmet a patológiás autoimmunitással szemben. A humán epidemiológiai adatok indokoltá teszik a VDR-agonisták klinikai alkalmazását autoimmun kórképekben, a szervátültetések területén, szív- és érrendszeri megbetegedésekben, fertőzésekben. Egyelőre azonban nem tisztázott, milyen dózisban alkalmazandó a D-vitamin autoimmun betegségekben.

THE IMMUNOLOGICAL EFFECTS OF VITAMIN D

The controlled functioning of the immune system requires the concerted activity of all of its cellular elements. Genetic and environmental factors both play an important role in the pathogenesis of autoimmune disorders. The relationship of environmental factors and genetic background, as well as the epigenetic regulation are current issues, which draw attention to the immunomodulatory properties of Vitamin D. The available data suggest that VDR agonists provide complex protection against pathological autoimmunity. Human epidemiological data justify the application of VDR agonists in the clinical management of autoimmune disease, organ transplantation, cardiovascular disorders, and infections. The optimal dosage of Vitamin D in the treatment of autoimmune disorders is yet to be established.

A D-vitamin egy, a napfény hatására az emberi szervezetben kialakuló, vagy a táplálékkal bekerülő előanyag, melyből több lépésben aktiválódik a szteránvázas hormon.

Habár a bőr D-vitamin képző kapacitása nagy, csupán napsugár hatására D-vitamin túlképződés a szervezetben nem várható. A D-vitamin képződés az életkorral csökken, ez részben magyarázza, hogy idősebb populációban alacsonyabb D-vitamin szinteket mérünk (1).

A táplálékból kevés, a magyarországi táplálkozási szokások mellett 80-100 NE kerül a szervezetbe (2). A D-vitamin hiány számos egészségügyi problémához vezethet. Állhat autoimmun kórképek, egyes daganatok, szív- és érrendszeri elváltozások, metabolikus kórképek hátterében. A világ lakosságának fele D-vitamin hiányos (2).

A kolekalciferol (D3-vitamin) a májban hidroxilálódik, és 25-hidroxi-D-vitamin képződik. Ezt követően részben a vese proximális tubulusaiban, részben más szövetek sejtjeiben (pl. izomsejtek, immunsejtek, erek) 1-alfa-hidroxilációval 1,25-dihidroxi-D-vitaminná alakul.

A vesékben keletkező aktív D-vitamin első sorban a kalcium anyagcserében játszik szerepet, a többi sejtben képződő forma pedig autokrin-parakrin hatást fejt ki. Az aktív D-vitamin fokozza a bélben a kalcium, a foszfát és

a magnézium felszívódását, számos szövetben autokrin-parakrin módon befolyásolja a gének átíródását és a másodlagos jelátviteli utakat (2).

Az 1,25-(OH) 2-D3 aktív metabolitnak a D-vitamin receptorhoz (VDR) való sejteken belüli kötődése indítja el a biológiai hatásokat eredményező folyamatokat (3).

Az 1,25-(OH) 2-D3 a D-vitamin aktivált formája, melynek legfontosabb szerepe a csont- és kalcium anyagcserében van, de emellett szerepet játszik számos sejtípus differenciálódásában is, többek között a monocyták, a macrophagok, az antigénprezentáló myeloid sejt vonal, a dendritikus sejtek érésében. Az egyéb immunológiai hatások mellett ezzel magyarázható az immunológiai szabályozásban betöltött fontos szerepe. Az 1,25-(OH) 2-D3, a VDR-hez ligandként kötődve a retinoid X-receptorral heterodimert képez, és immunológiai hatását ligandaktivált transzkripciós faktorként fejt ki.

A VDR az immunrendszer legtöbb sejtjén jelen van. A macrophagok, a monocyták, a dendritikus sejtek konstitutíve expresszálják, a lymphocyták VDR expressziója pedig indukált formában történik (3). A hidroxilációhoz szükséges 1-alfa-hidroxiláz enzim nemcsak a vesesejtekben, de a macrophagokban, a dendritikus sejtekben és a lymphocytákban is jelen van.

A macrophagokban az 1-alpha-hidroxiolt az interferon-gamma regulálja, így a macrophagokon belül az 1-alpha-hidroxiolt képződését nem a parathormon, hanem az IFN-gamma szabályozza. A VDR jelenléte az immunrendszer sejtjeiben, illetve az 1-alpha-hidroxiolt aktiválódása a macrophagokban és a dendritikus sejtekben lehetővé teszi az 1,25-(OH)₂-D₃ közvetlen részvételét az immunrendszer működésének szabályozásában.

Általában az immunmoduláló szerek hatása elsősorban a T-sejtekre irányul, ezzel szemben az 1,25-(OH)₂-D₃ immunológiai szerepe az antigénprezentáló sejtekben figyelhető meg. Az aktív D₃-vitamin gátolja a myeloid prekursorok dendritikus sejtekké való érését, differenciálódását, ezáltal csökken a MHCII, a CD80, CD86, CD40L, CD1a, CD83 expressziója, a dendritikus sejtek antigénprezentáló képessége és az IL-12 termelődése. Az érett dendritikus sejtek aránya csökken az éretlen fiatal dendritikus sejtekhez viszonyítva, ami hozzájárul az antigénprezentáció mérséklődéséhez, ugyanakkor nem jár a macrophagok phagocytá- és kemotaktikus aktivitásának csökkenésével. A VDR-agonisták hatással vannak az antigénprezentáló sejtek citokineképzésére, fokozódik az IL-10 és csökken az IL-12 termelődése. A szuppresszor hatású prosztaglandin E₂-képződése is fokozódik. A VDR-agonistáknak a dendritikus sejtekre gyakorolt hatása az immunrendszer működését inkább a tolerogenitás, mint az immunogenitás irányába tereli, mivel a dendritikus sejtek érését és differenciálódását gátolják, mérséklik a Th1-sejtek aktivitását közvetlenül serkentő IL-12 termelését, az IL-10 termelését pedig fokozzák (4).

A D-vitamin gátolja a naiv T-sejtek Th1 és Th17 irányú polarizációját, ezáltal csökkenti az IL-12, IL-6 termelését, illetve a Th1 és Th17 sejtek INF-alpha, TNF-alpha, IL-2, IL-17, granulocytá-macrophag kolóniastimuláló faktor (GM-CSF) produkcióját és szekrécióját.

A proinflammatorikus citokinek gátlása mellett serkenti a Th2 típusú (antiinflammatorikus) citokineket, mint az IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, kedvező állapotot teremtve az autoimmun betegségekben és a szervtranszplantációt követően kialakuló gyulladásos immunreakciók megfékezése szempontjából (4,5).

In vivo adatok szerint a transzplantációs tolerancia előidézéséhez az 1,25-(OH)₂-D₃ hatására kialakuló tolerogén dendritikus sejtek mellett a szuppresszor T-sejtek, és a CD4+CD25+regulatív T-sejtek aktivitásának fokozódása is hozzájárul. Az éretlen myeloid dendritikus sejtek által termelt CCR-4 ligand CD4+CD25+ regulatív T-sejtekre gyakorolt aktiváló hatása tovább erősíti azt a véleményt, hogy az aktív D₃ tolerogén, immunmoduláló tulajdonságának kialakításában is több komponensű a szabályozás (4).

A szövet- és szervtranszplantáció gyakorlata egyre inkább elterjedt világszerte. Az immunuszuppresszív szerek alkalmazása a műtét után elengedhetetlen a rejekeció elkerülése végett. Az alkalmazott kortikoszteroidok, a cyclosporin vagy egyéb immunuszuppresszív szerek adása esetén a D-vitamin metabolitok alkalmazása hatékony, többek közt a csontvesztés megelőzésére is (6).

A B-sejteket az IL-6 termelés csökkenése révén gátolja. AB-sejtekre hatva megakadályozza azok proliferációját, a már proliferációs fázisban lévő sejtek apoptózist idézi elő, valamint gátolja a plazmasejtekké való differenciálódást, az immunoglobulin és autoantitest termelést is.

A D-vitamin egyéb sejtekre gyakorolt hatása kapcsán meg kell említeni az endothelsejteket is.

Equils és munkatársai D₃-vitamin jelenlétében vizsgálták a lipopoliszacharid endothelsejtekre kifejtett aktiváló hatását. Arra a következtetésre jutottak, hogy a D₃-vitamin gátolja az IL-6, IL-8 és a RANTES képződését, amit a Toll-like receptor-4 MyD88-on keresztüli NF-kB-gátlásával magyarázták (7).

A tény, hogy a macrophagok, dendritikus sejtek és a T-sejtek képesek az 1,25-(OH)₂-D₃ lokális szintézisére és önálló szabályozására, felveti annak lehetőségét, hogy a D-vitamin fiziológiásan részt vesz a veleszületett és az adaptív immunműködés szabályozásában (4).

A D-vitamin a fertőzésekkel szembeni védekező immunválaszt több ponton fokozza: a monocyták kemotaktikus aktivitását és fagocitáló kapacitását, az intracelluláris kórokozók elölését, a savas foszfatáz-aktivitást, az oxidatív burst-ot, az antimikrobás hatású defenzinek, peptidek és cathelicidin termelését. A neutrophilek és macrophagok mellett a légúti epithelsejtek és NK-sejtek is képesek ilyen peptidek szintézisére (5).

A cathelicidin még a *Mycobacterium tuberculosis* elölésére is képes (8).

A streptomycint megelőző időszakban sokszor kezelték eredményesen nagy adag D-vitaminnal a bőrtuberculosis néhány formáját. Az új vizsgálatok arra utalnak, hogy az 1,25-(OH)₂-D₃-vitamin befolyásolja a lymphocyták és monocyták proliferációját, differenciálódását. A *Mycobacterium tuberculosis* intracelluláris kórokozó, amely főként a macrophagokban található. Mivel a D-vitamin a macrophagok működését modulálja, itt kereshető tuberculosis befolyásoló hatásának a lényege.

A D-vitamin hiány, mint azt számos megfigyelés mutatja, együtt jár a tuberculosis magasabb kockázatával (8). A fertőzés nagyobb valószínűséggel következik be a hideg évszakokban, amikor a bőrben zajló D-vitamin szintézis csökken, és a szérumban D-vitamin szintje alacsonyabb. A kezeletlen fertőzötteknél alacsonyabb D-vitamin szintet találtak, mint az egészségeseknél. A tuberculosis előfordulása magasabb azok körében, akiknek alacsonyabb a D-vitamin szintjük (pl. időseknél, az uraemiában szenvedőknél stb.). Történelmileg a tuberculosis gyógyításában a D-vitamint abból a megfontolásból használták, hogy növelheti a fertőzésekkel szembeni ellenállást. A legújabb in vitro tanulmányok azt sugallják, hogy a D-vitamin aktív formája, az 1,25-(OH)₂-D₃-vitamin a lymphocyták és a monocyták proliferációját, differenciálódását, immunfunkcióját befolyásolja. Mivel a *Mycobacterium tuberculosis* főleg a macrophagokon belül él, ezért ezen sejtek funkciójának befolyásolásán keresztül a D-vitamin elősegíti a humán mycobacterium-ellenes hatást. A fertőzött betegeknél a

T-lymphocyták által extrarenálisan termelt 1,25-(OH)₂-D₃-vitamin javítja a macrophagok képességét, gátolva a mycobacteriumok növekedését. A D-vitamin receptor allélvariációi együtt járnak a tuberculosissal és más fertőzésekkel szembeni különböző fogékonysággal (8).

Először Hope-Simpson fogalmazta meg 1981-ben, hogy az influenza szezonális az UV sugárzással összefüggő, azonban az immunológiai hatások ismerete nélkül a szokatlan teóriával nem igen foglalkoztak (9).

Az influenza és a D-vitamin hiány kapcsolatát John Cannell és munkatársai írták le először 2006-ban. Ráműtettek, hogy a nyári hónapokban az UV sugárzás elég erős ahhoz, hogy a bőrben elegendő D-vitamin szintetizálódjon, azonban az őszi beköszöntével az UV sugárzás gyengülése miatt a D-vitamin szintézis abbamarad. A D-vitamin hiány azonban nem csak az influenzára tesz fogékonyra, hanem más légúti fertőzésekre is. Az influenza gyakori szövődménye a tüdőgyulladás, s a fentiek fényében nem véletlen, hogy éppen az alacsony D-vitamin szintet mutató idősokban és terhes nőkben a leggyakoribb komplikáció. A spanyol influenzában észlelt fokozott mortalitásért a szövődményként jelentkező tüdőgyulladást kísérő ún. „cytokin vihar” állt, azaz az immunrendszer vírus- és bakteriális fertőzésre adott rendkívül erős gyulladási válasza. A D-vitamin egyik hatása, hogy csökkenti a fálósejtek gyulladáskeltő citokin kibocsátását, másik, sokkal fontosabb hatása, hogy drámai mértékben megnöveli az antimikrobiális fehérje (AMP) termelődését. Ezt endogén antibiotikumnak is nevezik, mert ezen fehérjék közvetlenül képesek roncsolni a támadó mikroorganizmusokat és hatástalanítják az influenza vírusokat is (9).

Az in vitro vizsgálatok kimutatták, hogy autoimmun betegségeken a D-vitamin regulatív hatása előnyös, a D-vitamin hiány viszont kedvezőtlen, provokáló hatású. In vivo igazolásra került, hogy összefüggés van a D-vitamin hiány és az autoantitestek termelése között. Az IFN- α szint negatív korrelációt mutat a D-vitamin szinttel, valamint negatív korreláció áll fenn a D-vitamin szint és a B-sejtek aktivitását jelző intracelluláris pERK-szint között (5).

Az autoimmun betegségek epidemiológiai tanulmányozása során megfigyelték, hogy a mérsékelt égöv alatt jóval gyakoribb a sclerosis multiplex (SM), az 1-es típusú diabetes mellitus, a rheumatoid arthritis és a gyulladássos bélbetegségek előfordulása, mint a trópusi éghajlaton. Egyes szerzők szerint negatív korreláció figyelhető meg az UV-B sugárzás mennyisége és a sclerosis multiplex előfordulási gyakorisága között (10). Ismert adat az is, hogy a tavasszal született gyermekek SM-kockázata nagyobb azokénál, akik télen születnek. A jelenség hátterében az áll, hogy ezeket a gyermekeket az alacsonyabb D-vitamin ellátottsággal járó téli hónapokban hordja ki az anya. Ezt igazolták svéd vizsgálok is, akik 164 000

alany 291 500 biobankban őrzött vérmintájából azokét válogatták ki, akik gyermekénél a későbbiekben SM alakult ki. Harminchét, a terhesség első trimesztere alatt gyűjtött mintát vizsgáltak. Azt találták, hogy a 75 nmol/l (30 ng/ml) feletti anyai D-vitamin szint 61%-kal csökkenti a gyermek esetében az SM kockázatát, szemben az ez alatti értékkel (11).

A SM és a D-vitamin hiányos állapot közötti lehetséges kapcsolat mellett egyéb autoimmun betegségek, például I. típusú diabetes mellitus, rheumatoid arthritis, SLE, MCTD, NDC patogenezisének kutatása kapcsán is felmerült a D-vitamin deficiencia szerepe. SM-ben az exacerbatiók kora tavasszal gyakoribbak, a magasabb fertőzési ráta mellett a D-vitamin szint ingadozásának is szerepe van. Ennek ellenére hat klinikai vizsgálat metaanalízise alapján a nagyobb dózisú D-vitamin pótlás nem bizonyult hatékonynak sem a betegség megelőzésében, sem pedig a kezelésében (12,13). SLE-s betegekben gyakoribb a D-vitamin hiány, mint az átlagpopulációban. MCTD betegek felében találtak kórosan alacsony D-vitamin szintet. Rheumatoid arthritisben a D-vitamin pótlás csökkenti a betegség prevalenciáját és aktivitási szintjét (14). NDC-s betegek alfalcidollal való kezelése kapcsán azt találták, hogy nő a nTreg/Th17 sejt arány, csökken a Th1, nő a nTreg és iTreg sejtek száma (15).

Az alacsony D-vitamin szint nemcsak az autoimmunitásra jellemző citokin profilt változtatja meg, hanem hatással van a betegség aktivitására, az endothel-aktivációra, a fokozott kardiovaszkuláris rizikóra (5, 16).

Gaál és munkatársai az alfalcidol klinikai és immunológiai hatását vizsgálták psoriasisos arthropathiában (PsA). Vizsgálatukban arra keresték a választ, hogy kimutatható-e laboratóriumi módszerekkel változás az immunrendszer működésében aktivált D-vitamin kezelés mellett, illetve van-e kimutatható klinikai hatása az aktív D-vitaminnak arthritis psoriaticában. A vizsgálat 6 hónapig zajlott, stabil methotrexat bázis terápián lévő betegek kerültek beálogatásra. Densitometriával igazolt osteopenias betegeknek 2x0,25 μ g alfalcidol adása történt. Az eredmények azt mutatták, hogy az aktív D-vitamin kezelés szignifikánsan csökkentette:

- a CD3+/CD69+ aktivált T-sejtek számát az első 3 hónapban
- az IFN- γ termelő CD8+ T-sejtek számát az első 3 hónapban
- a szérumban IFN- γ szintet az első 3 hónapban
- a DAS28-t egyenletesen az első 6 hónapban
- mellékhatást sem klinikai, sem laboratóriumi szempontból nem találtak

Arra a következtetésre jutottak, hogy az aktív D-vitamin immunmoduláns hatással bír PsA-ban, hatása az 1. típusú immunválasz átmeneti, a betegség aktivitásának pedig folyamatos csökkenésében nyilvánult meg (17).

IRODALOM

Takács I.: A D-vitamin anyagcseréje. Magyar Orvos. 2014. 22. suppl. 1. 5.

Balogh S., Lakatos P., Takács I.: A D-vitamin-anyagcsere és a policisztás ovarium szindróma. Orvostovábbképző Szle, 2016. 23. 35–40.

Cutolo M.: Vitamin D and autoimmune rheumatic diseases. Rheumatology (Oxford). 2009. 48:210–2.

Szegedi A., Nagy G., Baráth S., Gaál János: A D3-vitamin immunmoduláló hatása. Magy Immunol/Hun Immunol 2007. 6. 4–10.

Bodolay E., Kiss E.: D-vitamin-hiány hatása az immunrendszerre. Magyar Orvos. 2014. 22. suppl. 1. 9–10.

Sambrook P., Henderson N. K., Keogh A. és mtsai.: Effect of calcitriol on bone loss after cardiac or lung transplantation. J. Bone Miner. Res. 2000. 15. 1818–24.

Equils O., Naiki Y., Shapiro A. M., Michelsen K. és mtsai.: 1,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits lipopolysaccharide-induced immune activation in human endothelial cells. Clin. Exp. Immunol. 2005. 143. 58–64.

Wilkinson R. J, et al.: Influence of D deficiency and vitamin D receptor polymorphism on tuberculosis among Gujarati Asians in west London: a case control study 2000; 355:618–21.

Szendi G.: Az influenza megelőzése D vitaminnal. tenyek-tevhitek.hu

Van Amerongen B. M, Dijkstra C. D., Lips P., Polman C. H.: Multiple sclerosis and vitamin D: an update. Eur. J. Clin. Nutr. 2004.58.1095–109.

Speer G.: A D-vitamin jelentősége neurológiai kórképekben és a neurorehabilitációban: a dementiától a sclerosis multiplexig I. rész: a D-vitamin szerepe a sclerosis multiplex megelőzésében és kiegészítő kezelésében. Ideggyógy. Szle. 2013. 66. 293–303.

Munger K. L.: Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. Neurology. 2004. 62. 60–5.

Autier P.: Vitamin D status and ill health: a systematic review. Lancet Diabetes and Endocrinol. 2014. 2–14.

Cutolo et all. Circannual vitamin D serum levels and disease activity in RA: Northern versus Southern Europe. Clin. Exp. Rheumatol. 2006. 24.702–704.

Zold E., Szodoray P., Nakken B., Barath S. és mtsai.: Alfacalcidol treatment restores derailed immune regulation in patients with undifferentiated connective tissue disease. Autoimmun Rev. 2011. 10.155–162.

Hajas A.: Vitamin D insufficiency in a large MCTD population. Autoimmun Rev. 2011.10. 317–24.

Gaál J., Lakos G., Szodoray P. és mtsai.: Immunological and clinical effects of alphacalcidol in patients with psoriatic arthropathy. Results of an open, follow up pilote study. Acta Dermato Venerol 2009. 2.140–144.

Az Osteológiai Szekció közreműködésével 2017 első félévében rendezendő tanfolyamok és kongresszusok

Január 27. és 28.:

Korszerű lehetőségek a fizioterápiában IV.

Magyar Radiológusok Társasága Osteológiai Szekció és a MH EK Reumatológia és Fizioterápia Szakrendelés – HRI

és a Semmelweis Egyetem ÁOK Honvéd-, Katasztrófa- és Rendvédelem Orvostan Tanszék

Helyszíne: MH EK Honvédkórház,

Hévízi Rehabilitációs Intézet

Február 10.:

MRI mozgásszervi tanfolyam klinikus orvosok, radiológus orvosok és asszisztensek, gyógytornászok számára
Magyar Radiológusok Társasága Osteológiai Szekció és a Szent András Kórház, Hévíz

Helyszíne: Hévíz, Szent András Kórház

Március 30 – április 1.:

Lézerterápia 2017.

Magyar Radiológusok Társasága Osteológiai Szekció és a MH EK Reumatológia és Fizioterápia Szakrendelés

és a Semmelweis Egyetem ÁOK Honvéd-, Katasztrófa- és Rendvédelem Orvostan Tanszék

Helyszíne: Magyar Honvédség EK Honvédkórház, 1134 Budapest, Róbert Károly krt. 44. – Kék előadóterem

Május 4. és 5.:

Fizioterápia és a környezet

Magyar Radiológusok Társasága Osteológiai Szekció és a Semmelweis Egyetem ÁOK Honvéd-, Katasztrófa- és Rendvédelem Orvostan Tanszék

MH EK Reumatológia és Fizioterápia Szakrendelés – BIK fizioterápia

Helyszíne: MH EK Honvédkórház, 1134 Budapest, Róbert Károly krt. 44. - Kék előadóterem

Május 25 – 27.:

XVIII. Osteológiai Kongresszus 2017.

Magyar Radiológusok Társasága Osteológiai Szekció és a Magyar Gyógytornász-Fizioterapeuták Társasága és a Magyar Osteoporosis és Osteoarthritis Társaság
Helyszíne: Balatonfüred, Hotel Flamingó