

Dostępne online www.sciencedirect.com

ScienceDirect

journal homepage: www.elsevier.com/locate/pepo

Praca poglądowa/Review

Witamina D a odporność u dzieci

Vitamin D and immunity in children

Nel Dąbrowska-Leonik*, Ewa Bernatowska

Klinika Immunologii Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa, Polska

INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 29.10.2015

Zaakceptowano: 07.12.2015

Dostępne online: xxx

Słowa kluczowe:

- witamina D
- układ immunologiczny
- pierwotne niedobory odporności

Keywords:

- Vitamin D
- Immune system
- Primary immune deficiencies

ABSTRACT

Vitamin D influence on immune cells has been known for years. Vitamin D deficiency is associated with increased susceptibility to infection, lower antibody production after immunisation, higher incidence of autoimmune diseases and worse course of the autoimmune-inflammatory diseases as data show. Decrease of vitamin D level in patients with large spectrum of primary immune disorders correlates with severity and duration of clinical symptoms, including respiratory tract infections. These patients usually should take higher doses of vitamin D supplementation than healthy population.

© 2015 Published by Elsevier Sp. z o.o. on behalf of Polish Pediatric Society.

Wstęp

Witamina D jest steroidowym związkem o działaniu plejotropowym, przede wszystkim na gospodarkę wapniowo-fosforanową. Prowitaminą D₃ ulega w keratynocytach i fibroblastach skóry fotoizomeryzacji pod wpływem promieniowania UV-B, a następnie pod wpływem energii cieplnej ciała przekształcona zostaje w witaminę D₃. Na produkcję witaminy D w skórze mają wpływ: pigmentacja skóry, grubość tkanki podskórnej, starzenie skóry, czas nasłonecznienia, powierzchnia skóry ekspozycyjnej na słońce, stosowanie kremów z filtrem przeciw UV-B, pora dnia, roku, szerokość geograficzna, pogoda, zanieczyszczenia powietrza.

Witamina D jest transportowana ze skóry lub z jelita cienkiego do wątroby z białkiem wiążącym witaminę D. W wątrobie ma miejsce hydroksylacja przy węglu C-25 katalizowana przez zespół hydroksylaz wchodzących w skład cytochromu P-450 i powstaje 25-hydroksywitamina D (25(OH)D), głównie kalcydiol. 25-(OH)D jest transportowana w połączeniu z białkiem wiążącym witaminę D do nerek oraz innych komórek (m.in. makrofagów) zawierających 1- α -hydroksylazę (CYP27B1), pod wpływem której powstaje 1,25-(OH)₂D.

Lipofilny kalcytriol przenika do wnętrza komórek docelowych, gdzie łączy się z receptorem jądrowym (vitamin D receptor; VDR). Receptor ten należy do rodziny receptorów jądrowych dla hormonów steroidowych i jest czynnikiem transkrypcyjnym regulującym ekspresję genów.

* Adres do korespondencji: Klinika Immunologii IPCZD, Al. Dzieci Polskich 20, 04-730 Warszawa, Polska. Tel.: +48 22 815 7385.

Adres email: nel.dabrowska@wp.pl (N. Dąbrowska-Leonik).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.pepo.2015.12.001>

0031-3939/© 2015 Published by Elsevier Sp. z o.o. on behalf of Polish Pediatric Society.

Wpływ 1,25-dihydroksywitminy D na układ immunologiczny

Ekspresja VDR jest obecna w wielu tkankach i reguluje wzrost, różnicowanie oraz funkcje wielu komórek, znajdująca jest m.in. w monocytach, makrofagach stymulowanych IFN- γ , komórkach dendrytycznych, komórkach NK, aktywowanych limfocytach T i B [1, 2]. W makrofagach i komórkach dendrytycznych obecna jest 1- α -hydroksylaza, więc komórki te nie tylko odpowiadają na działanie 1,25(OH) $_2$ D, ale również są zdolne do produkcji 1,25(OH) $_2$ D i działania autokrynnego i parakrynnego. Obecna w makrofagach 1- α -hydroksylaza jest identyczna jak nerkowa, jednak jej aktywność jest regulowana w inny sposób. Ekspresja 1- α -hydroksylazy w makrofagach jest pobudzana przez interferon gamma (IFN- γ), lipopolisacharydy, infekcje wirusowe [3–7]. W przeciwieństwie do nerek w makrofagach i komórkach dendrytycznych nie obserwuje się hamującego sprzężenia zwrotnego 1,25(OH) $_2$ D na aktywność 1- α -hydroksylazy. Ta obserwacja wyjaśnia przyczynę masywnej miejscowej produkcji 1,25(OH) $_2$ D w chorobach ze zwiększoną aktywnością makrofagów, jak choroby ziarniniakowe, m.in. sarkoidoza, gruźlica [3].

Liczba receptorów VDR zwiększa się wraz z aktywacją limfocytów. 1,25(OH) $_2$ D wpływa hamująco na produkcję cytokin prozapalnych przez limfocyty Th1 (IL-2, IFN- γ , TNF- α) oraz Th17 (IL-17) odgrywających istotną rolę w chorobach autoimmunizacyjnych i odrzucaniu przeszczepów, a pobudza wytwarzanie cytokin przeciwzapalnych przez limfocyty Th2 (IL-4, IL-5, IL-10) [8–13]. Kalcetriol ma wpływ pobudzający na limfocyty T regulatorowe (Treg) zapobiegające nadmiernej lub skierowanej przeciw własnym komórkom odpowiedzi immunologicznej [14]. Ekspresja ligandu Fas (FasL) na limfocytach T zmniejsza się pod wpływem 1,25(OH) $_2$ D, co powoduje

zahamowanie apoptozy m.in. komórek beta trzustki, na powierzchni których pojawiają się cząsteczki Fas pod wpływem IL-1 β , mechanizm ten jest istotny w rozwoju cukrzycy [15].






Kalcetriol może pośrednio hamować funkcję limfocytów B poprzez limfocyty CD4+ [16], poprzez hamujący wpływ cytokin wytwarzanych przez monocyty i makrofagi, jak również działać bezpośrednio na VDR limfocytów B, indukując ekspresję białek, które hamują proliferację aktywowanych limfocytów B, różnicowanie plazmacytów i wydzielanie immunoglobulin, przełączanie klas, a także indukując apoptozę aktywowanych komórek B [17]. Powyższy efekt obserwuje się w aktywowanych limfocytach B u pacjentów z chorobami autoimmunizacyjnymi, jak w toczeniu układowym [18]. Obserwuje się również hamujący wpływ 1,25(OH) $_2$ D na produkcję IgE przez limfocyty B [16] (Tab. 1).

Kalcetriol zwiększa zdolność chemotaksji i fagocytozy makrofagów niezbędną w procesach cytotoxycznosci wobec patogenów chorobotwórczych oraz komórek nowotworowych. Zwiększenie aktywności przeciwbakteryjnej jest efektem aktywacji genów kodujących białka o właściwościach przeciwbakteryjnych: defensyny β 2 i katelicydyny, przez kompleks 1,25(OH) $_2$ D $_3$ -VDR-RXR. Jednocześnie zmniejsza zdolność prezentacji antygenów limfocytom T poprzez zmniejszenie ekspresji cząsteczek MHC-II oraz cząsteczek kostymulujących: CD40, CD80, CD86 [19]. Pośrednio również poprzez zmniejszenie produkcji IFN- γ przez limfocyty Th1.

Ponadto kalcetriol zwiększa zdolność do autofagii, czyli usuwania uszkodzonych własnych białek i organelli komórkowych, co ma istotne znaczenie podczas zwalczania infekcji wirusowych [20], jak również w powstawaniu chorób autoimmunizacyjnych. Wpływ witminy D na indukcję autofagii ma miejsce nie tylko poprzez produkcję katelicydyn, ale również poprzez aktywację szlaków, takich jak Bcl-2, *mammalian target*

Tabela I – Wpływ witminy D na komórki układu immunologicznego

Table I – Effect of vitamin D on immune cells

Monocyty		<ul style="list-style-type: none"> • Zwiększenie produkcji peptydów przeciwbakteryjnych: katelicydyny, β-defensyny • Zmniejszenie produkcji cytokin prozapalnych: IL-6, IL-8, IL-12, TNF
Makrofagi		<ul style="list-style-type: none"> • Zwiększenie produkcji peptydów przeciwbakteryjnych: katelicydyny, β-defensyny • Pobudzenie fagocytozy, chemotaksji • Zmniejszenie produkcji cytokin prozapalnych IL-6, IL-8, IL-12, TNF
Komórki dendrytyczne		<ul style="list-style-type: none"> • Zahamowanie dojrzewania • Zmniejszenie ekspresji cząsteczek MHC klasy II • Zmniejszenie ekspresji cząsteczek kostymulujących (CD40, CD80, CD86) • Zmniejszenie produkcji (IL-12) • Zwiększenie produkcji cytokin hamujących (IL-10)
Limfocyty T		<ul style="list-style-type: none"> • Aktywacja Treg, Th2 • Zahamowanie produkcji cytokin prozapalnych przez limfocyty Th1, Th17
Limfocyty B		<ul style="list-style-type: none"> • Hamowanie proliferacji • Hamowanie różnicowania w komórki plazmatyczne • Zmniejszenie produkcji IgG, IgM

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/2675275>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/2675275>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)