

WPŁYW WITAMINY D NA FUNKCJE UKŁADU ODPORNOŚCIOWEGO W OKRESIE Wczesnodziecięcym

INFLUENCE OF VITAMIN D ON IMMUNE FUNCTION IN EARLY CHILDHOOD

Jerzy Szczapa¹

STRESZCZENIE

Wykazano immunomodulacyjne działanie witaminy D. Mechanizmy tego oddziaływania na odporność wrodzoną i nabytą są złożone i jeszcze całkowicie nie są poznane. Biologiczny efekt działania jest wynikiem genowej regulacji receptora VDR. Działanie witaminy D polega na uwalnianiu peptydów o działaniu przeciwdrobnoustrojowym, supresji zapalenia oraz regulacji funkcji limfocytów pomocniczych Th1/Th2. Istnieją mocne dowody potwierdzające, że witamina D obniża częstość zakażeń. Znaczenie witaminy D w regulacji odporności w okresie perinatalnym oraz u małych dzieci wymaga dalszych badań.

SŁOWA KLUCZOWE: funkcje odpornościowe, witamina D, dziecko

ABSTRACT

Vitamin D has been shown to present immunomodulatory effects. The mechanisms by which vitamin D influences immune function are complex. The biological effects of vitamin D are achieved through the regulation of gene expression modulated by VDR receptor. Vitamin D induces the expression of antimicrobial peptides, suppresses inflammatory immune responses and modulates immune responses by regulating Th1/Th2 balance. There is evidence that vitamin D can reduce the rates of infections in infants. The role of vitamin D in immunomodulation in perinatal period and early childhood requires further investigation.

KEY WORDS: immunomodulation, vitamin D, infants

WPROWADZENIE

Witamina D pełni w organizmie człowieka wiele ważnych funkcji. Oprócz znanego jej wpływu na metabolizm wapnia i mineralizację kości jest stwierdzone również korzystne oddziaływanie na gospodarkę fosforu oraz magnezu [1]. Pokarm matki, który stanowi niewątpliwie najlepsze źródło pożywienia dla dziecka we wczesnym okresie życia, zawiera zaledwie 25–78 jednostek witaminy D w litrze pokarmu, czyli nie pokrywa zapotrzebowania dziecka na tę witaminę [2]. Z powyższych względów jest konieczna suplementacja diety dziecka witaminą D od pierwszych dni życia. Deficyt witaminy D prowadzi do uwalniania parathormonu, który następnie uwalnia wapń z kości, co wywołuje krzywicę. Niedobór witaminy D można stwierdzić w każdym okresie rozwoju, w tym w czasie ciąży, a także w dalszym okresie życia. Wykazano związek niedoboru witaminy D z zaburzeniami dotyczącymi układu sercowo-naczyniowego, nerwowego, pokarmowego oraz oddechowego. W ostatnich latach zwrócono uwagę na znaczenie witaminy D w regulacji odporności. Wykazano związek między dysfunkcją układu odpornościowego u dzieci a niedoborem witaminy D w szeregu zaburzeń chorobowych, na przykład w niedoborach odporności wro-

dzonej, zakażeniach, alergii oraz takich chorobach autoimmunologicznych, jak cukrzyca typu I [3].

METABOLIZM WITAMINY D

Witamina D występuje w organizmie człowieka w dwóch postaciach: witaminy D₂ (ergokalciferol) oraz D₃ (cholecalciferol). Witamina D₂ jest dostarczana w produktach roślinnych, natomiast witamina D₃ tworzy się z prekursora 7-dehydrocholesterolu w organizmach zwierzęcych w następstwie działania promieniowania ultrafioletowego. Aktywna biologicznie forma witaminy D-1α 25 dihydroksywitamina D (1,25(OH)₂ D₃) powstaje z 25-hydroksywitaminy D₃ – kalcidiolu (25(OH) D₃). Kalcidiol tworzy się w następstwie dwuetapowej hydroksylacji w wątrobie z cholecalcitrolu i ergokalciferolu, jest katalizowany przez cytochrom P4502R1(CYP2R1) i inne enzymy, a jego stężenie w tkankach obwodowych jest ściśle regulowane w procesie 1α hydroksylacji przez cytochrom CYP 27B1.

Czas połowicznego rozpadu 25 (OH) D₃ wynosi od dwóch tygodni do dwóch miesięcy. Postać ta jest biologicznie nieaktywna. W następstwie kolejnego procesu hydroksylacji w nerkach powstaje aktywna forma witaminy D 1,25(OH)₂ D₃ – kalcitrol [4]. Poziom

¹ Wyższa Szkoła Pedagogiki i Administracji w Poznaniu, Wydział Zdrowia Publicznego

Adres do korespondencji: Jerzy Szczapa, Wyższa Szkoła Pedagogiki i Administracji w Poznaniu, Wydział Zdrowia Publicznego, ul. Bułgarska 55, 60-320 Poznań, e-mail: jerzy.szczapa@gmail.com, tel. 61 646 02 67

25(OH) D₃ w osoczu krwi zależy od zawartości w diecie witaminy D₃ oraz ekspozycji na słońce. W tkankach aktywna postać witaminy D wiąże się receptorem jądrowym witaminy D (VDR); jest on jądrowym czynnikiem transkrypcyjnym, aktywującym geny odpowiedzialne za działanie witaminy D (VDRE₃). Działanie biologiczne aktywnego metabolitu witaminy D zależy od liczby receptorów VDR oraz ich zdolności wiązania się z 1,25(OH)₂ D₃ [5]. W ostatnim czasie wykazano również pozanerkową konwersję 25(OH) D do 1,25(OH)₂ D między innymi w łożysku, ale także w komórkach należących do układu odporności wrodzonej, takich jak: monocyty, makrofagi, komórki dendryczne oraz nabłonkowe [4]. Produkcja komórkowa i stężenie w osoczu krwi aktywnego metabolitu witaminy D zależą od stężenia wapnia, parathormonu oraz czynnika wzrostu fibroblastów [5]. Lokalna synteza 1,25(OH)₂ D jest regulowana przez mechanizmy niezależne od stężenia wapnia, a jej wysokie stężenia mogą być tworzone w celu zwiększenia aktywności odporności wrodzonej [6].

Stężenie 25(OH) D w osoczu krwi jest uznawane za najbardziej miarodajny wykładnik zaopatrzenia organizmu w witaminę D. Poziom witaminy D powyżej 20 ng/ml uznaje się za wystarczający, chociaż endokrynolodzy twierdzą, że stężenie 25(OH) D > 30 ng/ml jest bardziej bezpieczne dla prawidłowego funkcjonowania układu kostnego [7].

IMMUNOMODULACYJNE DZIAŁANIE WITAMINY D

W szeregu badań wykazano, że witamina D ma działanie immunomodulacyjne, obejmujące ograniczenie zakażeń bakteryjnych i wirusowych oraz nasilenie zapalenia, a także regulację procesów nadwrażliwości. Stwierdzono wpływ witaminy D na stymulację, różnicowanie, hamowanie oraz apoptozę szeregu subpopulacji komórek biorących udział w procesach odpornościowych. Wpływ ten poprzez receptory VDR znajdujące się na komórkach odpornościowych obejmuje modulację odporności zarówno wrodzonej, jak i nabytej. Stwierdzono ponadto, że witamina D wykazuje wpływ na sekrecję prozapalnych cytokin i chemokin [8].

Produkcja aktywnych metabolitów witaminy D w komórkach układu odpornościowego zależy od receptorów VDR i cytochromu CYP 27B.1 i podlega stymulacji przez antygeny drobnoustrojów oraz jest regulowana przez złożony system cytokin, niezależnie od równowagi wapniowej w organizmie.

Działanie witaminy D w okresie perinatalnym

W szeregu badań wykazano, że witamina D ma ważny wpływ na rozwój ciąży. Jest stosowana w leczeniu poronień nawykowych [9]. Ma to związek z jej prawdopodobnym działaniem obniżającym syntezę w mięśniach macicy cytokin prozapalnych, takich jak: kachektyna, IL-6, GM-CSF (ang. granulocyte macrophage colony stimulating factor), z równoczesnym

wzrostem ekspresji mRNA działającego przeciwbakteryjnie peptydu katelicyny [10]. Wykazano również, że niedobór witaminy D u ciężarnej jest jednym z czynników ryzyka narodzin dziecka z niedoborem należnej masy ciała [9]. Ponadto stwierdzono istotny związek niedoboru witaminy D w ciąży z obserwowanymi w późniejszym okresie życia dziecka zaburzeniami mowy [11]. Sugeruje się również zależność pomiędzy niedoborem witaminy D w ciąży a wystąpieniem u dziecka zaburzeń związanych z autyzmem [12].

Wykazano, że podawanie ciężarnej w trzecim trymestrze ciąży witaminy D w dawce 4400 j spowodowało wzrost stężenia 25(OH) D w osoczu krwi do odpowiedniego poziomu (> 30 ng). Wiązało się to z istotnym nasileniem się u noworodków produkcji prozapalnych cytokin: 1,75 dla GM-CSF, 2,015 dla interferonu α , 1,72 dla interleukiny 1- β , 1,7 dla interleukiny 6 oraz 1,78 dla interleukiny 8. Nie wykazano natomiast wpływu na stężenie przeciwwzpalnie działającej interleukiny 10. Stwierdzono również u pacjentów, którzy otrzymali witaminę D, wyższy poziom ekspresji genów dla receptorów TLR9 i TLR2 w komórkach jednojądrzastych sznura pępowinowego. W powyższych komórkach stwierdzono ponadto czterokrotny wzrost produkcji IL-17A oraz wzrost stężenia IL-10 stymulowanej deksametazonem [13]. To pokazuje, że witamina D podana w ciąży w wysokiej dawce aktywuje układ odporności wrodzonej, lecz mechanizm działania nie jest dokładnie poznany.

Wykazano związek pomiędzy nasiloną reakcją cytokinową u noworodka, szczególnie związaną z interferonem α , a zmniejszeniem się częstości chorób układu oddechowego, przyczyniających się do wystąpienia w późniejszym okresie życia alergii i astmy [14]. Stwierdzono również, że przyjmowanie wysokich dawek witaminy D w ciąży zmniejsza u dzieci ryzyko zakażeń dolnych dróg oddechowych (zapalenia płuc, oskrzeli) oraz nieswoistych infekcji dróg oddechowych [15]. Właściwy poziom witaminy D w organizmie dziecka, szczególnie wcześniaka, może mieć wpływ na częstość sepsy wywołanej przez gronkowce koagulazoujemne [16]. Witamina D nasila ponadto produkcję ważnych peptydów antybakteryjnych, w tym katecylidyny, która ma istotne znaczenie w ograniczaniu rozwoju sepsy [17]. Powyższe obserwacje pokazują, że witamina D może wpływać na przebieg ciąży, ograniczać zaburzenia związane z zakażeniem perinatalnym oraz stymulować odporność noworodka.

Wpływ witaminy D na odporność wrodzoną

Po urodzeniu odporność dziecka zależy głównie od odporności wrodzonej. Ma ona charakter nieswoisty i stanowi pierwszą linię obrony organizmu. Proces jej aktywacji następuje w wyniku prezentacji antygenów infekcyjnych, które stymulują układ odpornościowy. Witamina D przez aktywację receptorów VDR w aktywowanych monocytach, neutrofilach, komórkach epitelialnych aktywuje układ odporności wrodzonej do produkcji szeregu białek biorących udział w proce-

sach odpornościowych, takich jak: cytokiny, hemokiny, peptydy antybakteryjne oraz receptory PRRs (ang. pattern recognition receptors) [18]. Receptory VDR i aktywna postać witaminy D mają szczególne znaczenie w uruchamianiu produkcji aktywnych peptydów antybakteryjnych, takich jak katelicyna oraz beta defensyny. Ponadto wykazują działanie regulujące funkcje prozapalnych limfocytów: osłabiają ich działanie i równocześnie nasilają rozwój i działanie limfocytów regulujących (Treg) [5]. Receptory VDR wpływają ponadto na transkrypcję szeregu innych genów biorących udział w procesach odpornościowych. W następstwie działania $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ obniża się adhezja, chemotaksja i agregacja neutrofilii z równoczesną poprawą ich mobilności. W populacji monocytów zmniejsza się ekspresja receptorów TLR2 i TLR4, a nasilają się procesy autofagii indukowane katecylidyną. Natomiast w populacji komórek NK (naturalnych zabójców) wzrasta ich liczba i nasilają się procesy cytotoxiczne. Liczba komórek NK i aktywność cytotoxiczna się zwiększają wraz z wzrostem stężenia witaminy D w osoczu [19].

Jednym z ważnych elementów obrony organizmu jest obecność białek antybakteryjnych, których produkcja jest indukowana przez zakażenie lub zapalenie. Obejmują one katelicynę, sześć α defenzyn i cztery β defenzyny [20]. Witamina D indukuje transkrypcję genów kodujących produkcję katelicyny w takich komórkach, jak makrofagi, monocyty i neutrofile, następnie katelicyna uszkadza lipoproteinowe błony komórkowe drobnoustrojów, co prowadzi do ich autofagii, a więc pełni ona ważne funkcje obronne. Dotychczasowe badania wykazują, że działania witaminy D w zakresie odporności wrodzonej dziecka są związane głównie z jej stabilizującym wpływem na równowagę limfocytów pomocniczych Th1/Th2 oraz stymulującym uwalnianiem peptydów przeciwdrobnoustrojowych, szczególnie katelicyny.

Wpływ witaminy D na odporność nabytą

Odporność nabytą tworzą limfocyty T, B oraz komórki dendryczne, które mają receptory VDR wrażliwe na działanie witaminy D [21]. Powyższe elementy komórkowe są zdolne do produkcji różnych przeciwciał, cytokin, chemokin oraz hormonów. Aktywowane limfocyty CD8+ mogą różnicować się w kierunku limfocytów cytotoxicznych, natomiast CD4+ w kierunku limfocytów pomocniczych, głównie regulatorowych (Treg): Th1, Th2, Th9, Th17. Komórki te produkują szereg cytokin. I tak Th1 produkują IL-2, kachektynę, (TNF) oraz interferon α , natomiast Th2 uwalniają IL-3, IL-4, IL-5, IL-10, IL-13. Ponadto limfocyty CD4+, Th2 stymulują produkcję immunoglobulin, aktywację makrofagów i mastocytów oraz eozynofili, a Th1 mają kluczowe znaczenie w stymulacji odpowiedzi organizmu na zakażenie [22]. Ogólnie biorąc, limfocyty Th1 zwiększają odporność komórkową, natomiast Th2 humorálną. Subpopulacja limfocytów T, obejmująca CD8+, CD4+, NK oraz komórki pamięci, zawiera w dużym stężeniu receptory

VDR oraz hydrolazę 1α aktywującą witaminę D. Witamina D, oddziałując za pośrednictwem IL-12, hamuje odpowiedź Th1 i jednocześnie różnicowanie oraz aktywację tych komórek. Działanie witaminy $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ polega nie tylko na bezpośrednim hamowaniu różnicowania i dojrzewania komórek dendrycznych, ale również na supresji uwalniania prozapalnych limfocytów Th1 i Th17 oraz równoczesnym nasileniu sekrecji interleukiny 10, która promuje uwalnianie limfocytów regulacyjnych (tab. 1) [23].

Witamina D w zakażeniach bakteryjnych i wirusowych

Istnieje wiele dowodów klinicznych potwierdzających, że witamina D ma korzystny ochronny wpływ na przebieg infekcji bakteryjnych i wirusowych. Niedobór witaminy D jest niezależnym czynnikiem wzrostu ryzyka rozwoju zakażenia wirusowego w drogach oddechowych [8]. Komórki nabłonka oddechowego wykazują wysoki poziom 1α hydrolazy aktywującej nieaktywną postać witaminy D ($25\text{OH})\text{D}$ do aktywnego metabolitu $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ [24]. Wywołuje to wzrost ekspresji genów zależnych od witaminy D, wpływających na odporność wrodzoną indukując uwalnianie peptydów przeciwdrobnoustrojowych (katelicyna) oraz prozapalnych cytokin, jak kachektyna i IL-6. Stwarza to możliwości nasilenia odporności wrodzonej w odpowiedzi na infekcje bakteryjną i wirusową. Wykazano, że peptyd CAMP/LL37, którego uwalnianie jest indukowane przez witaminę D, wykazuje aktywność skierowaną przeciwko wirusom otoczkowym w grypie typu A oraz rinowirusom [25]. Badania kliniczne obejmujące zakażenia wywołane przez rinowirusy, enterowirusy, parainfluenze, koronowirusy, RSV, adenowirusy, wirusy grypy typu A wykazały, że witamina D nie zawsze wpływa na ich replikację i oczyszczanie in vitro w hodowli komórek nabłonka oddechowego, natomiast głównie wykazuje działanie modulujące równowagę limfocytów Th1/Th2, ekspresję i sekrecję interferonu typu I, chemokin, prozapalnych cytokin oraz peptydów przeciwdrobnoustrojowych. Poznanie działania witaminy D w infekcjach wirusowych wymaga dalszych badań.

Zakażenie wirusem Covid-19

Obserwacje kliniczne prowadzone u osób dorosłych wykazują, że kluczowym zagadnieniem w postępowaniu w zakażeniu COVID-19 jest ograniczenie nadmiernego odczynu zapalnego wywołanego przez wirusy. Z powyższych względów leczenie przeciwcytokinowe i przeciwzakrzepowe ma kluczowe znaczenie w postępowaniu leczniczym. Witamina D przez swoje działanie modulujące proces zapalny może osłabić niekontrolowane uwalnianie prozapalnych cytokin, stymulowane przez wirusy. W związku z tym profilaktyczne zastosowanie witaminy D może mieć korzystny wpływ na przebieg zakażenia [26]. Zagadnienia te są mało poznane, wymagają dalszych badań.

Tab. 1. Wpływ witaminy D na funkcje odpornościowe (wg [19]).

Typ komórki	Obecność witaminy D	Działanie
Neutrofile	Wystarczająca	<ul style="list-style-type: none"> • Podwyższenie ekspresji CD14 • Obniżenie ekspresji IL 1β • Podwyższenie ekspresji katelicydyny
	Niedostateczna	<ul style="list-style-type: none"> • Upośledzenie migracji • Obniżenie produkcji leukotrienu B4 • Podwyższenie ekspresji CD14 • Wzrost produkcji wolnych rodników tlenowych • Indukcja autofagii przez katelicydynę
Monocyty	Wystarczająca	<ul style="list-style-type: none"> • Wzrost ekspresji CD14 • Wzrost aktywności cytolitycznej • Obniżenie aktywności cytolitycznej w CD16+ komórkach NK
Komórki Th1	Wystarczająca	<ul style="list-style-type: none"> • Obniżenie aktywności i różnicowania komórek Th1
Komórki Th2	Wystarczająca	<ul style="list-style-type: none"> • Indukcja różnicowania przez IL-4 • Hamowanie proliferacji komórek B i T

NK – komórki naturalni zabójcy, Th1 – limfocyty pomocnicze, IL 1β – interleukina 1 beta, IL-4 – interleukina 4.

PODSUMOWANIE

Witamina D₃ wykazuje szerokie działanie biologiczne, obejmujące nie tylko wpływ na układ kostny i gospodarkę wapniową. Należy tu wymienić wpływ na funkcje odpornościowe organizmu dziecka w zakresie zarówno odporności wrodzonej, jak i nabytej. Wiąże się to z ograniczeniem zakażeń bakteryjnych i wirusowych, osłabieniem nasilenia zapalenia oraz regulacją takich procesów przebiegających z nadwrażliwością, jak astma oskrzelowa i skaza atopowa. Według dotychczasowej wiedzy działanie to jest regulowane przez wpływ witaminy D na aktywację i różnicowanie limfocytów pomocniczych Th1/Th2 oraz stymulację uwalniania peptydów przeciwdrobnoustrojowych. Konieczne są w tym zakresie dalsze badania, szczególnie dotyczące działania witaminy D w okresie perinatalnym.

PIŚMIENNICTWO

1. Bikle DD i wsp. Ekstraskeletal action of vitamin D. *Ann NY Acad Sci* 2016;1376.29.
2. Wagner CL i wsp. AAA section on breastfeeding American Academy of Pediatrics Committee of Nutrition. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants children and adolescens. *Pediatrics* 2008;122.1142.
3. Mailhot G i wsp. Vitamin D and immunity in infants and children. *Nutrients* 2020;12.1233.
4. Liu PT i wsp. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* 2006;311.1770.
5. Bovillon R i wsp. Skeletal and extraskeletal actions of vitamin D, current evidence and outstanding questions. *Endocr Rev* 2018;40.11.09.
6. Zdrenghea MT i wsp. Vitamin D modulation of innate immune responses to respiratory viral infections. *Rev Med Virol* 2017;27.1909.
7. Holick MF i wsp. Evaluation, treatment and prevention of vitamin D from the Institute of Medicine what clinicians need to now. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96.1911.
8. Greiller CL i wsp. Modulation of the immune response to respiratory viruses by vitamin D. *Nutrients* 2015;7.4240.
9. Fuller KE. Low birth-weight infants the continuing ethnic disparity and the interaction of biology and environment. *Ethn Dis* 2000;432.10.
10. Evans KN i wsp. Effects of 25-hydroxy vitamin D₃ and 1.25 dihydroxy vitamin D₃ on cytokine production by human decidual cells. *Biol Reprod* 2006;75.816.
11. White AJD i wsp. Maternal serum vitamin D levels during pregnancy and off spring neurocognitive development. *Pediatrics* 2012;129.485.
12. Canell II. Autism and vitamina D. *Med Hypotheses* 2008;70.750.
13. Hornsby E i wsp. Vitamin D supplementation during pregnancy. Effect on the neonatal immune system in a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141.269.
14. Sevigan W i wsp. Predictors of neonatal production of IFN-gamma and relation to later wheeze. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129.567.
15. Fried DA i wsp. Maternal and cord blood vitamin D status and childhood infection and allergic disease a systemic review. *Nutr Rev* 2016;74.387.
16. Nelson A i wsp. Staphylococcus epidermidis isolated from newborn infants express pilus like structures and are inhibited by the cathelicidin derived antimicrobial peptide LL37. *Pediatr Res* 2019;66.174.
17. Cariolow M i wsp. Importance of vitamin D in acute and critically ill children with subgroup analyses of sepsis and respiratory tract infections. A systematic review and metaanalysis. *BMJ* 2019;9.027.666.
18. Wang TT i wsp. 1.25 Dihydroxyvitamin D₃ is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. *J Immunol* 2004;173.2909.
19. Clancy N i wsp. Vitamin D and neonatal immune function. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013;26.639.
20. Swalfenberg GK. A review, of critical role of vitamin D in the functioning of immune system and the clinical implications of vitamin deficiency. *Mol Nutr Food Res* 2010;54.1.
21. Chen S i wsp. Modulatory effects 1.25-dihydroxyvitamin D₃ 0₄ human B cell differentiation. *J Immunol* 2007;2179.1634.
22. Fitch N i wsp. Vitamin D (1,25 (OH) 2 D3) differentially regulates human innate cytokine response to bacterial versus virol pattern recognition receptor stimuli. *J Immunol* 2016;196.2965.
23. Daniel C i wsp. Immune modulatory treatment of trinitrobenzene sulfuric acid colitis with calcitrol is associated with change of a Thelper (Th) 1/Th17 to Th2 and regulatory T cell profile. *J Pharmacol Exp Ther* 2008;23.324.
24. Hansdotir S i wsp. Respiratory epithelial cells convert inactive vitamin D to its active form. *J Immunol* 2008;181.7090.
25. Barlow PG i wsp. Antiviral activity and increased host defense against influenza infection eliated by human cathelicidin. *PLoS ONE* 2011;6.25333.
26. Frank HL i wsp. Vitamin D insufficiency is prevent in severe Covid-19.

*data przyjęcia pracy – 5.11.2020
data akceptacji – 25.11.2020*