

نقش ویتامین D در سیستم ایمنی

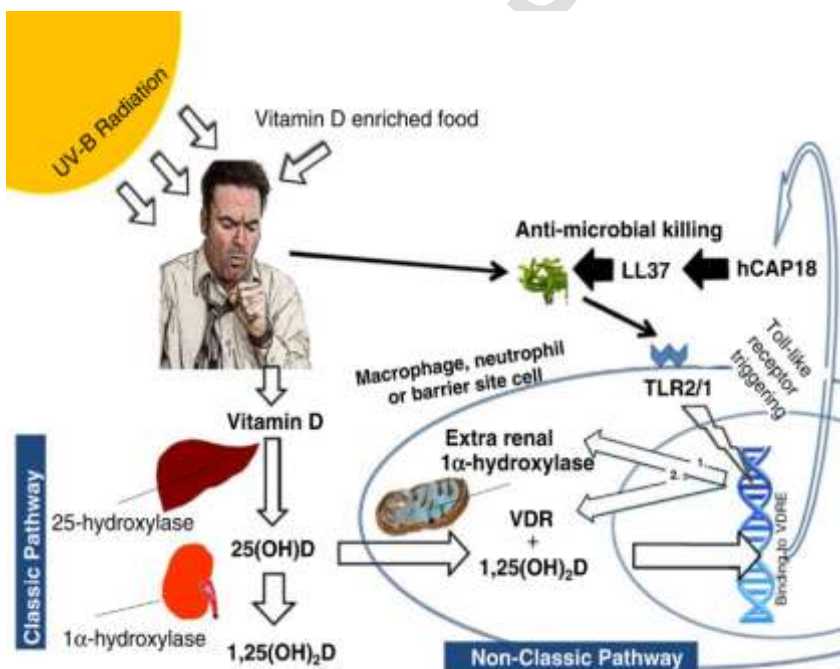
مریم نیکونژاد دانشجوی کارشناسی ارشد ایمنی شناسی ورودی ۹۰

فهرست

| | | |
|---|-------|--------------------------------------|
| ۱ | | مقدمه |
| ۲ | | سیکل ویتامین D |
| ۲ | | نقش ویتامین D در سیستم ایمنی ذاتی |
| ۵ | | نقش ویتامین D بر سیستم ایمنی اکتسابی |
| ۵ | | نقش ویتامین D در سرطان |
| ۶ | | نقش ویتامین D در بیماریهای خودایمن |
| ۶ | | نقش ویتامین D در بیماریهای ریوی |
| ۷ | | نقش ویتامین D در بیماریهای ویروسی |
| ۷ | | نقش ویتامین D در صدمات حاصل از SM |
| ۷ | | سطح سرمی ویتامین D |
| ۷ | | Reference |

مقدمه

استفاده از خواص ویتامین D در درمان عفونت به ۱۵۰ سال قبل 1849 برمی گردد، زمانی که william از روغن کبد ماهی در درمان 400 بیمار مسلول و ۴۰ سال بعد Niles finsen از نورخشید در درمان لوپوس استفاده کرد. روغن ماهی و اشعه UV منبع غنی ویتامین D هستند.



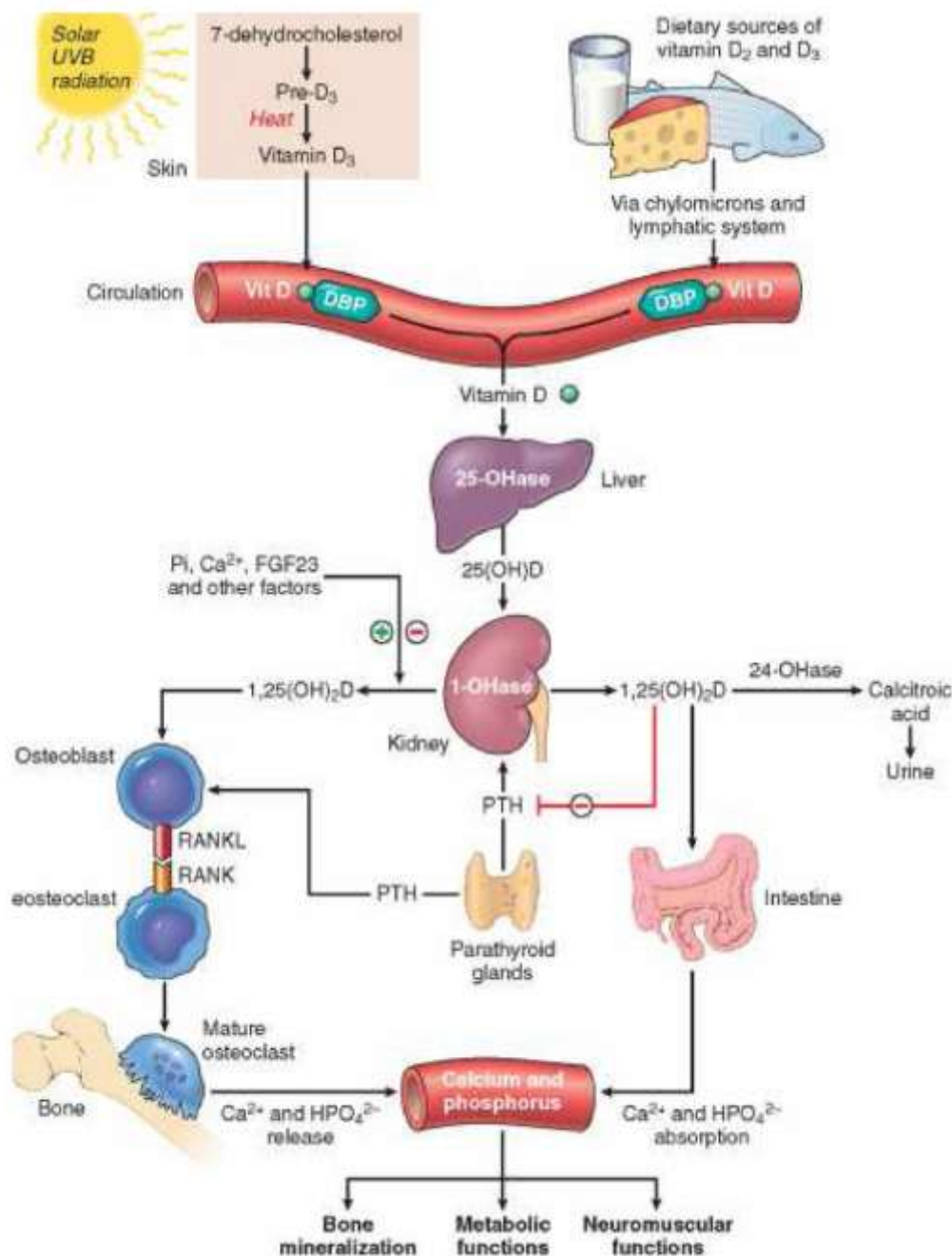
تصویر 1

ویتامین D در بدن انسان بطور کلی دارای دو نقش کلاسیک و غیرکلاسیک است. نقش غیرکلاسیک ویتامین D، ۳۰ سال قبل با شناسایی رسیپورهای داخل سلولی D فعال (1,25(OH)2D)، یا VDR در انواع سلولهای نوپلازی شناخته شد و مشخص شد که اتصال ویتامین D به گیرنده (VDR) در سلولهای سرطانی مانع از تکثیر و تمایز آنها می شود. با مشخص شدن بالا بودن سطح سرمی ویتامین D در بیماران سارکوئیدوزیس نقش غیرکلاسیک این مولکول در سیستم ایمنی برای اولین بار شناخته شد. بالا بودن سطح سرمی ویتامین D در این بیماران بدلیل فعالیت بالای آنزیم تولید کننده ویتامین D3 فعال است که

این در نتیجه فعالیت زیاد ماکروفاژها در بدن است. (تصویر ۱)

سیکل ویتامین D

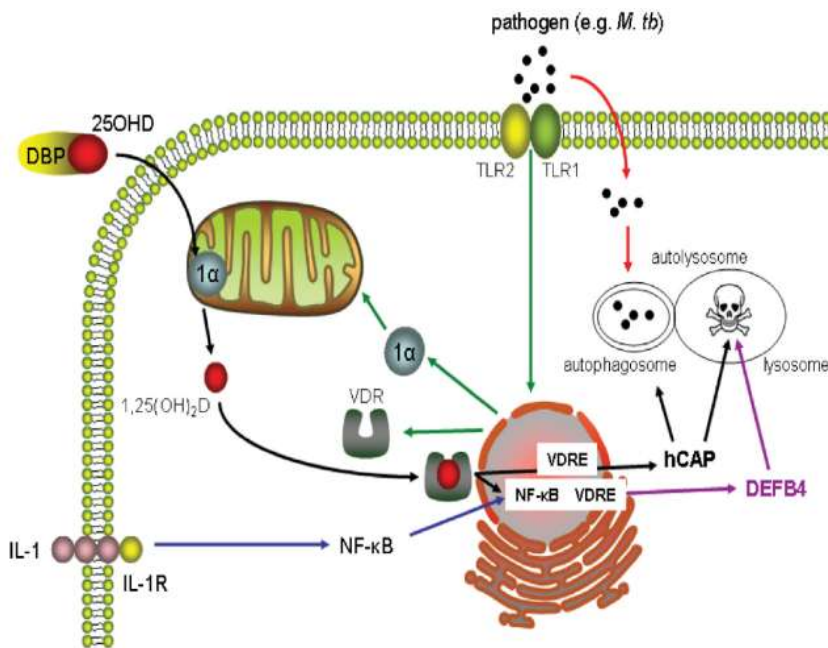
25 (OH) D ، یک فاکتور اندوکراین است که با تاثیر روی بازجذب کلیوی و روده‌ای میزان کلسیم گردش را تنظیم می‌کند و در ضمن تاثیر خود را بر سیستم ایمنی می‌گذارد. ویتامین D جذب شده از سیستم گوارش و ساخته شده در زیر پوست، در کبد توسط آنزیم α -25 هیدروکسیلاز به شکل 25(OH) D و در کلیه‌ها توسط α -1 هیدروکسیلاز 1,25 (OH)₂ D تبدیل می‌شود. آنزیم α -25 هیدروکسیلاز فاقد تنظیم است و تمام D3 جریان خون را هیدروکسیله می‌کند. اما α -1 هیدروکسیلاز توسط متابولیت‌های 1,25 (OH)₂ D و کلسیم و فسفات جریان خون و هورمون PTH تنظیم می‌شود. (تصویر ۲)



تصویر 2

رسپتور داخل سلولی ویتامین D، VDR می‌باشد که در سلولهای بافتهای مختلف شامل: مغز، قلب، پوست، روده، پرستات، پستان، استخوان، کلیه، پاراتیروئید، اپی‌تلیال و سلولهای ایمنی بیان می‌شوند. تولید لوکال ویتامین D در صورتی که همراه با

بیان VDR باشد می‌تواند در کنار تاثیرات پاراکرین روی سلولهای مجاور، تاثیرات اتوکرین نیز بگذارد. اتصال $1,25(OH)_2D$ به VDR که یک رسپتور هسته‌ای است که به ناحیه VDRE پروموتور ژن مربوطه متصل می‌شود و منجر به رونویسی از ژن می‌شود. طبق گزارشات ویتامین D می‌تواند روی ۹۰۰ ژن اثر تنظیمی داشته باشد. (تصویر ۳)



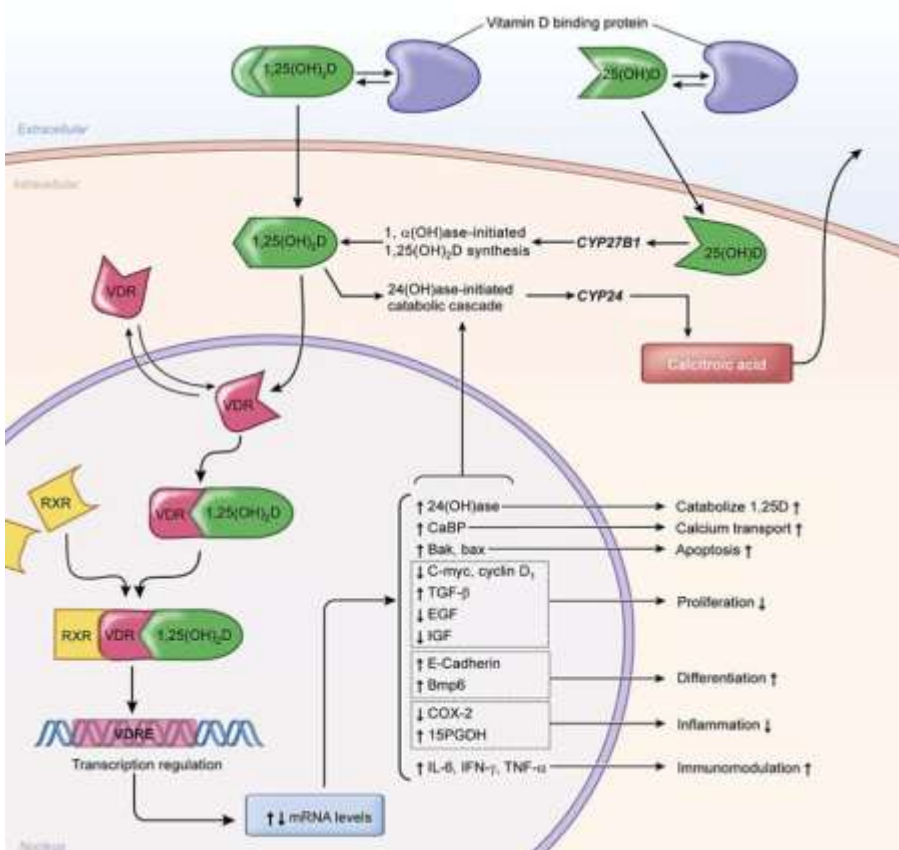
تصویر 3

ویتامین D فعال توسط $\alpha-1$ هیدروکسیلاز میتوکندریایی سلولهای سیستم ایمنی مانند ماکروفاژ، نوتروفیل و کراتینوسیت‌ها تولید می‌شود و نیز VDR در دندریتیک سل (DC)، NK، مونسیت (MO)، ماکروفاژ (MQ)، B، T و کراتینوسیت بیان می‌شود و غلظت این رسپتور در سلولهای ایمنی در تیموس بالاتر است.

نقش ویتامین D در سیستم ایمنی ذاتی

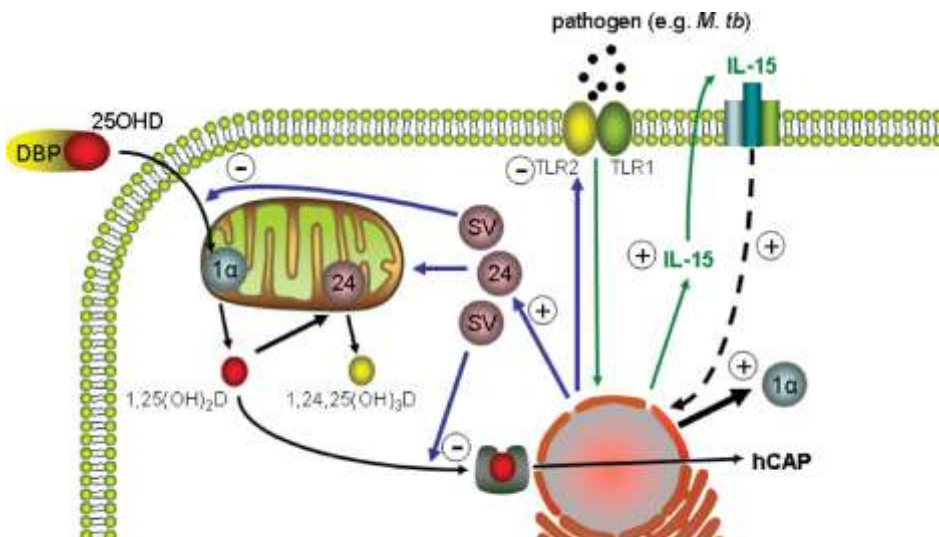
از آنجایی که اولین بار در بیماران سارکوئیدوزیس بالا بودن میزان فعالیت $\alpha-1$ هیدروکسیلاز در MO، MQ و بالابودن $1,25(OH)_2D$

در خون این بیماران شناخته شد لذا ابتدا نقش ویتامین D در سیستم ایمنی ذاتی و در فعالیت MO، MQ مشخص گردید. یکی از تاثیرات ویتامین D در سیستم ایمنی ذاتی، بیان ژن کاتلیسیدین در تمام رده‌های سلولی و β -دفنسین در کراتینوسیت‌های اولیه و سلولهای ادنوکارسینوما ریبه است.



کاتلیسیدین، یک پپتید ضد میکروبی است که در نوتروفیل، ماکروفاژ، سلولهای اپی‌تلیال پوست و مجاری گوارشی و تنفسی تولید می‌شود. اشغال TLR1/2 توسط اجزاء پاتوژن‌ها با تاثیر بر بیان ژن انزیم $\alpha-1$

هیدروکسیلاز (CYP27B1) منجر به افزایش $1,25(OH)_2D$ و نیز با تاثیر بر بیان ژن VDR منجر به افزایش بیان ژن کاتالسیدین (hCAP) می‌شود. اتصال VDR/D به VDRE همراه با فاکتور نسخه برداری NF- κ B حاصل سیگنالینگ IL-1R منجر به بیان ژن دفسین β_4 (DEFB4) می‌شود و در نهایت بیان ژن این دو پپتید منجر به لیز پاتوژن درون فاگولیزوزوم و اتوفاگوزوم می‌شود. (تصویر ۴) علاوه بر TLR1/2 ، دیگر TLRها مانند TLR4 و سایر سایتوکاین‌ها مانند IFN- γ و IL-15 نیز می‌توانند منجر به بیان ژن CYP27B1 از مسیرهای سیگنالینگ NF- κ B و JAK-STAT و P38 MAPkinase و افزایش میزان تبدیل $25(OH)D$ به $1,25(OH)_2D$ شوند و VitD /VDR به شکل اتوکراین و پاراکراین تاثیر خود را بر ژن هدف بگذارد. در ضمن ویتامین D بیان CD14 کمک رسپتور TLR4 در سطح MO/MQ و کراتینوسیت‌های اپی‌تلیال را نیز افزایش می‌دهد. صدمات پوستی نیز منجر به تولید کاتلسیدین می‌شوند. $TGF-\beta$ از فاکتورهای ترمیمی با افزایش بیان ژن

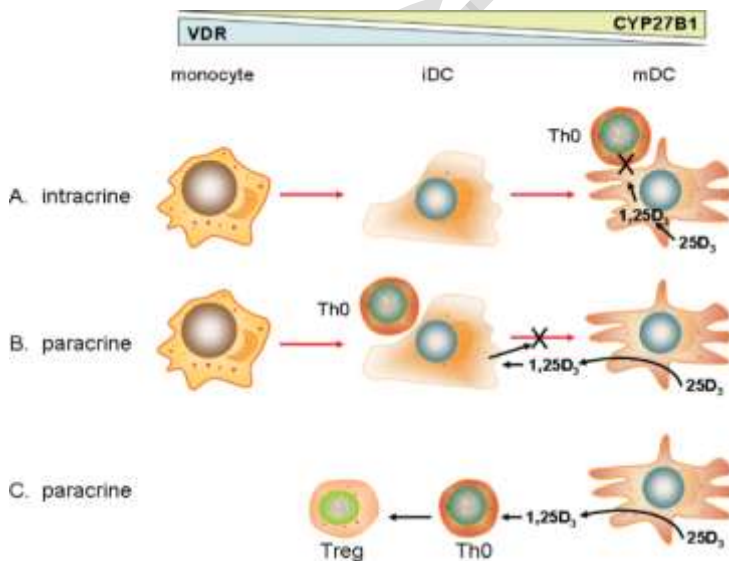


تصویر 6

CYP27B1 و افزایش D فعال در کراتینوسیت‌ها می‌شود. از ویژگی‌های مهم ویتامین D هنگام تاثیرگذاری بر سیستم ایمنی، داشتن مسیرهای کنترلی است که باعث کنترل فعالیت آن می‌شود. انزیم $1,25(OH)_2D$ هیدروکسیلاز که $25(OH)D$ غیرفعال می‌کند و از فعالیت نابجای ویتامین D جلوگیری می‌کند. (تصویر ۵)

از مهمترین تاثیرات ویتامین D بر تنظیم بلوغ DCهاست که پل

ارتباطی ایمنی ذاتی و اکتسابی هستند. تنظیم بلوغ DCها توسط ویتامین D و یا ترکیبات آنالوگ سنتتیک آن بعنوان یکی از اهداف درمانی در بیماری‌های خودایمن و رد پیوند و اسم و الرژی مطرح است. تبدیل MO به DC نابالغ (iDC) و به DC بالغ (mDC) با کاهش میزان VDR و افزایش بیان ژن $1-\alpha$ هیدروکسیلاز در ارتباط است. اما تبدیل $25(OH)D$ به $1,25(OH)_2D$



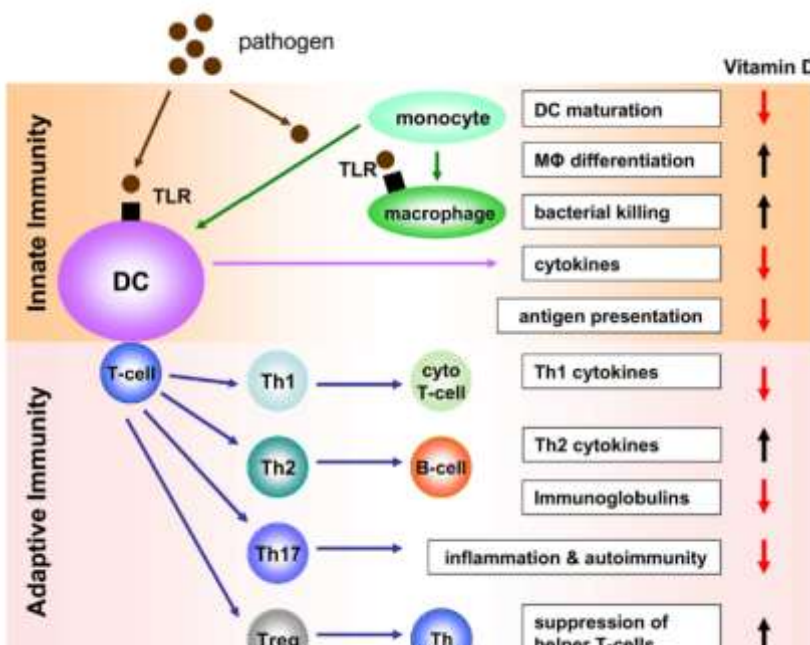
تصویر 5

توسط DCها به چند طریق بر ایمنی تاثیر می‌گذارد. اول اینکه تولید اتوکراین $1,25(OH)_2D$ در mDC از عرضه آنتی‌ژن توسط آن به Th0 جلوگیری می‌کند و از طرفی با تاثیر پاراکراین بر iDC مانع از تبدیل آن به mDC و بیان کمک رسپتورها بر سطح آن می‌شود و نیز با تاثیر بر Th0 دارای VDR باعث تبدیل آن به Treg می‌شود. این نوع تاثیر گذاری ویتامین D بیشتر بر mDC است اما در pDC که در ایجاد تحمل نقش بیشتری دارد، تولید $1,25(OH)_2D$ می‌تواند به شکل پاراکراین بر سلولهای T تاثیر بگذارد و مانع تکثیر آنها شود. (تصویر ۶) از دیگر تاثیرات ویتامین D بر DCها کاهش تولید IL-12 در پاسخ به LPS و کاهش پاسخ به سایتوکاینهای التهابی تنظیم کننده مهاجرت DC است.

نقش ویتامین D بر سیستم ایمنی اکتسابی

ویتامین D مثل مدولاتورهای مهارى سیستم ایمنی عمل می‌کند و بعد از یک پاسخ ایمنی، سیستم ایمنی را به سمت تعادل می‌برد و در راستای این نقش خود بر ایمنی اکتسابی تاثیر می‌گذارد. میزان VDR در T cell در حالت استراحت کمتر است و با فعال شدن T cell میزان VDR افزایش پیدا می‌کند. $1,25(OH)D$ ، و با تاثیر بر T CD4 آن را به سمت Th2 می‌برد مانع تبدیل آن به Th1 می‌شود و منجر به کاهش میزان IL-2 و $INF-\gamma$ و افزایش IL-5 و IL-10 می‌شود و در کل مانع از تکثیر و تمایز Th CD4 می‌شود با تعدیل التهاب از صدمات بافتی Th جلوگیری می‌کند اما میزان VDR در T CD8 بیشتر است و ویتامین D تاثیرات ضد تکثیری زیادی روی T CD8 ندارند.

$1,25(OH)D$ مانع تبدیل Th به Th17 و مهار تولید IL-23 و IL-17 و IL-6 می‌شود. Th17 و این سایتوکاینها از مهمترین عوامل ایجادکننده صدمه بافتی در بیماریهای خودایمن هستند که ویتامین D در کنترل آنها نقش بسزایی دارد. ویتامین D در القاء Tr foxp3 نیز نقش دارد که این سلول نیز در بیماریهای خودایمنی اهمیت دارد. ویتامین D برلانه‌گزینی T cells نیز اثر دارد و مانع مهاجرت T cells به گره‌های لنفاوی و افزایش مهاجرت T cells ها به پوست با افزایش بیان CCR10 و لیگاند CCL27 می‌شود اما ویتامین D در بیان کموکاین و پذیرنده های کموکاینی در مسیر GI تاثیر منفی دارند.



تصویر 7

B cell ها در حالت فعال و غیرفعال VDR را بیان می‌کنند و ویتامین D روی تکثیر B cell ها تاثیر تنظیمی مستقیم دارد و نیز با تاثیر بر Th1 به شکل غیر مستقیم نیز تاثیرگذار است. ویتامین D می‌تواند مانع تبدیل B cell به پلاسما سل و تغییر ایزوتایپ آنتی‌بادی شود که این نشانه نقش ویتامین D در اختلال مرتبط با B cell مانند لوپوس می‌باشد. در کل ویتامین D با تعدیل سیستم ایمنی در التهاب و قویتر کردن ایمنی پوستی و مخاطی از تبدیل پاسخ‌های ایمنی لوکال به سیستمیک جلوگیری می‌کند و سعی دارد بجای ایجاد جنجال، چالش را در نطفه خاموش کند. (تصویر ۷)

نقش ویتامین D در سرطان

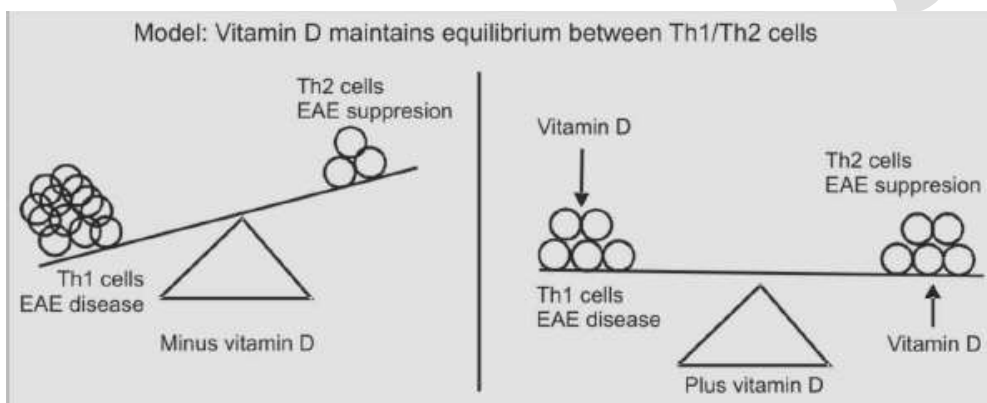
مطالعات اپیدمیولوژیک و *in vitro* و *in vivo* نشان داده‌اند که ویتامین D مانع از تکثیر و تمایز سلول‌های سرطانی می‌شود. ویتامین D با متوقف کردن سیکل سلولی در G1/G0 مانع تکثیر سلول می‌شود. با افزایش P21 و P27 و کاهش فعالیت CDK2 و هایپرفسفوریلاسیون Rb و با بیان P53 و p73 در القاء آپوپتوز در سلولهای توموری موثر است و نیز با کنترل فاکتورهای رشد مانع از رشد سلول توموری می‌شود. در بسیاری از نوپلازی‌ها ویتامین D تمایز منجر به تغییر فنوتیپ سلول بدخیم را القاء می‌کند که بسته به انواع مسیرهای سیگنالینگ سلول دارد.

ویتامین D در ضمن از متاستاز و تهاجم سلولهای بدخیم با جلوگیری از انژیوژنز و کنترل مولکولهای کلیدی در تهاجم مانند: ماتریکس متالوپروتیناز (MMPS) و فعال کننده‌های پلازمینوژن (PA) ممانعت می‌کند. مسیر β -wnt/کاتنین از مسیرهای فعال شونده توسط wnt است که در تکثیر و تمایز سلولی نقش دارد و در ابتلا به سرطان بویژه سرطان کولون اهمیت دارد. در مطالعات *invivo* و *invitro* بر روی سلولهای سرطانی کولون نشان داده شده است که VDR برای تنظیم میزان β -کاتنین

هسته‌ای در سرطان کلون ضروری است. اشغال VDR با $1.25(OH)2D$ می‌تواند منجر به انتقال β -کاتینین هسته‌ای به غشاء پلاسمایی و مهار بیان ژن‌های هدف آن گردد.

نقش ویتامین D در بیماریهای خودایمن

با مطالعه بر روی مدل‌های حیوانی بیماریهای خودایمن و مطالعات اپیدمیولوژیک گسترده نقش کمبود ویتامین D در ایجاد و تشدید بیشتر این بیماریها شناخته شده است مانند: بیماریهای خودایمن تیروئید (AITD)، SLE، RA، MS، TIBD، IBD و Crohn. در MS با مطالعه روی EAE نقش ویتامین D در دفعات حملات بیماری و آرام شدن سیر بیماری و جلوگیری از ابتلا به EAE قبل از فیلتراسیون سلولهای ایمنی و نیز تایید نقش ویتامین D و مکمل‌های آن در ابتلا به MS با مطالعات اپیدمیولوژیک اثبات شد. بعضی اثرات ویتامین D را در درمان MS وابسته به IL-10 می‌دانند اما مسلماً مجموع تاثیرگذاری ویتامین D بر ایمنی نقش دارند. (تصویر ۸)



تصویر ۸

IBD، بیماری التهابی روده که توسط سلولهای T و با تولید IL-2، γ -INF و α -TNF ایجاد می‌شود. مطالعات نشان داده سطح سرمی ویتامین D در سرم این بیماران پایین است و فعالیت α -1-هیدروکسیلاز در کلون این بیماران بالاست که نشانه دهنده کمبود ویتامین D در آنهاست و این کمبود در پاتوفیزیولوژی IBD نقش دارد. T1DM بیماری شایع دوران کودکی به واسطه تخریب سلولهای β پانکراس بوسیله T cell است. رابطه عکس بین شیوع TIBD و نقاط دارای افتاب در دنیاست. در مدل موشی NOD کمبود ویتامین D منجر به شروع سریع بیماری می‌شود و نیز در یک مطالعه ۲۰ ساله روی ۱۰۳۶۶ نوزاد متولد شده از ۱۹۶۶ میزان که روزانه ۲۰۰۰ واحد ویتامین D دریافت می‌کردند در مقایسه با گروه کنترل، ابتلا ۸۰٪ کاهش نشان داد.

SLE، یک بیماری اتوایمن سیستماتیک که میزان IFN- γ در ایجاد عوارض آن بسیار موثر است. ویتامین D با تاثیر روی DCها منجر به کاهش تولید آنتی‌بادی پلی‌کلونال اتوایمن و Anti-DNA بوسیله B cells و کاهش تولید IFN- γ از DC در این بیماری نقش دارد.

نقش ویتامین D در بیماریهای ریوی

انزیم سازنده ویتامین D، α ۱-هیدروکسیلاز در اپی‌تلیوم راههای هوایی، الوئولها، دندریتیک سلها و لنفوسیتها بیان می‌شود و منجر به تولید لوکال ویتامین D در ریه می‌شود. اثرات ویتامین D در ریه شامل: افزایش بیان پروتئینهای ضدباکتریال مانند کاتلسیدین، کاهش تولید کموکاین، جلوگیری از فعال شدن دندریتیک سل و تغییر فعالیت T cell به سمت Th2 می‌باشد و بنابراین کمبود آن در COPD و گسترش عفونت و التهاب در ریه و اسه و الرژی موثر است و نیز کمبود ویتامین D در گسترش عفونت‌های ویروسی و مایکوباکتریوم موثر است که موجب تاثیر غیر مستقیم آن بر ریه می‌شود.

نقش ویتامین D در بیماریهای ویروسی

مطالعات اپیدمیولوژیک نشان داده است که کمبود ویتامین D، خطر ابتلا به انفلونزا و سایر عفونت‌های تنفسی را افزایش می‌دهد. ویتامین D با القاء کاتلیسیدین از ویروس‌هایی مانند: HSV1، واکسینا، رتروویروس‌ها و بعضی از ادنوویروس‌ها جلوگیری می‌کند و با القاء β -دفنسین تأثیر ضد ویروسی خود را تشدید می‌کند.

نقش ویتامین D در صدمات حاصل از SM

طبق مطالعات سال ۲۰۰۲ بدست آمده از بررسی سربازان امریکایی مواجهه شده با SM مشخص گردید، ویتامین D می‌تواند میزان سایتوکاین‌های التهابی مانند IL-6 و IL-8 که توسط کراتینوسیت‌های پوستی مواجهه شده با SM به میزان زیادی تولید می‌شوند را تنظیم کند و میزان این سایتوکاین‌ها را کاهش دهند. درعین حال میزان تکثیر این سلولها را افزایش و از دژنره شدن آنها در مواجهه با SM جلوگیری می‌کند در نتیجه 25(OH)D به عنوان یک درمان جانبی می‌تواند در این گروه کمک کننده باشد.

سطح سرمی ویتامین D

فرم فعال ویتامین D، 1,25(OH)2D است که نیمه عمر آن ۴ ساعت است و غلظت آن ۱۰۰۰ برابر کمتر از سطح سرمی 25(OH)D می‌باشد. کمبود ویتامین D منجر به افزایش PTH و افزایش تولید 1,25(OH)2D از کلیه می‌شود. بنابراین پایین بودن سطح سرمی 25(OH)D نشان دهنده کمبود ویتامین D است. نیمه عمر 25(OH)D، ۲ هفته است و اندازه گیری آن آسانتر است. سطح سرمی ویتامین D مورد نیاز، بطور قطعی مشخص نیست. اما بطور کلی این میزان را بین ۵۰-۸۰ نانومول بر لیتر در نظر می‌گیرند. این میزانی که پایین بودن آن منجر به ترشح PTH می‌شود که برای حفظ کلسیم جریان خون لازم می‌باشد. (PTH، می‌تواند مارکری برای ویتامین D باشد.) اما سطح مطلوب ویتامین D که برای عمل سیستم ایمنی مورد نیاز است تعریف نشده است و احتمالاً میزان آن با سطح مطلوب برای حفظ کلسیم متفاوت است.

این نکته قابل توجه است که مکمل‌های ویتامین D که در درمان بیماریهای خودایمن و رد پیوند و سایر بیماریهای سیستم ایمنی استفاده خواهند شد نباید تأثیری بر متابولیسم کلسیم و استخوان سازی بگذارند. این مکمل‌ها در مدل‌های حیوانی موثر بوده‌اند و در فاز کلینیکی هستند.

Reference

1. Martin Hewison, Vitamin D and the immune system: new perspectives on an old theme, *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2010; 39(2): 365–379.
2. Martin Hewison, et all, Vitamin D and the intracrinology of innate immunity, *Mol Cell Endocrinol.* 2010; 321(2): 103–111.
3. Christian Herr, The role of vitamin D in pulmonary disease: COPD, asthma, infection, and cancer, Herr et al. *Respiratory Research* 2011.
4. Mari'a Jesu's Larriba, et all, Vitamin D Receptor Deficiency Enhances Wnt/b-Catenin Signaling and Tumor Burden in Colon Cancer, 2011, *PLoS ONE* 6(8): e23524.
5. Carmen M. Arroyo, et all, Regulation of 1-a, 25-Dihydroxyvitamin D3 on Interleukin-6 and Interleukin-8 Induced by Sulfur Mustard (HD) on Human Skin Cells, *Pharmacology & Toxicology* 2003, 92, 204–213.
6. Diane L. Kamen, et all, Vitamin D and molecular actions on the immune system: modulation of innate and autoimmunity, *J Mol Med (Berl).* 2010; 88(5): 441–450.
7. Eka Ginanjar, et all, Vitamin D and Autoimmune Disease, 2007; 39(3).
8. Jeremy A. Beard, et all, Vitamin D and the anti-viral state, *J Clin Virol.* 2011; 50(3): 194–200.