



Szlak witaminy D: nowy cel kontroli odpowiedzi immunologicznej skóry?

Jürgen Schaubert¹, Richard L. Gallo²

STRESZCZENIE

Chociaż powierzchnia skóry jest nieustannie narażona na kontakt z różnymi patogenami, to zakażenia skóry są względnie rzadkie. W zakresie wrodzonej obrony immunologicznej skóry zasadniczą rolę odgrywa produkcja peptydów przeciwdrobnoustrojowych (antimicrobial peptides, AMP). Wiele z nich można znaleźć w skórze i zalicza się do nich cząsteczki, które zostały wykryte dzięki swym właściwościom przeciwdrobnoustrojowym, jak również inne peptydy i białka poznane przede wszystkim ze względu na aktywność: chemokin, enzymów, inhibitorów enzymów oraz neuropeptydów. Jedną z pierwszych rodzin peptydów przeciwdrobnoustrojowych odkrytych w skórze były katelicydyny. Obecnie wiadomo, że pełnią one dwie różne funkcje. Wykazują bezpośrednie właściwości przeciwdrobnoustrojowe, ale również inicjują odpowiedź typu komórkowego, co prowadzi do uwalniania cytokin, rozwoju procesu zapalnego oraz angiogenezy. Zaburzenie czynności katelicydyny odgrywa istotną rolę w patogenezie kilku chorób skóry, w tym: atopowego zapalenia skóry, gdzie dochodzi do zahamowania jej indukcji; trądziku różowatego, w przebiegu którego peptydy katelicydyny są nieprawidłowo przekształcane w postaci wywołujące stan zapalny oraz odpowiedź naczyniową, a także w łuszczycy, gdzie katelicydyny mogą przekształcić własne DNA w potencjalny czynnik stymulujący kaskadę autozapalną. W niedawnych badaniach niespodziewanie stwierdzono, że witamina D₃ jest głównym czynnikiem uczestniczącym w regulacji ekspresji katelicydyn. Terapie, których celem jest szlak witaminy D, a tym samym katelicydyna, mogą stać się nowym sposobem leczenia zakaźnych i zapalnych chorób skóry.

SŁOWA KLUCZOWE

1,25-dihydroksywitamina D₃, cząsteczki endogenne sygnalizujące uszkodzenie komórek i tkanek, peptydy przeciwdrobnoustrojowe, atopowe zapalenie skóry, katelicydyna, acetylacja histonów, łuszczycyca, trądzik różowaty, skóra

Witamina D i wrodzona odporność skóry

Coraz więcej dowodów przemawia za tym, że witamina D₃, poza udziałem w homeostazie wapnia i metabolizmie kości, jest ważnym czynnikiem regulatorowym odporności skórnej.¹ W szczególności wywiera ona wielokierunkowy wpływ na nabytą odpowiedź immunologiczną, która odpowiada za aktywację limfocytów T oraz dojrzewanie komórek dendrytycznych.² Sugeruje się ponadto, że witamina D₃ nasila wrodzoną odporność skórną i umożliwia skuteczną obronę przed mikroorganizmami w obrębie naskórka.^{3,4} Aktualne rekomendacje dotyczące spożycia witaminy D₃ są oparte na danych dotyczących układu kostnego i pomijają ewentualne większe zapotrzebowanie związane z zapewnieniem prawidłowego działania wrodzonej odporności immunologicznej. Z epidemiologicznego punktu widzenia są to ważne informacje, ponieważ niedobór witaminy D₃ jest powszechny, nawet jeśli określony jedynie aktualnymi rekomendacjami. Niedobór tej witaminy jest szczególnie widoczny u osób w podeszłym wieku i może być jednym z czynników przyczyniających się do większej chorobowości i umieralności w tej grupie wiekowej.^{5,6} Małe stężenie witaminy D₃ wynika przede wszystkim z niewystarczającej podaży oraz spędzania większości czasu w pomieszczeniach. Niestety te dane oznaczają

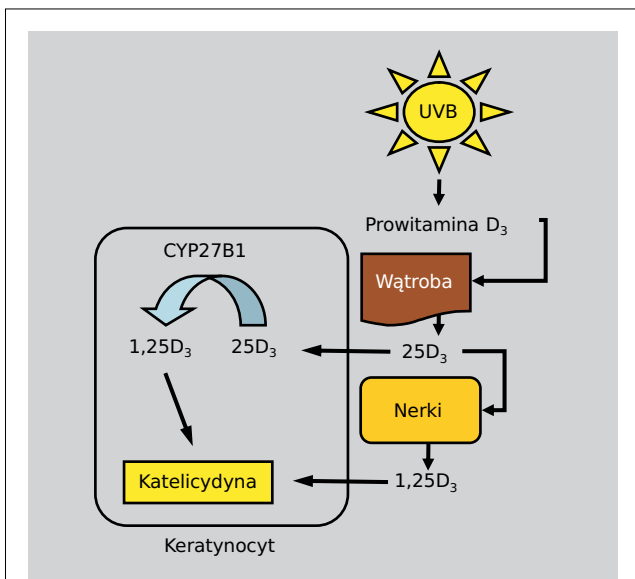
¹Department of Dermatology and Allergology, Ludwig-Maximilians-University, Munich, Germany

²Division of Dermatology, University of California and VASDHS, San Diego, CA, USA

Autor korespondencyjny: Jürgen Schaubert, MD, Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, Ludwig-Maximilians-Universität München, Frauenlobstr. 9-11, 80337 München, Germany, e-mail: juergen.schauber@med.uni-muenchen.de

Experimental Dermatology 2008;17:633-639

Dermatologia po Dyplomie 2010;1(6):21-30



Rycina 1. Mechanizm aktywacji witaminy D₃ i odpowiedzi katelicydyny.

Pozanerkowy metabolizm witaminy D₃ przez keratynocyty zapewnia system szybkiej kontroli ekspresji katelicydyny. Aktywacja surowiczej 25D₃ do 1,25D₃ wymaga dwóch etapów hydroksylacji, które zachodzą kolejno w wątrobie i nerkach. W keratynocytach jednak również dochodzi do ekspresji enzymów aktywujących witaminę D₃. CYP27B1 to 1- α -hydroksylaza aktywująca 25D₃, przez przekształcanie jej do 1,25D₃. Endogenna lub egzogenna 1,25D₃ stymuluje następnie keratynocyty do zwiększonej produkcji katelicydyny.

duży problem dla dermatologów, ze względu na korzyści wynikające z działania witaminy D₃ oraz odkład rygorystyczna ochrona przed promieniowaniem słonecznym zwiększa ryzyko jej niedoboru.⁷ Chorzy po przeszczepieniu narządów, przyjmujący leki immunosupresyjne powinni unikać ekspozycji na promieniowanie słoneczne ze względu na zwiększone ryzyko rozwoju raka skóry indukowanego promieniowaniem UV. W badaniu klinicznym wykazano istotnie zmniejszone, w porównaniu z grupą kontrolną, stężenie w surowicy 25-hydroksywitaminy D₃ (25D₃) u osób po przeszczepieniu nerki, cechujących się prawidłową czynnością nerek, które przestrzegały powyższych zaleceń.⁸ Również u chorych na xeroderma pigmentosum obserwuje się mniejsze stężenie 25D₃ w surowicy – co wynika najprawdopodobniej z ochrony przed UV.⁹ Zalecenia dotyczące ograniczania ekspozycji na promieniowanie słoneczne w celu zapobiegania rozwojowi raka skóry u osób zdrowych dodatkowo komplikują dyskusję dotyczącą korzyści zdrowotnych wynikających z działania witaminy D₃.⁶ Aby rozwiązać ten problem, witamina D₃ lub cholekalcyferol są dodawane do żywności. Sugeruje się, że osoby mieszkające w krajach uprzemysłowionych zaspokajają zapotrzebowanie na tę witaminę dzięki wzbogaconym w ten sposób pro-

duktem spożywczym. Ludzki organizm potrafi jednak sam wyprodukować wystarczające ilości witaminy D₃, pod warunkiem dostępności jej prekursorów oraz krótkiej ekspozycji na promieniowanie UVB.^{1,7}

W syntezie i aktywacji witaminy D₃ uczestniczy kilka rodzajów komórek. Powstawanie prowitaminy D₃ z 7-dehydrocholesterolu zachodzi w skórze i wymaga penetracji promieniowania UVB do naskórka. Absorpcja UV promieniowania przez 7-dehydrocholesterol jest najskuteczniejsza przy długości fali 270-290 nm i przy udziale tej długości fali dochodzi do produkcji witaminy D₃. Produktem transformacji 7-dehydrocholesterolu jest kalciol, będący nieaktywną, niehydroksywowaną formą witaminy D₃. Aby powstał aktywny hormon, kalciol musi ulec dwukrotnie hydroksylacji. W pierwszym etapie powstaje kalcydiol (25-hydroksywitamina D₃ – 25D₃), a następnie aktywny kalcytriol (1,25-hydroksywitamina D₃ – 1,25D₃) (ryc. 1). Dwa enzymy odpowiedzialne za aktywację witaminy D₃: 25-hydroksylaza witaminy D (CYP27A1) oraz 1- α -hydroksylaza 25-hydroksywitaminy D₃ (CYP27B1) zostały początkowo zidentyfikowane w wątrobie i nerkach.¹⁰ Ekspresję obu enzymów wykazują również keratynocyty, mające zdolność produkcji aktywnej 1,25D₃, niezależnie od zachodzących w nerkach i wątrobie etapów hydroksylacji (ryc. 1).¹¹ Ma to znaczenie w skórze, ponieważ witamina D₃ jest niezbędna do prawidłowego rozwoju i funkcjonowania keratynocytów.¹² 1,25-hydroksywitamina D₃ reguluje w mechanizmie autokrynnym proliferację keratynocytów, ich różnicowanie oraz tworzenie bariery naskórkowej. Zmiany miejscowego stężenia witaminy D lub jej aktywacji prawdopodobnie wpływają na układ odpornościowy skóry, jej funkcję barielową oraz rozwój stanu zapalnego.¹²⁻¹⁴

Witamina D₃ reguluje nabytą odporność skóry

Po odkryciu receptora witaminy D (vitamin D receptor, VDR), który ulega ekspresji w obrębie większości komórek uczestniczących w nabytej odpowiedzi immunologicznej, wykazano bezpośredni wpływ 1,25D₃ na limfocyty T.² Następnie dowiedziono, że dodanie w warunkach *in vitro* 1,25-hydroksywitaminy D₃ hamuje proliferację limfocytów T, sekrecję cytokin oraz progresję komórkową. 1,25D₃ zmniejsza produkcję przez limfocyty T przede wszystkim: interferonu γ (IFN γ) oraz interleukiny 2 (IL-2), co z kolei zwiększa produkcję IL-4.¹⁵ Ten wpływ na produkcję cytokin sugeruje, że 1,25D₃ powoduje przekształcanie limfocytów T z fenotypu Th1 na Th2. Wiadomo również, że 1,25-hydroksywitamina D₃ hamuje przekształcanie ludzkich komórek dendrytycznych w monocyty, jak również ich dojrzewanie do komórek prezentujących antygen.¹⁶ W najnowszym badaniu przeprowadzonym przez Yamanakę i wsp. wykazano,

że 1,25D₃ zmniejsza zasiedlanie skóry przez markery na ludzkich limfocytach T.¹⁷ Sugeruje to, że choroby skóry rozwijające się przy udziale limfocytów T, zależące od ekspresji receptorów zasiedlających skórę, mogą być hamowane przez leczenie witaminą D₃ bez wpływu na wzrost i różnicowanie limfocytów T, a także ekspresję markerów zasiedlania innych narządów. Ostatnie doniesienia wskazują jednak, że 1,25D₃ pobudza limfocyty T do ekspresji receptora C-C chemokin typu 10, który uniemożliwia im migrację do powierzchniowo-swoistej chemokiny CCL27 wydzielanej przez keratynocyty naskórka.¹⁸ Ponadto 1,25D₃ wpływa na pobudzanie regulatorowych limfocytów T i ekspresję receptorów powierzchniowych na komórkach prezentujących antygen, takich jak komórki dendrytyczne.²

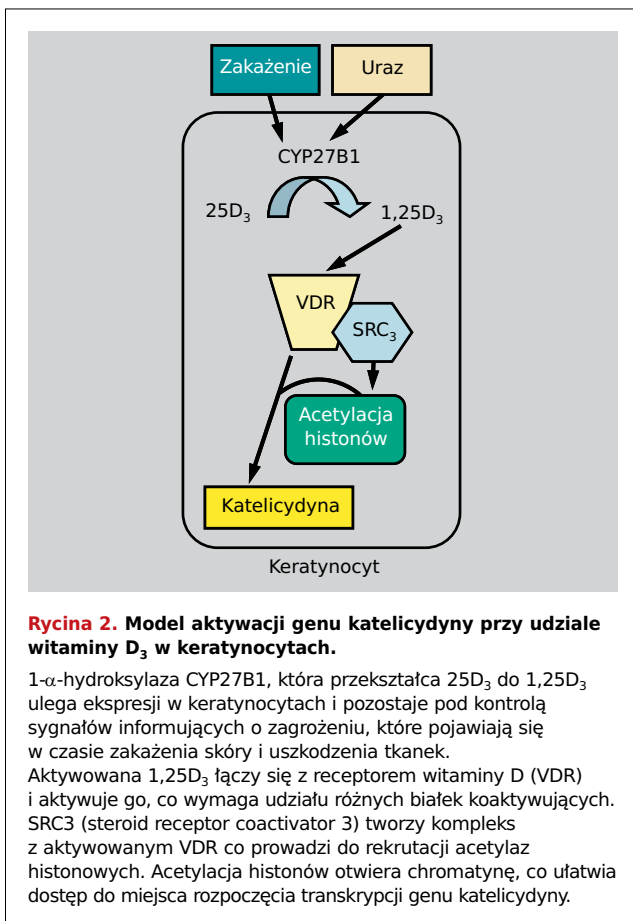
Ponadto ten plejotropowy wpływ 1,25D₃ na komórki nabytego układu immunologicznego ma również zasadnicze znaczenie regulatorowe dla wrodzonego układu immunologicznego. W większości badań zajmujących się wpływem witaminy D₃ na komórki nabytego układu immunologicznego oceniano rolę egzogennej 1,25D₃ lub analogów witaminy D₃ aplikowanych bezpośrednio na skórę.¹⁹ Ponieważ keratynocyty wytwarzają i odpowiadają na 1,25D₃, regulacja przy jej udziale wrodzonych funkcji obronnych komórek skóry może mieć nawet większe znaczenie fizjologiczne.

Wrodzona bariera ochronna skóry

Na szeroko definiowaną odporność wrodzoną składają się wszystkie mechanizmy, które chronią przed zakażeniem, ale nie wymagają swoistego rozpoznawania patogenów. W przypadku wrodzonej bariery ochronnej skóry zidentyfikowano kilka struktur, takich jak bariery fizyczne i chemiczne (np. warstwa rogowa naskórka) lub komórki uczestniczące we wrodzonej odpowiedzi immunologicznej znajdujące się w krwi (np. neutrofile, makrofagi itd.). Uznano również, że poza tymi różnorodnymi strategiami obrony przed mikroorganizmami, synteza małych białek kationowych przez komórki nabłonkowe i komórki układu immunologicznego stanowi istotny mechanizm obronny organizmu. Początkowo uważano, że peptydy przeciwdrobnoustrojowe (antimicrobial peptides, AMP) są endogennymi antybiotykami, których zadaniem jest jedynie zabicie patogenów. Obecnie, chociaż wiadomo, że tworzą one na powierzchni skóry tarczę chemiczną, uważa się że mogą również wyzwać i koordynować wiele elementów wrodzonej i nabytej odpowiedzi immunologicznej.^{20,21} Do komórek, które na stałe zasiedlają skórę i produkują peptydy przeciwdrobnoustrojowe należą keratynocyty, sebocyty, komórki gruczołów ekranowych oraz komórki tuczne.²²⁻²⁵ W produkcji białek uczestniczą również przechodzące z krążenia do skóry neutrofile i komórki NK.²⁶ Najlepiej

poznanimi skórnymi peptydami przeciwdrobnoustrojowymi są katelicydyny oraz beta-defenzyny, ale aktywność przeciwdrobnoustrojową wykazuje co najmniej 20 innych białek wykrywanych w skórze.²⁷ Ta obszerna lista peptydów przeciwdrobnoustrojowych pochodzących ze skóry jest złożona i poszerza się ze względu na czułość stosowanych do oznaczeń testów. Stąd też wiele innych białek, takich jak hormon stymulujący melanocyty lub inhibitor proteazy serynowej leukocytów, znanych lepiej dzięki innym swoim właściwościom biologicznym, jest również zaliczanych do AMP.²⁷ Zasadniczo, peptydy przeciwdrobnoustrojowe różnią się znacząco pod względem strukturalnym, ale są uważane za wspólną grupę ze względu na właściwości przeciwdrobnoustrojowe.

Katelicydyny to cząsteczki zlokalizowane w skórze, będące ważną rodziną peptydów przeciwdrobnoustrojowych. Zostały odkryte jako pierwsze peptydy przeciwdrobnoustrojowe znajdujące się w skórze ssaków i jak do tej pory stanowią najbardziej fascynujący zwierzęcy model, który wspiera działanie przeciwdrobnoustrojowe.²⁸⁻³⁰ Ludzka katelicydyna jest często utożsamiana z jedną z jej form peptydowych (LL-37) lub też, w związku z nazewnictwem, przypisana do jej białka prekursorowego (hCAP18).^{31,32} Przetwarzanie peptydów okazało się zasadniczym etapem kontroli aktywności katelicydyny. W postaci, w której powstaje, hCAP18 jest uważany za nieaktywny. Dzięki rozszczepieniu zachodzącemu przy udziale proteaz serynowych powstaje generacja dojrzałego peptydu wykazująca liczne potencjalne aktywności.^{33,34} Składający się z 37 aminokwasów peptyd LL-37 tworzy w roztworze alfa helisę, która ma zdolność uszkodzenia zarówno błony komórkowej bakterii, jak i kopert wirusów.²⁷ Ponadto katelicydyna LL-37 wykazuje właściwości przeciwgrzybicze.³⁵ Może również współdziałać z komórkami ssaków, wywołując odpowiedź gospodarza. Wszystkie te funkcje są określane w piśmiennictwie jako „alarmin activity” peptydów przeciwdrobnoustrojowych oraz katelicydyn, co oznacza że są to cząsteczki endogenne sygnalizujące uszkodzenie komórek i tkanek, a sygnalizowanie zachodzi przy udziale licznych mechanizmów. Wśród tych funkcji należy wymienić bezpośrednie interakcje LL-37 z receptorami znajdującymi się na powierzchni komórek, takimi jak formylowo-peptydowy receptor 1 lub sprzężone receptory białka G, co bezpośrednio wpływa na wewnątrzkomórkowe szlaki sygnałowe.^{27,37,38} Wykazano ponadto, że LL-37 wpływa na przekazywanie sygnału przez receptory toll-podobne (toll-like receptor, TLR) w obrębie komórek układu immunologicznego, transaktywację receptora EGF oraz wewnątrzkomórkową mobilizację jonów wapnia Ca²⁺.³⁹⁻⁴³ Katelicydyna również działa synergistycznie z endogennymi mediatorami stanu zapalnego, nasilając indukcję swoistych efektorów stanu zapalnego, co angażuje różne szlaki.^{21,44} W rezultacie peptydy katelicydyny nasilają



migrację komórek i sekrecję przez aktywowane komórki cząsteczek sygnałowych, takich jak chemokiny.^{21,38} Wszystkie te funkcje wskazują na istotną rolę katelicyn nie tylko jako bezpośrednich czynników przeciwdrobnoustrojowych, ale również białek uczestniczących we wrodzonej odpowiedzi immunologicznej.

Witamina D₃ kontroluje ekspresję katelicyny w skórze

Katelicyny, jak wiele innych peptydów przeciwdrobnoustrojowych, są produkowane przez keratynocyty, neutrofile oraz wiele innych rodzajów komórek.^{26,45} W początkowych obserwacjach ekspresja katelicyn w skórze odpowiadała wzorcowi typowemu dla pozostałych cząsteczek wykazujących funkcje ochronne. Ich ekspresja jest duża w przypadku bakteryjnych zakażeń skóry i indukowana uszkodzeniem bariery skórnej, do którego dochodzi w wyniku inwazyjnego zakażenia bakteryjnego lub urazu.^{46,47} Molekularna regulacja transkrypcji katelicyny była wciąż niejasna, ponieważ klasyczne mediatory stanu zapalnego, jak również zakażenie nie wpływały na wspomnianą ekspresję.⁵

Przełomem w poznaniu ekspresji katelicyny w obrębie skóry stała się identyfikacja miejsca odpowiedzi na witaminę D we fragmencie promotorowym katelicyny.⁴⁸ Do tego czasu kilka zespołów badawczych potwierdziło, że jest ona zasadniczym celem witaminy D₃ w obrębie keratynocytów.⁴⁸⁻⁵⁰ Zidentyfikowano również inne elementy kaskady sygnałowej witaminy D₃, prowadzące do zwiększenia ekspresji katelicyny, takie jak rekrutacja koaktywatorów oraz zmiany epigenetyczne.⁵¹⁻⁵³ Wciąż nie było jednak wiadomo, w jaki sposób w przebiegu zakażenia bakteryjnego lub zranienia dochodzi do aktywacji katelicyny w sytuacjach, kiedy nagła zmiana stężenia 1,25-hydroksywitaminy D₃ wydaje się niemożliwa. Ten dylemat rozwikłało odkrycie, że 1- α -hydroksylaza (CYP27B1) uruchamia etap hydroksylacji zachodzącej w skórze i generującej aktywną biologicznie postać witaminy D₃ (1,25D₃).⁵⁴ Ma to miejsce w keratynocytach i monocytach i pozostaje pod kontrolą stymulujących czynników zapalnych w połączeniu z TLR2 (receptor toll-podobny 2)^{12,54,55} (ryc. 2). W wyniku uszkodzenia skóry lub zakażenia bakteryjnego dochodzi do miejscowego wzrostu ekspresji CYP27B1, czego bezpośrednim następstwem jest wzmożona synteza witaminy D₃ która pobudza ekspresję i działanie katelicyny.^{54,55}

Udział katelicyny i innych peptydów przeciwdrobnoustrojowych w chorobach zapalnych skóry

Ze względu na udział katelicyny w patogenezie infekcyjnych i zapalnych chorób skóry istotne jest zrozumienie jej mechanizmów regulatorowych. Może to prowadzić do odkrycia nowych metod terapeutycznych.

W warunkach fizjologicznych obecność katelicyny w skórze zapewnia zwiększoną ochronę przeciwko zakażeniom bakteryjnym i wirusowym.^{28,56} W zdrowej skórze keratynocyty cechują się małą ekspresją katelicyny. W przebiegu zakażenia lub uszkodzenia bariery skórnej dochodzi do jej nasilonej indukcji.^{46,47,55} W kilku powszechnie występujących chorobach skóry przeciwbakteryjna bariera ochronna jest jednak zmniejszona lub też kontrola stanu zapalnego jest nieprawidłowa. Jednym z przykładów jest atopowe zapalenie skóry. W jego przebiegu zakażenie wirusowe lub bakteryjne utrwała stan zapalny toczący się w obrębie skóry i utrudnia skuteczną terapię. Obserwacje ekspresji peptydów przeciwdrobnoustrojowych u chorych z atopowym zapaleniem skóry wykazały znaczną redukcję procesu indukcji w miejscach chorobowo zmienionych.⁵⁷ Wynikające z tego zmniejszenie bariery przeciwdrobnoustrojowej koreluje ze zwiększonym prawdopodobieństwem wystąpienia u tych pacjentów nadkażenia bakteryjnego.^{56,58} Zmniejszenie ilości katelicyny i defenzyn w przebiegu atopowego zapalenia skóry wydaje się, przynajmniej częściowo

wo, konsekwencją zmienionego mikrośrodowiska cytokinowego.⁵⁶ Dotyczy to zwłaszcza cytokin uwalnianych przez limfocyty Th2, takich jak IL-4 i IL-13, które hamują indukcję AMP i zaburzają skórą odpowiedź przeciwdrobnoustrojową. Zatem zmniejszenie ilości peptydów przeciwdrobnoustrojowych uwalnianych przez barierę skórną prowadzi do rozwoju choroby.

Inne związki między AMP a chorobami skóry wydają się wynikać raczej ze stymulacji układu odpornościowego gospodarza niż z działania przeciwdrobnoustrojowego. Jak wspomniano wcześniej, białko LL-37 cechuje się zdolnością do indukowania ekspresji prozapalnych cytokin w obrębie keratynocytów, chemotaksji komórek nabytego układu immunologicznego oraz angiogenezy.^{21,59} W prawidłowych warunkach cząsteczki LL-37 są przekształcane na powierzchni skóry w mniejsze białka o zwiększonym działaniu przeciwdrobnoustrojowym, a mniejszym działaniu zapalnym.⁶⁰ Odkąd wiadomo, że trądzik różowaty rozwija się w wyniku nieprawidłowej odpowiedzi zapalnej i naczyniowej zachodzącej w skórze twarzy, w badaniach przeprowadzonych z udziałem cierpiących na tę chorobę osób wykazano, że tego rodzaju odpowiedź przypomina aktywność związaną z katelicydyną. Dowiedziono, że u chorych na trądzik różowaty stężenie katelicydyny w postaci peptydu LL-37 jest nieprawidłowo duże.⁶¹ Ponadto, w trądziku różowatym stwierdza się formy katelicydyny przekształcone proteolitycznie, które zdecydowanie różnią się od spotykanych u zdrowych osób, u których LL-37 występuje rzadko i dominują jego krótsze formy. Białka katelicydyny występujące w przebiegu trądziku różowatego powstają w wyniku nieprawidłowości przetwarzania potranslacyjnego, związanego ze zwiększoną aktywnością proteaz w naskórku.⁶¹ U myszy następstwem zwiększonej aktywności proteaz lub wstrzyknięcia określonych peptydów katelicydyny jest stan zapalny, rumień oraz teleangiektazje, które naśladują objawy choroby występujące u ludzi.⁶¹ Zasadnicza rola katelicydyny została potwierdzona dalszymi badaniami przeprowadzonymi na myszach, u których doszło do delecji genu *Camp* kodującego katelicydynę: obserwowano u nich wzrost aktywności proteazy serynowej, bez indukcji stanu zapalnego. Zatem występujący w przebiegu trądziku różowatego nadmiar peptydów przeciwdrobnoustrojowych oraz nieprawidłowe przetwarzanie prowadzą do rozwoju choroby.

Trzecim przykładem występującej u ludzi zapalnej choroby skóry związanej z nieprawidłową aktywnością peptydów przeciwdrobnoustrojowych jest łuszczycą. W jej przebiegu w obrębie zmian skórnych obserwuje się zwiększenie ilości katelicydyny.^{57,62} Łuszczycą jest przewlekłą, zapalną chorobą skóry. Uważa się, że w jej rozwoju zasadniczą rolę odgrywają procesy autoimmunologiczne. Autoantygeny nasilające proces zapalny w przebiegu łuszczycy pozostają nieznanymi. W najnow-

szych badaniach wykazano, że LL-37 pochodzące ze zmian skórnych tworzą kompleksy z własnym DNA człowieka i aktywują plazmocytoidalne komórki dendrytyczne (plasmacytoid dendritic cell, pDC).⁶² W warunkach prawidłowych nie odpowiadają one na własne DNA, a wiążą się z przekształconym DNA LL-37, tworząc silny czynnik stymulujący aktywację pDC. Powstały kompleks LL-37/własne DNA oddziałuje przez TLR9 i powoduje uwalnianie IFN α z plazmocytoidalnych komórek dendrytycznych. IFN α stopniowo aktywuje odpowiedź T-komórkową, co może prowadzić do stanu zapalnego w obrębie skóry.⁶² Ponieważ w zdrowej skórze ekspresja LL-37 jest mała, a po uszkodzeniu skóry dochodzi do jej silnej indukcji, wiązanie własnego DNA uwalnianego z uszkodzonych lub apoptotycznych komórek może spowodować powstanie silnego, immunologicznego czynnika stymulującego.

Postępowanie terapeutyczne wpływające na wrodzoną odpowiedź immunologiczną wykorzystujące szlak witaminy D₃

Poznanie molekularnych składowych ekspresji katelicydyny może doprowadzić do opracowania nowych strategii terapeutycznych zapalnych chorób skóry (i pomóc w wyjaśnieniu mechanizmów działania aktualnych terapii). Jak już wspomniano, ekspresja katelicydyny jest regulowana przy udziale szlaku witaminy D₃ i przebiega z obecnością zmian epigenetycznych, jak acetylacja histonów.⁵² Ingerencja w metabolizm witaminy D₃ oraz przekazywanie sygnału mogą być korzystne w takich chorobach jak atopowe zapalenie skóry, trądzik różowaty oraz łuszczycą. Możliwych jest kilka zastosowań klinicznych.

W leczeniu atopowego zapalenia skóry często wykorzystuje się promieniowanie UVB. Obecnie jego skuteczność wiązana jest z wpływem UVB na limfocyty T oraz pośredniczoną przez nie odpowiedzią immunologiczną.⁶³ Jak zaznaczono powyżej, osiągnięty wynik kliniczny można również związać z aktywacją syntezy witaminy D₃ w skórze.⁶⁴ Także doustna suplementacja 1,25D₃ lub prekursorów witaminy D₃ mogłaby okazać się skuteczną w terapii atopowego zapalenia skóry. W warunkach *in vitro* 1,25D₃ zwiększa ekspresję katelicydyny oraz aktywność przeciwdrobnoustrojową keratynocytów.^{5,48} Zwiększenie metabolizmu witaminy D₃ lub zwiększenie jej stężenia w surowicy może doprowadzić w atopowym zapaleniu skóry do odbudowy skutecznej bariery naskórkowej. W badaniach przeprowadzonych na myszach wykazano jednak, że miejscowe stosowanie 1,25D₃ może prowadzić do podrażnienia i rozwoju zmian skórnych przypominających atopowe zapalenie skóry. Potrzebne są dalsze badania, które wykażą skuteczność takiej terapii.⁶⁵

Alternatywę może stanowić wpływ na koaktywatory szlaku witaminy D₃: najbardziej znane działanie biologiczne zachodzi dzięki VDR, należącym do nadrodziny jądrowych receptorów hormonalnych.⁶⁶ Po połączeniu z 1,25D₃ VDR tworzą stopniowo heterodimery z receptorem X dla retinoidów (RXR). Ten kompleks łączy się z elementami wrażliwymi na receptorze witaminy D (vitamin D responsive elements, VDRE) w obrębie regionu promotorowego genu 1,25D₃. Po połączeniu kompleksu ligand-VDR-RXR do VDRE dochodzi do rekrutacji licznych białek będących koaktywatorami receptora jądrowego, indukujących przebudowę chromatyny przez wewnętrzną aktywność modyfikującą histony oraz bezpośrednio pozyskiwanie kluczowych składowych kompleksu inicjującego transkrypcję w promotorze regulatorowym.⁶⁷ Wpływ na te koaktywatory lub wpływanie na zmiany epigenetyczne związane z aktywnością VDR mogą przyczyniać się do zwiększenia aktywności transkrypcyjnej, ale są ograniczone objawami niepożądanymi wywoływanymi przez 1,25D₃.⁵²

W przypadku chorych na trądzik różowaty korzystna może być terapia skierowana na blokowanie ekspresji i przetwarzania katelicyny. U chorych z ciężką postacią trądziku różowatego opisano polimorfizm genu dla receptora witaminy D, wskazując, że droga sygnałowa z udziałem tej witaminy jest zaangażowana w patogenezę choroby.⁶⁸ Zablockowanie ekspresji katelicyny przez wpływ na szlak witaminy D₃ może być nowym podejściem w leczeniu trądziku różowatego. W warunkach *in vitro* wykazano na przykład, że analogi witaminy D₃ bez wewnętrznej aktywności receptora witaminy D₃ hamują 1,25D₃ przez indukcję katelicyny w keratynocytach.⁵⁵

Wreszcie w łuszczycy blokowanie peptydu katelicyny może przerwać groźny cykl zwiększonej ekspresji LL-37, aktywacji pDC oraz rozwoju stanu zapalnego w skórze. Ponownie strategie prowadzące do zmniejszenia aktywności katelicyny w keratynocytach mogłyby być ukierunkowane na przekazywanie sygnału przy udziale witaminy D₃. Paradoksalnie analogi witaminy D₃ były długo stosowane w leczeniu łuszczycy. Łączą się one z receptorem witaminy D₃, aktywują go i dlatego powinny zwiększać ilość katelicyny w keratynocytach, nasilając przypuszczalnie stan zapalny występujący w przebiegu choroby. W rzeczywistości jest odwrotnie – analogi witaminy D są jednym z filarów miejscowej terapii łuszczycy. Zmniejszają stan zapalny i powodują ustępowanie zmian skórnych.⁶⁹ Poznanie i zrozumienie molekularnego wpływu analogów witaminy D₃ na wrodzony układ immunologiczny skóry może ostatecznie doprowadzić do skuteczniejszego leczenia.

Podsumowując, wpływ na ekspresję katelicyny przez szlak sygnałowy witaminy D₃ może być nowym podejściem w terapii powszechnie występujących chorób skóry. Zanim jednak „witamina słońca” stanie się celem, na-

leży przeprowadzić dodatkowe badania doświadczalne i kliniczne, by potwierdzić zarówno bezpieczeństwo, jak i skuteczność jej stosowania. Reasumując należy stwierdzić, że aktualne dane wskazują na istotne znaczenie peptydów przeciwdrobnoustrojowych w skórze, natomiast konieczne są dalsze badania zmierzające do wyясnienia możliwości ich terapeutycznego zastosowania.

©Copyright 2008 The Authors. Journal compilation © 2008 Blackwell Munksgaard. This translation of the article The vitamin D pathway: a new target for control of the skin's immune response? By Jurgen Schaubert and Richard L. Gallo from *Experimental Dermatology*, 17, 633-639 is reproduced with permission of Blackwell Munksgaard.

Piśmiennictwo

- Bikle D D. What is new in vitamin D: 2006-2007. *Curr Opin Rheumatol* 2007;19:383-388.
- van Etten E, Mathieu C. Immunoregulation by 1,25-dihydroxyvitamin D₃: basic concepts. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005;97:93-101.
- Yim S, Dhawan P, Ragunath C, Christakos S, Diamond G. Induction of cathelicidin in normal and CF bronchial epithelial cells by 1,25-*-*dihydroxyvitamin D (3). *J Cyst Fibros* 2007;6:403-410.
- Schauber J, Dorschner R A, Yamasaki K, Brouha B, Gallo R L. Control of the innate epithelial antimicrobial response is cell-type specific and dependent on relevant microenvironmental stimuli. *Immunology* 2006;118:509-519.
- Allain T J, Dhési J. Hypovitaminosis D in older adults. *Gerontology* 2003; 49:273-278.
- Moan J, Porojnicu A C, Dahlback A, Setlow R B. Addressing the health benefits and risks, involving vitamin D or skin cancer, of increased sun exposure. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:668-673.
- Reichrath J. Vitamin D and the skin: an ancient friend, revisited. *Exp Dermatol* 2007;16:618-625.
- Querings K, Girdt M, Geisel J, Georg T, Tilgen W, Reichrath J. 25-hydroxyvitamin D deficiency in renal transplant recipients. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:526-529.
- Querings K, Reichrath J. A plea for the analysis of Vitamin-D levels in patients under photoprotection, including patients with xeroderma pigmentosum (XP) and basal cell nevus syndrome (BCNS). *Cancer Causes Control* 2004;15:219.
- Prosser D E, Jones G. Enzymes involved in the activation and inactivation of vitamin D. *Trends Biochem Sci* 2004;29:664-673.
- Bikle D D, Pillai S, Gee E, Hincenbergs M. Regulation of 1,25- dihydroxyvitamin D production in human keratinocytes by interferon-gamma. *Endocrinology* 1989;124:655-660.
- Bikle D D. Vitamin D regulated keratinocyte differentiation. *J Cell Biochem* 2004;92:436-444.
- Oda Y, Sihlbom C, Chalkley R J et al. Two distinct coactivators, DRIP/mediator and SRC/p160, are differentially involved in VDR transactivation during keratinocyte differentiation. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004; 90:273-276.
- Bikle D, Chang S, Crumrine D et al. Mice lacking 25OHD 1 α hydroxylase demonstrate decreased epidermal differentiation and barrier function. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004;5:347-353.
- Boonstra A, Barrat F J, Crain C, Heath V L, Savelkoul H F, O'Garra A. 1 α -25-Dihydroxyvitamin d₃ has a direct effect on naive CD4 (+) T cells to enhance the development of Th2 cells. *J Immunol* 2001;167:4974-4980.
- Piemonti L, Monti P, Sironi M et al. Vitamin D₃ affects differentiation, maturation, and function of human monocyte-derived dendritic cells. *J Immunol* 2000;164:4443-4451.
- Yamanaka K, Dimitroff C J, Fuhlbrigge R C et al. Vitamins A and D are potent inhibitors of cutaneous lymphocyte-associated antigen expression. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:148-157.
- Sigmundsdottir H, Pan J, Debes G F et al. DCs metabolize sunlight-induced vitamin D₃ to "program" T cell attraction to the epidermal chemokine CCL27. *Nat Immunol* 2007;8:285-293.
- Gorman S, Kuritzky L A, Judge M A et al. Topically applied 1,25- dihydroxyvitamin D₃ enhances the suppressive activity of CD4+CD25+ cells in the draining lymph nodes. *J Immunol* 2007;179:6273-6283.
- Braff M H, Bardan A, Nizet V, Gallo R L. Cutaneous defense mechanisms by antimicrobial peptides. *J Invest Dermatol* 2005;125:9-13.

21. Schaub J, Gallo R L. Expanding the roles of antimicrobial peptides in skin: alarming and arming keratinocytes. *J Invest Dermatol* 2007; 127:510–512.
22. Di Nardo A, Vitiello A, Gallo R L. Cutting edge: mast cell antimicrobial activity is mediated by expression of cathelicidin antimicrobial peptide. *J Immunol* 2003;170:2274–2278.
23. Lee D Y, Yamasaki K, Rudisil J et al. Sebocytes express functional cathelicidin antimicrobial peptides and can act to kill propionibacterium acnes. *J Invest Dermatol* 2008;17:17.
24. Braff M H, Zaiou M, Fierer J, Nizet V, Gallo R L. Keratinocyte production of cathelicidin provides direct activity against bacterial skin pathogens. *Infect Immun* 2005;73:6771–6781.
25. Murakami M, Ohtake T, Dorschner R A, Schittek B, Garbe C, Gallo R L. Cathelicidin anti-microbial peptide expression in sweat, an innate defense system for the skin. *J Invest Dermatol* 2002;119:1090–1095.
26. Agerberth B, Charo J, Werr J et al. The human antimicrobial and chemotactic peptides LL-37 and alpha-defensins are expressed by specific lymphocyte and monocyte populations. *Blood* 2000;96:3086–3093.
27. Braff M H, Gallo R L. Antimicrobial peptides: an essential component of the skin defensive barrier. *Curr Top Microbiol Immunol* 2006;306:91–110.
28. Nizet V, Ohtake T, Lauth X et al. Innate antimicrobial peptide protects the skin from invasive bacterial infection. *Nature* 2001;414:454–457.
29. Iimura M, Gallo R L, Hase K, Miyamoto Y, Eckmann L, Kagnoff M F. Cathelicidin mediates innate intestinal defense against colonization with epithelial adherent bacterial pathogens. *J Immunol* 2005;174:4901–4907.
30. Chromek M, Slamova Z, Bergman P et al. The antimicrobial peptide cathelicidin protects the urinary tract against invasive bacterial infection. *Nat Med* 2006;12:636–641.
31. Cowland J B, Johnsen A H, Borregaard N. hCAP-18, a cathelin/probactenecin-like protein of human neutrophil specific granules. *FEBS Lett* 1995; 368:173–176.
32. Agerberth B, Gunne H, Odeberg J, Kogner P, Boman H G, Gudmundsson G H. FALL-39, a putative human peptide antibiotic, is cysteine-free and expressed in bone marrow and testis. *Proc Natl Acad Sci US A* 1995;92:195–199.
33. Yamasaki K, Schaub J, Coda A et al. Kallikrein-mediated proteolysis regulates the antimicrobial effects of cathelicidins in skin. *FASEB J* 2006; 20:2068–2080.
34. Murakami M, Lopez-Garcia B, Braff M, Dorschner R A, Gallo R L. Postsecretory processing generates multiple cathelicidins for enhanced topical antimicrobial defense. *J Immunol* 2004;172:3070–3077.
35. Lopez-Garcia B, Lee P H, Yamasaki K, Gallo R L. Anti-fungal activity of cathelicidins and their potential role in *Candida albicans* skin infection. *J Invest Dermatol* 2005;125:108–115.
36. Oppenheim J J, Tewary P, de la Rosa G, Yang D. Alarmins initiate host defense. *Adv Exp Med Biol* 2007;601:185–194.
37. Yang D, Chertov O, Oppenheim J J. Participation of mammalian defensins and cathelicidins in anti-microbial immunity: receptors and activities of human defensins and cathelicidin (LL-37). *J Leukoc Biol* 2001; 69:691–697.
38. Niyonsaba F, Ushio H, Nakano N et al. Antimicrobial peptides human beta-defensins stimulate epidermal keratinocyte migration, proliferation and production of proinflammatory cytokines and chemokines. *J Invest Dermatol* 2007;127:594–604.
39. Tokumaru S, Sayama K, Shirakata Y et al. Induction of keratinocyte migration via transactivation of the epidermal growth factor receptor by the antimicrobial peptide LL-37. *J Immunol* 2005;175:4662–4668.
40. Niyonsaba F, Someya A, Hirata M, Ogawa H, Nagaoka I. Evaluation of the effects of peptide antibiotics human beta-defensins-1/-2 and LL-37 on histamine release and prostaglandin D₂ production from mast cells. *Eur J Immunol* 2001;31:1066–1075.
41. Niyonsaba F, Ushio H, Nagaoka I, Okumura K, Ogawa H. The human beta-defensins (-1, -2, -3, -4) and cathelicidin LL-37 induce IL-18 secretion through p38 and ERK MAPK activation in primary human keratinocytes. *J Immunol* 2005;175:1776–1784.
42. Zheng Y, Niyonsaba F, Ushio H et al. Cathelicidin LL-37 induces the generation of reactive oxygen species and release of human alpha-defensins from neutrophils. *Br J Dermatol* 2007;157:1124–1131.
43. Di Nardo A, Braff M H, Taylor K R et al. Cathelicidin antimicrobial peptides block dendritic cell TLR4 activation and allergic contact sensitization. *J Immunol* 2007;178:1829–1834.
44. Yu J, Mookherjee N, Wee K et al. Host defense peptide LL-37, in synergy with inflammatory mediator IL-1beta, augments immune responses by multiple pathways. *J Immunol* 2007;179:7684–7691.
45. Braff M H, Di Nardo A, Gallo R L. Keratinocytes store the antimicrobial peptide cathelicidin in lamellar bodies. *J Invest Dermatol* 2005;124:394–400.
46. Dorschner R A, Pestonjamas V K, Tamakuwala S et al. Cutaneous injury induces the release of cathelicidin anti-microbial peptides active against group A *Streptococcus*. *J Invest Dermatol* 2001;117:91–97.
47. Frohm M, Agerberth B, Ahangari G et al. The expression of the gene coding for the antibacterial peptide LL-37 is induced in human keratinocytes during inflammatory disorders. *J Biol Chem* 1997;272:15258–15263.
48. Wang T-T, Nestel F, Bourdeau V et al. Cutting edge: 1,25-dihydroxyvitamin D₃ is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. *J Immunol* 2004;173:2909–2912.
49. Gombart A F, Borregaard N, Koefler H P. Human cathelicidin antimicrobial peptide (CAMP) gene is a direct target of the vitamin D receptor and is strongly up-regulated in myeloid cells by 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *FASEB J* 2005;19:1067–1077.
50. Weber G, Heilborn J D, Chamorro Jimenez C I, Hammarsjo A, Torma H, Stahle M. Vitamin D induces the antimicrobial protein hCAP18 in human skin. *J Invest Dermatol* 2005;124:1080–1082.
51. Schaub J, Iffland K, Frisch S et al. Histone-deacetylase inhibitors induce the expression of the cathelicidin LL-37 in human gastrointestinal cells. *Mol Immunol* 2004;41:847–854.
52. Schaub J, Oda Y, Buchau A S et al. Histone acetylation in keratinocytes enables control of the expression of cathelicidin and CD14 by 1,25-Dihydroxyvitamin D₃. *J Invest Dermatol* 2008;128:816–824.
53. Schaub J, Svanholm C, Terme'n S et al. The expression of the cathelicidin LL-37 is modulated by short-chain fatty acids in colonocytes: Relevance of signalling pathways. *Gut* 2003;52:743–751.
54. Schaub J, Dorschner R A, Coda A B et al. Injury enhances TLR2 function and antimicrobial peptide expression through a vitamin D-dependent mechanism. *J Clin Invest* 2007;117:803–811.
55. Liu P T, Stenger S, Li H et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* 2006;311:1770–1773.
56. Howell M D, Gallo R L, Boguniewicz M et al. Cytokine milieu of atopic dermatitis skin subverts the innate immune response to vaccinia virus. *Immunity* 2006;24:341–348.
57. Ong P Y, Ohtake T, Brandt C et al. Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2002;347:1151–1160.
58. Howell M D, Wollenberg A, Gallo R L et al. Cathelicidin deficiency predisposes to eczema herpeticum. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:836–841.
59. Koczulla R, von Degenfeld G, Kupatt C et al. An angiogenic role for the human peptide antibiotic LL-37/hCAP-18. *J Clin Invest* 2003;111:1665–1672.
60. Murakami M, Dorschner R A, Stern L J, Lin K H, Gallo R L. Expression and secretion of cathelicidin antimicrobial peptides in murine mammary glands and human milk. *Pediatr Res* 2005;57:10–15.
61. Yamasaki K, Di Nardo A, Bardan A et al. Increased serine protease activity and cathelicidin promotes skin inflammation in rosacea. *Nat Med* 2007; 13:975–980.
62. Lande R, Gregorio J, Facchinetti V et al. Plasmacytoid dendritic cells sense self-DNA coupled with antimicrobial peptide. *Nature* 2007;449:564–569.
63. Schwarz T. 25 years of UV-induced immunosuppression mediated by T cells—from disregarded T suppressor cells to highly respected regulatory T cells. *Photochem Photobiol* 2008;84:10–18.
64. Lehmann B, Genehr T, Knuschke P, Pietzsch J, Meurer M. UV-induced conversion of 7-dehydrocholesterol to 1alpha, 25-dihydroxyvitamin D₃ in an in vitro human skin equivalent model. *J Invest Dermatol* 2001;117: 1179–1185.
65. Li M, Hener P, Zhang Z, Kato S, Metzger D, Chambon P. Topical vitamin D₃ and low-calcemic analogs induce thymic stromal lymphopoietin in mouse keratinocytes and trigger an atopic dermatitis. *Proc Natl Acad Sci US A* 2006;103:11736–11741.
66. Haussler M R, Whitfield G K, Haussler C A et al. The nuclear vitamin D receptor: biological and molecular regulatory properties revealed. *J Bone Miner Res* 1998;13:325–349.
67. Bikle D D, Tu C L, Xie Z, Oda Y. Vitamin D regulated keratinocyte differentiation: role of coactivators. *J Cell Biochem* 2003;88:290–295.
68. Jansen T, Krug S, Kind P, Plewig G, Messer G. Bsm1 polymorphism of the vitamin D receptor gene in patients with the fulminant course of rosacea conglobata (rosacea fulminans). *J Dermatol* 2004;31:244–246.
69. Lebwohl M, Menter A, Koo J, Feldman S R. Combination therapy to treat moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50:416–430.

KOMENTARZ

**Prof. dr hab. n. med.****Anna Woźniacka**Katedra i Klinika Dermatologii
i Wenerologii, Uniwersytet Madyczny
w Łodzi

Praca Jürgena Schaubera z ośrodka w Monachium i Richarda Gallo z San Diego wskazuje nowe aspekty działania witaminy D, które są związane z jej wpływem na rozwój odpowiedzi immunologicznej przez pobudzenie syntezy peptydów przeciwdrobnoustrojowych. Jest to kolejne opracowanie znakomitego duetu badaczy, których dotychczasowe prace koncentrowały się wokół zagadnień wrodzonej odpowiedzi immunologicznej, a zwłaszcza wpływu peptydów przeciwdrobnoustrojowych na przebieg niektórych dermatoz.

W ostatnich latach badania dotyczące roli witaminy D w organizmie człowieka przeżywają swoisty renesans. Przez wiele lat uważano bowiem, że jedyną funkcją witaminy D jest wpływ na gospodarkę wapniowo-fosforanową i metabolizm tkanki kostnej. Powszechnie utożsamiano jej działanie z zapobieganiem rozwojowi krzywicy u dzieci, osteomalacji u dorosłych i zmian mięśniowych, będących następstwem hipokalcemii.

Badania przeprowadzone w ostatnich latach wskazują jednak na szerszy zakres oddziaływań witaminy D na ludzki organizm. Zasadniczym źródłem witaminy D w ustroju jest jej fotosynteza w skórze, która zachodzi pod wpływem promieniowania UVB (290-320 nm) docierającego w widmie promieniowania słonecznego do powierzchni Ziemi. Substratem reakcji jest zawarty w błonach komórkowych keratynocytów 7-dehydrocholesterol (prowitamina D₃). Wytworzona w skórze witamina D uwalnia się z błon komórkowych i po wnikięciu do naczyń krwionośnych jest transportowana w krążeniu w postaci związanej z białkiem wiążącym witaminę D. W wątrobie, we frakcji mikrosomalnej i mitochondrialnej hepatocytów, na skutek reakcji hydroksylacji katalizowanej przez 25-hydroksylazę witaminy D (CYP27A1), dzięki podstawieniu grupy hydroksylowej (OH⁻) przy atomie węgla numer 25 dochodzi do powstania 25-hydroksy witaminy D₃[25(OH)D₃]. Powstała w ten sposób 25(OH) witamina D₃ (kalcydiol) jest ponownie uwalniana do krążenia i transportowana w kompleksie

białkowym. Metabolit ten na kolejnym etapie aktywacji ulega wychwytywaniu przez komórki cewek nerkowych, w których pod wpływem mitochondrialnej 1-hydroksylazy 25-hydroksywitaminy D (CYP27B1) ulega przekształceniu w pełni aktywny biologicznie metabolit – 1,25(OH)₂D₃ (kalcytriol). Intensywność reakcji 1- α -hydroksylacji jest uzależniona od stanu homeostazy wapnia. Jest pobudzana przez parathormon oraz zmniejszenie stężenia Ca²⁺ lub fosforanów w surowicy.

Na poziomie genomu działanie witaminy D polega na regulowaniu transkrypcji określonych genów w sposób analogiczny do regulowania transkrypcji hormonów steroidowych. W procesie tym kalcytriol działa za pośrednictwem swoistego receptora (VDR). Początkowo poszukiwano VDR w tzw. klasycznych lokalizacjach, tzn. organach biorących udział w utrzymaniu homeostazy mineralnej, czyli w jelicie, kościach, nerkach i przytarczycach. W miarę postępu badań stwierdzono ich obecność również w innych tkankach, w tym i w skórze. Okazało się, że te inne „nieklasyczne” organy docelowe odpowiadają na aktywny metabolit witaminy D – 1,25(OH)₂D₃ w różnorodny sposób, włączając w to działanie immunomodulacyjne, zahamowanie proliferacji komórek i pobudzanie różnicowania. Stąd też koniecznością stało się prowadzenie badań w celu poznania nowych potencjalnych zastosowań witaminy D, między innymi w terapii chorób autoimmunizacyjnych, zaburzeń hormonalnych i chorób proliferacyjnych, takich jak choroby nowotworowe i łuszczyca.

W piśmiennictwie istnieją liczne kontrowersje dotyczące znaczenia witaminy D w organizmie. Niektórzy autorzy uważają, że jest ona witaminą, inni że hormonem steroidowym, a inni wskazują, że pełni rolę cytokiny. Witaminą zwykło się określać związek chemiczny niezbędny do kontrolowania prawidłowego przebiegu procesów życiowych, którego organizm sam nie potrafi wytworzyć, a którego niedostateczna podaż prowadzi do rozwoju chorób w następstwie jej niedoboru. I ta definicja odpowiada właściwościom witaminy D. Może ona również działać jak hormon steroidowy, który na drodze endokrynej uczestniczy w regulacji gospodarki wapniowej. Jej działanie bywa także przyrównywane do cytokiny makrofagalnej, gdyż może być produkowana w makrofagach i wówczas jej powstawanie nie podlega regulacji wapniowo-fosforanowej.

W ostatnich latach intensywnie badana jest biologiczna rola pozanerkowej produkcji kalcytriolu.

Aktywność 1 α hydroksylazy wykryto również w jelicie i osteoblastach. W odróżnieniu od nerkowej 1 α hydroksylazy 25-hydroksywitamiны D (CYP27B1) zlokalizowanej we frakcji mitochondrialnej komórek cewek nerkowych, enzym makrofagowy nie ulega regulacji pod wpływem PTH ani ujemnemu sprzężeniu zwrotnemu pod wpływem kalcytriolu. Dane te wskazują na możliwość zwiększonej syntezy kalcytriolu w ogniskach stanu zapalnego i w miejscach urazu. Makrofażalny kalcytriol przez działanie parakryne może również wywierać wpływ na komórki układu immunologicznego. W miejscach toczącego się stanu zapalnego stężenie kalcytriolu jest kilkakrotnie większe niż w surowicy. W przypadku chorób limfoproliferacyjnych stwierdzono zwiększoną aktywność hydroksylazy w limfocytach T.

Autorzy pracy podkreślają, że w wyniku uszkodzenia skóry lub zakażenia bakteryjnego dochodzi do miejscowej skórnej wzmożonej syntezy witamiны D. Dzięki temu mechanizmowi możliwa jest aktywacja syntezy i działania białek przeciwbakteryjnych. Istotą opracowania jest przedstawienie niezwykle ciekawej roli, jaką witamina D pełni w odpowiedzi immunologicznej skierowanej przeciwko patogenom.

Wyróżnia się dwa rodzaje odpowiedzi immunologicznej: wrodzoną (nieswoistą) i nabytą (swoistą). Odpowiedź nieswoista występuje już po pierwszym kontakcie z czynnikiem infekcyjnym i nie ulega modyfikacji po powtórnej ekspozycji na ten czynnik, podczas gdy odpowiedź nabyta nasila się po każdej kolejnej ekspozycji na ten sam patogen.

Kluczowym elementem wrodzonej odpowiedzi immunologicznej jest zdolność do rozpoznawania inwazji patogenów i produkcji białek przeciwbakteryjnych. Badania kliniczne wskazują na rolę witamiны D w regulacji wrodzonej odpowiedzi immunologicznej przez aktywację białek przeciwbakteryjnych w monocytach i keratynocytach naskórka. Dlatego aktywną postać witamiны D uważa się za czynnik modyfikujący procesy immunologiczne i chroniący przed rozwojem infekcji. Witamina D na drodze regulacji procesów różnicowania, oddziałuje na formowanie fizycznej bariery naskórkowej, a przez wpływ na produkcję peptydów przeciwdrobnoustrojowych na formowanie przeciwbakteryjnej ochrony organizmu.

Bardzo istotne jest przedstawienie przez autorów badań eksperymentalnych, wskazujących na zwiększoną ekspresję genów kodujących białka przeciwbakteryjne przez keratynocyty naskórka zlokalizowane wokół rany. Witamina D aktywuje geny kodujące pep-

tydy przeciwdrobnoustrojowe wykazujące cechy naturalnych antybiotyków, do których należą katelicyna i beta-defenzyna. Katelicyna skierowana jest przeciwko wielu bakteriom, w tym prątkom gruźlicy. Obecnie ten mechanizm działania tłumaczy kliniczną skuteczność ekspozycji na promieniowanie słoneczne zalecane w XIX wieku w terapii tej choroby.

Pośród wielu czynników wpływających na efektywność układu odpornościowego istotną rolę odgrywają opisane w ostatnich latach receptory toll-podobne. Są one ważnym elementem aktywującym i pobudzającym głównie odporność wrodzoną. Występują na wszystkich komórkach układu odpornościowego, głównie na limfocytach, monocytach, neutrofilach i komórkach dendrytycznych. Tak wszechstronna lokalizacja przyczynia się do możliwości szerokiego kontaktu z patogenami w miejscach ich wnikięcia, co prowadzi do szybkiego zapoczątkowania reakcji obronnych ustroju.

Prace badaczy amerykańskich wskazują, że aktywna forma witamiны D umożliwiła rozpoznawanie przez keratynocyty czynnika infekcyjnego przez receptor toll-podobny 2, co w skutku zwiększoną produkcją katelicyny. Dane eksperymentalne korelują z badaniami klinicznymi, w których wykazano, że małe stężenie witamiны D u Afroamerykanów korelują z ich zwiększoną podatnością na infekcje.

Nabyta odpowiedź immunologiczna, która łączy się ze swoistym zapamiętywaniem czynnika infekcyjnego, zależy głównie od limfocytów T i B oraz produkowanych przez nie cytokin i immunoglobulin. Obecnie nie jest już zaskoczeniem, że receptory dla witamiны D występują w komórkach układu odpornościowego. Jeszcze w latach 80. stwierdzono występowanie VDR w limfocytach CD4, CD8, makrofagach i komórkach dendrytycznych. Dzięki temu kalcytriol może wpływać zarówno na różnicowanie, dojrzewanie, jak i na aktywność wielu komórek układu odpornościowego.

Kalcytriol hamuje indukowaną pod wpływem fitohemaglutyniny transformację blastyczną limfocytów oraz produkcję IL-2 w komórkach jednojądrowych, nasila wytwarzanie IL-1 w monocytach/makrofagach.

Biorąc pod uwagę to, że aktywacja limfocytów T z następczym uwalnianiem przez nie IL-2 jest kluczowym ogniwem łańcucha reakcji immunologicznej, zrozumiałe staje się, że takie działanie kalcytriolu można przyrównać do wpływu wywieranego przez cyklosporynę A lub deksametazon.

Kalcytriol jest również inhibitorem proliferacji limfocytów i produkcji limfokin. Przez zahamowanie

funkcji limfocytów Th1 i syntezy IL-2 i IFN γ działa przeciwproliferacyjnie. Wiele prac podkreśla również inhibitoryjne działanie kalcytriolu na produkcję cytokin prozapalnych, takich jak IL-6 czy TNF α . Wykazano również, że kalcytriol wzmacnia ekspresję IL-4 i TGF β , a także wzmacnia rozwój fenotypu Th2. W innych badaniach udowodniono, że w przeciwieństwie do obniżenia ekspresji IFN γ i IL-2 aktywna forma witaminy D przyczynia się do zwiększenia syntezy IL-4, IL-5 i IL-10, a więc cytokin, które wskazują o dominacji limfocytów Th2. W badaniach *in vitro* wykazano hamujący wpływ kalcytriolu na produkcję IgG i IgM przez pobudzone komórki jednojądrowe krwi obwodowej.

W pracy nie wspomniano o wpływie witaminy D na regulatorowe limfocyty T (Treg), które są integralną częścią układu immunologicznego. Hamując wydzielanie mediatorów przez inne komórki, chronią organizm przed niekontrolowanym rozwojem reakcji immunologicznych prowadzących do autodestrukcji, rozwoju chorób z autoagresji lub alergicznych. Witamina D zwiększa liczbę limfocytów regulatorowych T.

Skóra jest centralnym narządem biorącym udział zarówno w syntezie, jak i oddziaływaniu witaminy D. Naskórek jest głównym miejscem fotosyntezy witaminy D z 7-dehydrocholesterolu będącego jej prekursorem. Keratynocyty naskórka i monocyty produkują enzymy 25-hydroksylazę i 1 α hydroksylazę uczestniczące w tworzeniu biologicznie aktywnej formy witaminy D – kalcytriolu. Ponadto komórki naskórka mają receptor dla witaminy D, przez co kalcytriol wpływa na procesy proliferacji, różnicowania i produkcji cyto-

kin. W przeciwieństwie do keratynocytów i monocytów fibroblasty mogą syntetyzować kalcydiol, ale mają 1 α hydroksylazy i nie mogą uczestniczyć w produkcji najbardziej aktywnej formy witaminy D, czyli kalcytriolu. Nie jest już zaskoczeniem odkrycie, że skóra jest nie tylko miejscem powstawania witaminy D, ale również narządem docelowym jej działania.

W 1983 roku Hosomi i wsp. wykazali, że kalcytriol pobudza różnicowanie mysich keratynocytów, a 3 lata później na hodowli ludzkich keratynocytów stwierdzono hamujący wpływ kalcytriolu na ich proliferację, przy jednoczesnym pobudzaniu ich różnicowania. Antyproliferacyjny wpływ kalcytriolu na keratynocyty związany był ze wzrostem ekspresji TGF β 1, zmniejszeniem syntezy DNA i obniżeniem ekspresji mRNA *c-myc*. Obserwacje te stały się przyczynkiem dla wykorzystania witaminy D w terapii łuszczycy.

Autorzy pracy podkreślają, że peptydy przeciwdrobnoustrojowe wykazują nie tylko bezpośrednie działanie przeciwbakteryjne, ale również inicjują odpowiedź gospodarza przez stymulowanie produkcji cytokin, stanu zapalnego, angiogenezy i reepitalizacji. Dysfunkcja katelicydyny uważana jest za jeden z czynników biorących udział w patogenezie trądziku różowatego, atopowego zapalenia skóry i łuszczycy. Praca ta ma nie tylko duże walory poznawcze, ale również praktyczne, bowiem wskazuje że immunomodulujące właściwości witaminy D otwierają nowe perspektywy terapii chorób, w których patogenezie mechanizmy immunologiczne odgrywają zasadniczą rolę.