

D vitamin a imunita

I. Šterzl

Endokrinnologický ústav Praha, ředitelka RNDr. Běla Bendlová, CSc.

Ústav imunologie a mikrobiologie, 1. LF UK, přednostka prof. RNDr. Libuše Kolářová, CSc.

Souhrn: Aktivní vitamin D₃ je klíčovým hráčem v řadě patologických stavů. V přehledu se zabývám jeho vlivem na imunitní systém, a to jak na oblast přirozené, tak adaptivní imunity. D₃ má též význam při obraně proti infekcím a rozvoji imunopatologických reakcí, především v autoimunitě.

Klíčová slova: vitamin D – přirozená imunita – adaptivní imunita – autoimunita – infekce

D vitamin and immunity

Summary: Active vitamin D₃ is a key factor in many pathological states. In this review its influence on the immune system will be discussed, especially in the scope of innate and adaptive immunity. D₃ has a crucial importance in defense against infections and in development of immunopathological reactions, especially in autoimmunity.

Key words: vitamin D – innate immunity – adaptive immunity – autoimmunity – infections

Úvod

Aktivní forma D vitaminu, 1,25-dihydroxycholecalciferol (vitamin D₃), byla původně popsána jako komponenta metabolismu kostí a minerálů. Asi před 30 lety byly prokázány tzv. neklasické aktivity vitaminu D₃, a to při sledování nádorových buněčných linií. Ukázalo se, že vazba vitaminu D₃ na jeho receptor (VDR) má antiproliferativní a protidiferenční působení u rakovinných buněk. To poukázalo na novou tvář vitaminu D₃.

K přeměně D vitaminu do aktivní formy je nutný enzym 1 α -hydroxyláza měnící 25(OH)D₂ na D₃, ten je uvolňován v ledvinách, aktivních makrofázích, dendritických buňkách a v řadě dalších tkání. Tato forma enzymu není regulována parathormonem, ale spíše faktory, jako je IFN γ , a je potlačována maturací dendritických buněk.

Bylo prokázáno, že D₃ působí v oblasti imunitního systému přes svůj receptor (VDR), který je součástí velké rodiny steroidních nukleárních receptorů. Sem patří receptory pro glukokortikoidy, tyreoidální hormony, pohlavní hormony, retinoidy, mastné kyseliny a eikosanoidy (obr. 1).

Receptor pro VDR je přítomen na všech buňkách imunitního systému,

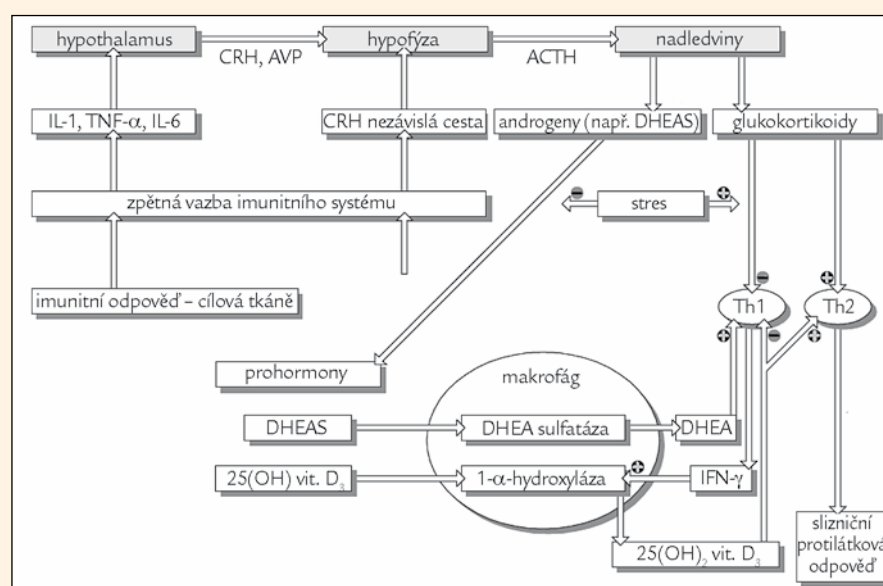
zvláště na profesionálních antigen prezentujících buňkách (makrofázích a dendritických buňkách) a aktivovaných T-lymfocytech [1], a exprese VDR na odpovědících T-pomocných lymfocytech CD4 se po aktivaci zpětinásobí. Vazba aktivního vitaminu D₃ na VDR ovlivňuje skupinu genů. VDR působí jako ligandem aktivovaný transkripční faktor, který se váže na specifické, sekvenční DNA elementy (VDRE) v oblasti D₃ odpovídajícího genu, které ovlivňují aktivitu

transkripce, zprostředkovanou RNA polymerázou II. Tato vazba je nutná při aktivaci prozánětlivé reakce a je nezbytná při rozvoji přirozené a adaptivní imunity [2].

Působení vitaminu D₃ na imunitní systém se liší podle jeho vlivu na vývojově starší a mladší stupně imunitní odpovědi a má velký význam na jejich souhrnu.

Přirozená imunita

Přirozená imunita, vývojově starší, je charakterizovaná určitou strnulostí



Obr. 1. Souhra regulačních mechanismů imunitního a endokrinního systému, do kterého je začleněn D₃ přes VDR receptor. Obrázek byl použit se souhlasem redakce z [1].

odpovědi na patogen vstupující do organismu, nemá paměť na konkrétní antigen, s kterým se již setkala, ale její velkou výhodou je okamžitá reakce.

Dříve se též nazývala nespecifická, ale bakterie mají povrchové struktury (PAMPS), které mohou být poměrně specificky rozpoznávány povrchovými receptory na imunokompetentních buňkách (PRL), jejímž hlavním představitelem jsou TLR receptory (toll like receptors).

V přirozené imunitě se uplatňují jak humorální složky přirozené, např. komplement, cytokiny, proteiny akutní fáze atd., ale i buněčné, jako jsou gra-

nulocyty, zabíječi (K buňky), přirození zabíječi (NK) a buňky monocytárně fagocytárního systému, kam patří makrofágy a dendritické buňky. Tyto buňky se též uplatňují při prezentaci antigenu T-lymfocytům a jsou spojovacím mechanismem mezi přirozenou a adaptivní imunitou.

Přirozená imunita sehrává významnou roli při obraně proti mikrobiálním patogenům, rozpoznáváním bakterií umožňuje (jak již bylo zmíněno) rodina TLR, které indukují produkci řady antibakteriálních peptidů. Ukazuje se, že TLR indukují regulaci exprese VDR genů na monocytech a makrofázích.

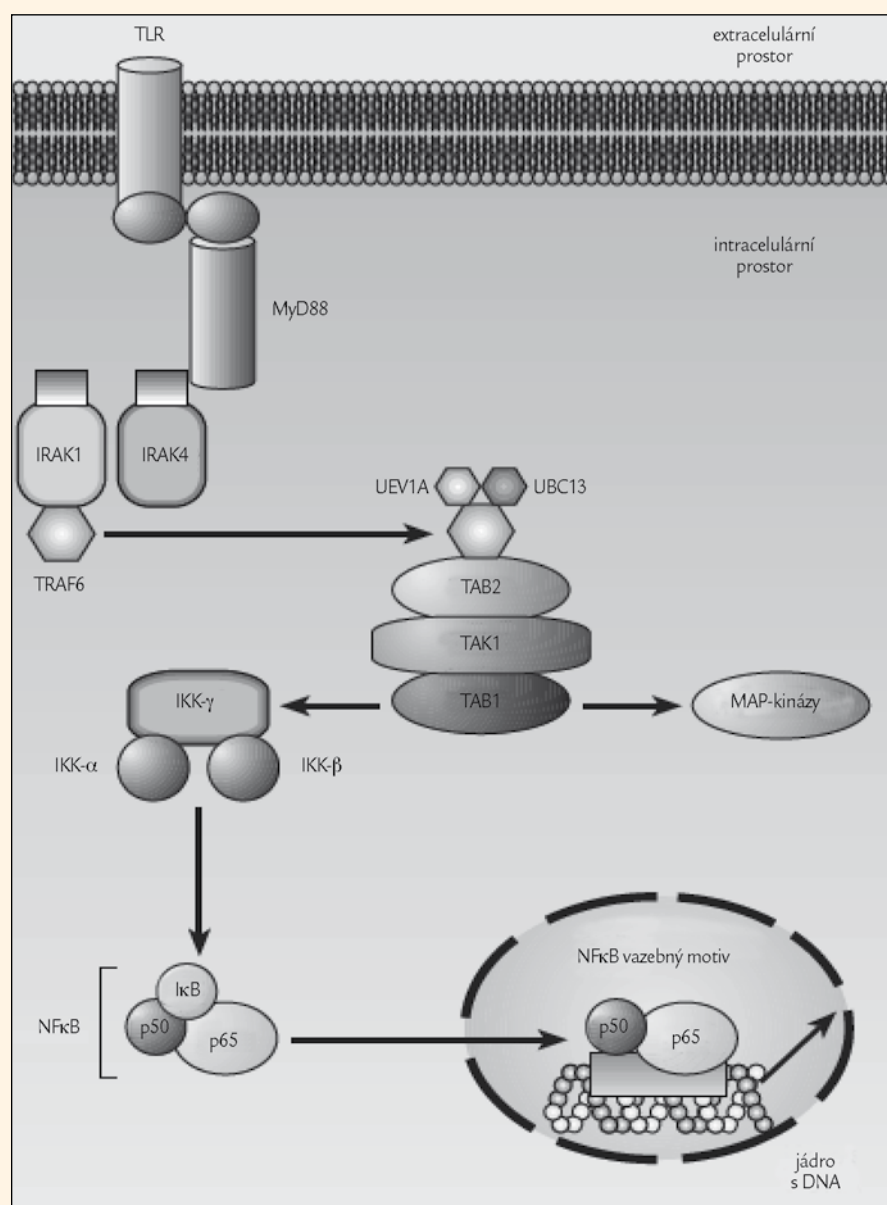
VDR je funkční u primárních monocytů a je aktivován přinejmenším jedním antimikrobiálním peptidem (cathelicidin), schopným zprostředkovat antibakteriální aktivitu [3]. Předpokládá se, že TLR2/1 indukují expresi genu pro 1α -hydroxylázu (CYP27B1) a konverzi $25(\text{OH})\text{D}_2$ na aktivní $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. To může charakterizovat jejich klíčovou roli při rozpoznání bakterií [4]. Antibakteriální efekt vitaminu D byl již dříve dokumentován, např. snížení hladiny vitaminu D_3 je spojováno se zvýšenou citlivostí na *Mycobacterium tuberculosis* [5].

Všechny tyto nálezy potvrzují, že D_3 je klíčovým spojením mezi aktivací TLR a antibakteriální odpovědí v přirozené imunitě. Tato cesta aktivace přirozené imunity je samozřejmě doplněna mechanismy adaptivní imunity reprezentované aktivovanými T-lymfocyty.

Monocyty a makrofágy

D_3 aktivuje diferenciaci monocytů na makrofágy, blokuje uvolnění zápalových cytokinů a chemokinů, snižuje jejich schopnost prezentovat antigen T-lymfocytům (snížením exprese MHC-II), molekul na jejich buněčném povrchu [6]. Tato představa byla podpořena nálezem odlišné exprese VDR a enzymu 1α -hydroxylázy během přeměny monocytu na makrofág. Ukázalo se, že normální lidský makrofág je schopen sám syntetizovat D_3 , je-li stimulován $\text{IFN}\gamma$. Tyto nálezy byly potvrzeny na úrovni DNA. Kombinace aktivace D_3 a TLR2/1 stimuluje expresi proteinu cathelicidinu, takže D_3 vitamin je schopen aktivovat zabití *Mycobacterium tuberculosis* monocytů. V pozdější době se ukázalo, že i podání vitaminu D_3 in vivo může aktivovat zvýšení exprese cathelicidinu indukovanou TLR2/1 [7].

Cathelicidin byl popsán před několika lety jako cíl transkripční regulace mezi D_3 ligandem a VDR, v oblasti tohoto genu jsou promotory obsahující funkční elementy pro odpověď D_3 vitaminu (VDRE). Je zajímavé, že tyto VDRE se objevují mezi sekvencemi ma-



Obr. 2. Zjednodušený mechanismus přenosu signálu z TLR do jádra, kde se uplatňuje i aktivace D_3 . Obrázek byl použit se souhlasem redakce z [1].

lých vnitřně se měnících jaderných elementů (SINE), které se nacházejí v promotoru genu pro cathelicidin v genech vyšších primátů, což naznačuje, že D_3 se uplatňuje při regulaci přirozené imunity evolučně teprve nedávno.

Stále není zcela jasné, jakým mechanismem probíhá signál při aktivaci TLR, při indukci exprese VDR a 1α -hydroxylázy. Potvrzují se děje, které jsou zahrnuty v transkripční regulaci CYP27B1, předpokládající, že TLR4 indukuje enzymy, kam patří: JAK-STAT, MAP-kinázy a jaderný faktor κB (NF- κB) (obr. 2). Tyto děje jsou aktivovány syntézou IFN γ přes CYP27B1. Indukce 1α -hydroxylázy přes TLR2/1 je nepřímá a funguje přes indukci IL-15, který je též faktorem indukující CYP27B1 a 1α -hydroxylázu [4]. Ukázalo se také, že i IL-17-A zvyšuje hladinu D_3 a cathelicidinu, přestože neaktivuje 1α -hydroxylázu a zvýšení citlivosti VDR [8].

Dalším z významných vlivů D vitaminu na přirozenou imunitu je schopnost blokovat její aktivaci, např. vlastní degradací přes 24-hydroxylázu, která zablokuje odpověď D_3 na CYP24. Dále je D_3 schopen zablokovat expresi TLR2 a TLR4 na monocitech a zablokovat zánětlivou reakci, která při jejich aktivaci vzniká [9]. Takže D vitamin se může uplatnit nejen při eliminaci patogenu, ale i při preventivním zablokování přirozené imunity nebo ochranou jedince před její přehnanou aktivací.

Ukazuje se, že se vyskytují látky antagonizující působení D_3 a jeho receptoru na imunitu. Např. polycyklický aromatický hydroxykarbonový benzo(A)pyren, který je obsažen především v cigaretovém kouři, je schopen potlačit indukci makrofágového cathelicidinu, indukovaného vitaminem D_3 , a indukovat 24-hydroxylázu, vedoucí ke katabolismu D vitaminu [10].

Ukázali jsme, že D vitamin je zahrnut do mechanismu vázajícího se k eliminaci patogenu, a to cestou přirozené imunity, kde se uplatňuje přes TLR a indukci cytokinů. Objev exprese cathelicidinu až u časných vývojových

stupňů *Homo sapiens* poukazuje i na význam vitaminu D_3 v evoluci imunity.

V přirozené imunitě má D_3 vliv na zpracování a prezentace antigenu mikrofágy, a především dendritickými buňkami (DC), tzv. profesionálními antigen prezentujícími buňkami (APC), pomocným TH-lymfocytům a uplatňuje se při přechodu mezi přirozenou a adaptivní imunitou.

Dendritické buňky

Dendritické buňky existují v neaktivní a aktivované formě. Morfologicky i funkčně se mohou dělit na myeloidní (mDC) a na plazmoidní (pDC). Bylo prokázáno, že DC exprimují VDR a D_3 inhibuje dozrávání z monocytů derivovaných DC, tedy snižují schopnost a počet buněk, které prezentují antigen T-lymfocytům [11].

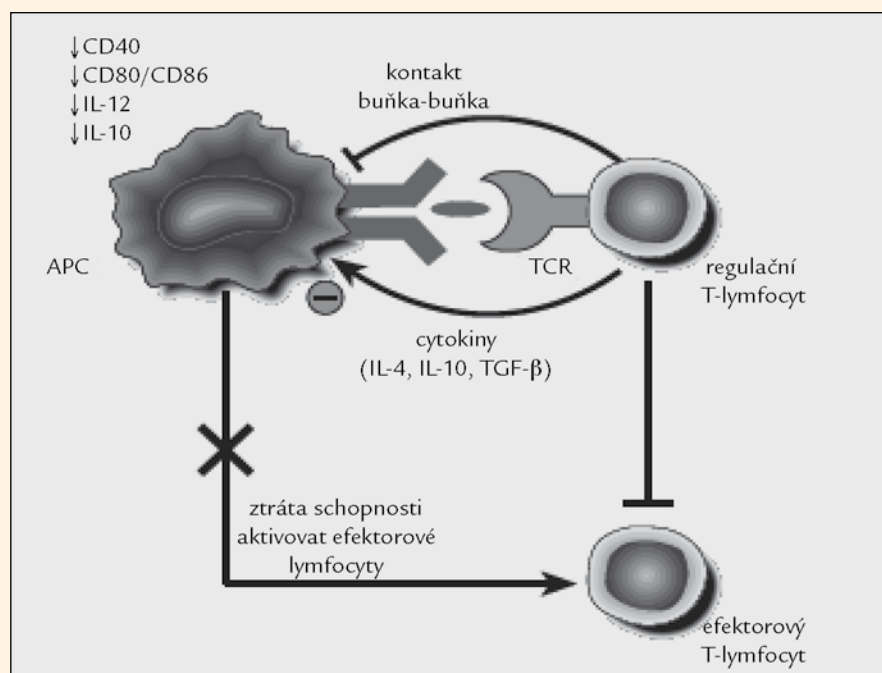
Rozdíly jsou i v samotných mDC a pDC. Myeloidní DC jsou neefektivnější APC a reprezentují cestu aktivace T-lymfocytu, na druhé straně plazmoidní DC se více vážou k imunologické toleranci. Je také zajímavé, že D_3 se snaží především regulovat mDC a nejvýznamnější efekt vitaminu D je potlačení aktivace naivních T-lymfocytů. Vitamin D naopak nevykazuje výrazný

vliv na pDC, tedy vitamin D pravděpodobně nemá příliš významný vliv na regulaci jejich tolerogenní odpovědi [5].

Adaptivní imunita

Další oblastí působení D_3 vitaminu je adaptivní imunita. Je reprezentována T- a B-lymfocyty a produkcí protilátek. Oba typy buněk jsou schopny vázat specifický antigen, ale nejdůležitější pro tvorbu paměťové odpovědi je vazba antigenu předkládaného profesionálními antigen prezentujícími buňkami (DC a mikrofágy) na T-pomocné lymfocyty.

T-lymfocyty se dělí na **efektorové**, kam patří pomocné T-lymfocyty TH (CD4), rozpoznávající antigen ve vazbě na molekuly MHC (HLA) II. třídy, a na cytotoxické T-lymfocyty TC (CD8), rozpoznávající antigen ve vazbě na molekuly MHC I. třídy. Po vazbě TH-lymfocytů na antigen podle prostředí, v kterém se nacházejí, a případně podle typů probíhající infekce, se dělí na TH1, kde infekci reprezentuje intracelulární patogen (např. viry), a potřebují aktivovat produkci cytokinů IL-2, IFN γ , TNF cytotoxickou likvidaci infikované buňky pomocí TC-lymfocytů. V případě extracelulárního pato-



Obr. 3. Mechanismus, kterým regulační T-lymfocyt vyblokuje působení efektorových lymfocytů. Obrázek byl použit se souhlasem redakce z [1].

genu (např. parazity) jsou aktivovány TH2-lymfocyty, které svou produkcí cytokinů, např. IL-4, IL-5, aktivují B-lymfocyty k přeměně na plazmatické buňky a produkci protilátek, které se mění na paměťové lymfocyty, postupně se specifikují imunoglobuliny na antigen a dochází k přesmyku jejich typů.

Dále je dělíme na **regulační** T-lymfocyty (CD4, CD25), které dokážou kontaktem vyblokovat efektorové lymfocyty a uplatňují se v prevenci i reverzi autoimunitních onemocnění (obr. 3). Uplatňují se při prevenci odhojení transplantátu a snižují protiinfekční a protinádorové imunity.

T-pomocné lymfocyty

Vitamin D₃ je zásadní aktivátor adaptivní imunitní odpovědi a bez dostatečného zásobení vitaminem D₃ by T-lymfocyty nebyly schopné reagovat a zasahovat při vážných infekcích organismu. Ukázalo se, že T-lymfocyty se bez vitaminu D neaktivují a při nízké hladině vitaminu zůstávají v neaktivní, naivní formě. V momentu, kdy je T-lymfocytům prezentován cizí antigen, antigen prezentující buňkou (DC), hledá vitamin D, a není-li přítomen v okolí dostatek vitaminu D, není schopen se aktivovat.

Vliv D₃ na odpočívající TH-lymfocyty je malý, mají téměř nedetekovatelný počet VDR, zatímco po aktivaci proliferace T-lymfocytů antigenem dochází k jejich prudkému nárůstu [12,13]. Ak-

tivace T-lymfocytů může nastat i za přítomnosti IL-12, který je produkován makrofágy, dendritickými buňkami a Langerhansovými buňkami, nebo keratinocyty v kůži [14]. Ale D₃ inhibuje sekreci IL-12, IFN γ , TNF a expresi IL-2, odpovědných za aktivace buňkami zprostředkované cytotoxické reakce, za kterou je zodpovědná TH1-lymfocytární subpopulace, zatímco zvyšuje hladiny IL-4, IL-5, IL-10, vedoucí k rozvoji TH2 subpopulace, odpovědné za protilátkami mediovanou imunitní odpověď [15]. Uvažuje se o tom, že D₃ může aktivovat přeměnu TH1 na TH2 a blokovat možné poškození tkání vázané na TH1 cytotoxickou imunitní odpověď. Jak jsme se již zmínili, subpopulace pomocných TH-lymfocytů může být diferencována na TH17 [14]. D₃ inhibuje produkci IL-6, cytokinu stimulujícího aktivaci TH17-lymfocytů, důležitých při vývoji autoimunity. TH17-lymfocyty mají nejen významnou roli při likvidaci určitých patogenů, ale jsou svázány také s poškozením tkáně zánětem. Vliv D vitaminu jako regulátoru TH17-lymfocytů se ukázal na modelu gastrointestinálního zánětlivého onemocnění – kolitidy, kde D₃ snižuje expresi IL-17, zatímco při ztrátě D vitaminu (při ablacii genu CYP27B1) dochází k nárůstu hladin tohoto cytokinu. Je tedy možné, že D vitamin ovlivňuje zánětlivá a autoimunitní onemocnění i přes regulaci TH17-lymfocytů [16].

Indukce receptoru pro chemokiny CCR10 na aktivovaných T-lymfocytech je závislá na přítomnosti D₃. Naivní T-lymfocyt netvoří CCR10, a je-li aktivován (anti CD₃ nebo anti CD28) pouze za přítomnosti D₃, je T-lymfocyt aktivován a exprimuje CCR10. Vazba D₃ na VDR vyvolává také protizánětlivý efekt přes oslabení prostaglandinové cesty a cyklooxygenázy 2 a tvorbu regulačních T-lymfocytů produkujících IL-10, které mají blokační efekt přes APC na efektorové T-lymfocyty [17].

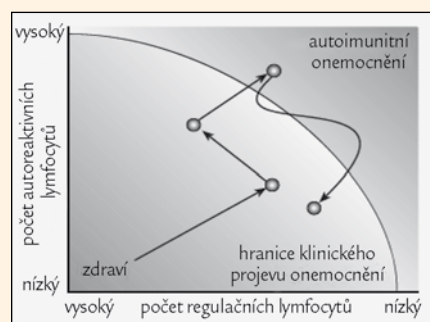
V posledním desetiletí se mimo efektorové T-lymfocyty prokázaly i regulační T-lymfocyty – Treg (CD4 CD25).

D vitamin přes Treg (při současném podání glukokortikoidů) významně stimuluje produkci IL-10. Nové práce prokázaly, že samotný D₃ může indukovat Treg a že D₃ především působí cestou proliferace a diferenciací regulačních T-lymfocytů. V oblasti adaptivní imunity má významný terapeutický efekt na autoimunitní onemocnění (obr. 4) a blokaci odhojení transplantátu. Tyto supresivní mechanismy jsou částečně doplněny indukci pDC vitaminem D, zvýšením sekrece IL-10 a expresí TLR9. To všechny nálezy ukazují na význam D vitaminu v propojení přirozené a adaptivní imunity [18].

T-cytotoxické lymfocyty

Poznatky o vlivu D vitaminu na TC-lymfocyt jsou poměrně vzácné. Na rozdíl od CD4-lymfocytů je vliv vitaminu D na proliferaci TC jen poměrně malý. Přesto počet VDR je na TC velký a dá se předpokládat, že TC-lymfocyt může být cílem pro působení D₃. Poslední studie prokázaly, že D₃ ovlivňuje produkci TC cytokinů, a může tak ovlivnit proliferaci TC lymfocytů po specifickém imunitním stimulu. Přesto na zvířecím modelu, jako je autoimunitní encefalitida, nebyl vliv D₃ na TC prokázán [19].

Byly prokázány i jiné účinky D vitaminu na adaptivní imunitní systém. Byl prokázán jeho vliv na homing T-lymfocytů do specifické tkáně. Vzhledem k tomu, že D₃ se může aktivovat ve slunci exponované části kůže, a to na nose a uších, kde může přímo aktivovat kožní T-lymfocyty přes aktivaci kožní CCR10 a může zvýšit imunitní odpověď poškozující slunci exponovanou kůži. Daný model, kde sluneční světlo působící jako přírodní stimul kůže, vytvářející vitamin D a indukující T-lymfocytární epidermotropismus (CCR10 exprese a na směřování do epidermálního chemokinu CCL27), předpokládá kaskádu enzymatických reakcí mediovanou antigen prezentujícími DC a aktivovanými T-lymfocyty, vedoucí k transkripci CCR10 při odpovědi na vazbu ligandu na VDR [20].



Obr. 4. Působení D₃ může dojít k namnožení a aktivaci regulačních T-lymfocytů a zvrácení negativního průběhu autoimunitního onemocnění. Obrázek byl použit se souhlasem redakce z [1].

Předpokládá se, že vazba mezi UV indukcí vitaminu D₃ a aktivací epiteliálních T(γδ)-lymfocytů se dá brát jako odpověď na časté slunění a poškození vnější exponované vrstvy kůže.

B-lymfocyty

U B-lymfocytů, obdobně jako u T-lymfocytů, mají pouze aktivní B-lymfocyty na svém povrchu VDR. Ukazuje se, že vliv D₃ na B-lymfocyty je zprostředkovaný přes T-lymfocyty [21]. Přesto některé poslední práce ukazují, že určitý přímý efekt vitaminu D₃ je, a to inhibicí diferenciaci plazmatických buněk a inhibicí přesmyku jednotlivých tříd imunoglobulinů u paměťových B-lymfocytů. Tyto nálezy částečně vysvětlují působení D₃ např. u SLE, kde u některých pacientů s SLE, u separovaných B-lymfocytů, D₃ inhibuje produkci autoprotilátek in vitro. Navíc B-lymfocyty také exprimují CYP27B1. To může platit obecně pro všechny lymfocyty [20].

D vitamin, infekční onemocnění a autoimunita

Vitamin D má mnohočetné imunosupresivní účinky. Hladina D vitaminu je často považována za rizikový faktor autoimunitních onemocnění a jeho nedostatek je vázán i na životní prostředí [22]. Se zvýšeným rizikem mnohočetných autoimunitních onemocnění, např. Hashimotovy tyreoiditidy, GB tyreotoxikózy, diabetu 1. typu, Addisonovy choroby, revmatoidní artritidy, SLE, primární biliární cirhózy, autoimunitní hepatitidy, vitiliga, celiakie, zánětlivých puchýřnatých onemocnění a MS u lidí, je svázán také polymorfismus genu pro VDR [23].

Bylo statisticky prokázáno, že incidence MS má vyšší výskyt v severních krajinách, kde koreluje s expozicí UV světla, dokonce se ukázalo, že MS může být vázáno i na narození v zimě oproti jiným ročním obdobím, což by mohlo odpovídat menšímu množství mateřského vitaminu D v těhotenství [22]. Ve studii s 257 pacienty, u kterých došlo k rozvoji MS, vyšší hladina

D vitaminu nesla nižší riziko výskytu MS, ale pouze u bělochů. U černochů a hispánců tento efekt nebyl nalezen. Efekt byl větší u pacientů mladších 20 let [24,25].

Byla provedena řada studií, kde se sledovalo podávání vitaminu D nebo jeho analog na aktivitu prokázaného autoimunitního onemocnění, bylo např. prokázáno, že vysoké dávky 1-α(OH)D₃ redukuje bolest a hladinu CRP u 19 pacientů během 3měsíčního testu u RA [26]. Hypponen et al prokázali, že podávání D₃ dětem během 1. roku života snižuje rizikovitost diabetes mellitus 1. typu u pacientů hodnocených ve věku 31 let, a podávání D₃ preventivně během 1. roku života doporučuje [27].

V poslední době se ukázalo, že jednou z příčin rizika autoimunitních onemocnění může být i chronická infekce. VDR není vždy schopen efektivně vázat D₃, protože receptor je současně blokován bakteriálními ligandy. Jako určité potvrzení, že při autoimunitních onemocněních VDR není schopen dostatečně vázat D₃, máme klinická data, kdy pacienti s autoimunitou přes vysoké dávky vitaminu D nevytvoří hyperkalcemii [28]. Stejná pozorování byla učiněna i v onkologické praxi u rakoviny. Aktivní VDR inhibuje růst nádorových buněk a indukuje apoptózu v tumoru. Mechanismus, kterým D vitamin ochraňuje před autoimunitními onemocněními, není zatím jasný, ale je nutné připustit teorii, že perzistující bakteriální infekce, přes blokaci VDR, mohou vést k rozvoji autoimunitního onemocnění. Je-li tomu tak, potom je nízká hladina D vitaminu u pacientů s autoimunitním onemocněním spíše výsledkem než příčinou daného onemocnění. Mikrobiální, především bakteriální patogeny mohou přežívat v lidském těle tak, že produkují proteiny, které antagonizují vazbu D₃ na VDR a oslabují přirozenou imunitní odpověď. Zvyšující se hladina D vitaminu během infekce naopak signalizuje správnou reakci přirozeného imunitního systému na infekci [10].

Poděkování

Práce vznikla s podporou grantu IGA MZ ČR NT-11523-6.

Literatura

1. Šterzl I. Přehledná imunoendokrinologie. Praha: Maxdorf 2006.
2. Mathieu C, Van Etten E, Overbergh L et al. Vitamin D₃ in Control of Immune Response. In: Geenen V, Chrousos G (eds). Immunoendocrinology in Health and Disease. New York: Marcel Dekker 2006.
3. Adams JS, Ren S, Liu PT et al. Vitamin d-directed rheostatic regulation of monocyte antibacterial responses. J Immunol 2009; 182: 4289–4295.
4. Stoffels K, Overbergh L, Giulietti A et al. Immune regulation of 25-hydroxyvitamin-D₃-1α-hydroxylase in human monocytes. J Bone Miner Res 2006; 21: 37–47.
5. Hewison M. Vitamin D and the immune system: new perspectives on an old theme. Endocrinol Metab Clin North Am 2010; 39: 365–379.
6. Cantorna MT, Mahon BD. Mounting evidence for vitamin D as an environmental factor affecting autoimmune disease prevalence. Exp Biol Med (Maywood) 2004; 229: 1136–1142.
7. Wang TT, Nestel FP, 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.
8. Perić M, Koglin S, Kim SM et al. IL-17A enhances vitamin D₃-induced expression of cathelicidin antimicrobial peptide in human keratinocytes. J Immunol 2008; 181: 8504–8512.
9. Sadeghi K, Wessner B, Laggner U et al. Vitamin D₃ down-regulates monocyte TLR expression and triggers hyporesponsiveness to pathogen-associated molecular patterns. Eur J Immunol 2006; 36: 361–370.
10. Albert PJ, Proal AD, Marshall TG. Vitamin D: the alternative hypothesis. Autoimmun Rev 2009; 8: 639–644.
11. Hewison M, Freeman L, Hughes SV et al. Differential regulation of vitamin D receptor and its ligand in human monocyte-derived dendritic cells. J Immunol 2003; 170: 5382–5390.
12. Karmali R, Hewison M, Rayment N et al. 1,25(OH)₂D₃ regulates c-myc mRNA levels in tonsillar T lymphocytes. Immunology 1991; 74: 589–593.
13. Mahon BD, Wittke A, Weaver V et al. The targets of vitamin D depend on the differentiation and activation status of CD4 positive T cells. J Cell Biochem 2003; 89: 922–932.
14. Topilski I, Flaishon L, Naveh Y et al. The anti-inflammatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ on Th2 cells in vivo are due in part to the control of integrin-mediated T lymphocyte homing. Eur J Immunol 2004; 34: 1068–1076.
15. Overbergh L, Decallonne B, Waer M et al. 1α,25-dihydroxyvitamin D₃ induces an autoantigen-specific T-helper 1/T-helper 2 immune shift in NOD mice immunized with GAD65 (p524–543). Diabetes 2000; 49: 1301–1307.
16. Harrington LE, Mangan PR, Weaver CT. Expanding the effector CD4 T-cell repertoire: the Th17 lineage. Curr Opin Immunol 2006; 18: 349–356.

17. Barrat FJ, Cua DJ, Boonstra A et al. In vitro generation of interleukin 10-producing regulatory CD4(+) T cells is induced by immunosuppressive drugs and inhibited by T helper type 1 (Th1)- and Th2-inducing cytokines. *J Exp Med* 2002; 195: 603–616.
18. Urry Z, Xystrakis E, Richards DF et al. Ligation of TLR9 induced on human IL-10-secreting Tregs by 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ abrogates regulatory function. *J Clin Invest* 2009; 119: 387–398.
19. Meehan TF, DeLuca HF. CD8(+) T cells are not necessary for 1 α ,25-dihydroxyvitamin D(3) to suppress experimental autoimmune encephalomyelitis in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 5557–5560.
20. Sigmundsdottir H, Pan J, Debes GF et al. DCs metabolize sunlight-induced vitamin D₃ to „program“ T cell attraction to the epidermal chemokine CCL27. *Nat Immunol* 2007; 8: 285–293.
21. Lemire JM, Adams JS, Sakai R et al. 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ suppresses proliferation and immunoglobulin production by normal human peripheral blood mononuclear cells. *J Clin Invest* 1984; 74: 657–661.
22. Amson Y, Amital H, Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1137–1142.
23. Linker-Israeli M, Elstner E, Klinenberg JR et al. Vitamin D(3) and its synthetic analogs inhibit the spontaneous in vitro immunoglobulin production by SLE-derived PBMC. *Clin Immunol* 2001; 99: 82–93.
24. Ramagopalan SV, Maugeri NJ, Handunnetthi L et al. Expression of the multiple sclerosis-associated MHC class II Allele HLA-DRB1*1501 is regulated by vitamin D. *PLoS Genet* 2009; 5: e1000369.
25. Munger KL, Levin LJ, Hollis BW et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA* 2006; 296: 2832–2838.
26. Andjelkovic Z, Vojinovic J, Pejnovic N et al. Disease modifying and immunomodulatory effects of high dose 1 α (OH) D₃ in rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Rheumatol* 1999; 17: 453–456.
27. Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A et al. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 2001; 358: 1500–1503.
28. Blaney GP, Albert PJ, Proal AD. Vitamin D metabolites as clinical markers in autoimmune and chronic disease. *Ann N Y Acad Sci* 2009; 1173: 384–390.

prof. MUDr. Ivan Šterzl, CSc.

www.endo.cz

e-mail: isterzl@endo.cz

Doručeno do redakce: 30. 9. 2011

www.ambitmedia.cz