

Vitamín D a imunita

Obecně známým hlavním úkolem vitamínu D v organismu je udržovat rovnováhu vápníku a tak regulovat růst nebo úbytek kostní hmoty. Později se prokázalo, že se vitamín D projevuje spíše jako hormon a jako takový má esenciální význam pro reprodukci, embryonální a fetální vývoj a v postnatálním životě zasahuje do činnosti tkání a orgánů, dokonce i žláz s vnitřní sekrecí. Nepředpokládalo se však, že by vitamín D mohl hrát významnou roli také v imunitě. Teprve v posledních letech přinesly experimentální studie a klinické testování nezvratné důkazy, že vitamín D je nezbytný pro správný průběh reakcí přirozené i adaptivní imunity, a to jak humorální, tak buněčné. Při jeho nedostatku klesá účinnost antiinfekční imunity a zároveň stoupá riziko vzniku tzv. nesdělných onemocnění (viz dále v textu), včetně autoimunitních, nebo zhoršení jejich průběhu. V současné době existuje nepřehledné množství studií o významu vitamínu D v imunitě a následcích jeho nedostatku na zdraví, a tyto počty vzrůstají každoročně geometrickou řadou. Proto není účelem našeho sdělení vyčerpávající informace o molekulárních mechanismech, jimiž vitamín D imunitu reguluje, ale upozornění na tuto rozsáhlou a lékaři i laiky poměrně opomíjenou problematiku.

Buněčné receptory pro vitamín D

V předchozím článku nazvaném Příběh vitamínu D (viz Živa 2015, 4: 159–161) jsme psali, že hlavní formu vitamínu D v těle představuje kalcidiol (vitamín D_2), který se váže na plazmatický vazebný protein DBP (Vitamin D Binding Protein), a v této vázané formě je transportován po celém organismu. V ledvinách pak probíhá přeměna na kalcitriol – vitamín D_3 vykazující hormonální aktivitu. Jeho obsah v plazmě člověka kolísá v rozsahu 10–40 ng·ml⁻¹ (25–125 nmol·l⁻¹). V dalších orgánech a tkáních se vitamín D_3 váže na specifický buněčný receptor VDR (Vitamin D Receptor) a retinoidní X- α receptor RXR- α (váže kyselinu retinovou), a v tomto komplexu vstupuje do buněčného jádra, kde v interakci s dalšími regulačními molekulami a transkripčními faktory aktivuje geny vyvolávající produkci transportních proteinů, které pak regulují různé metabolické funkce, včetně imunitních.

VDR patří do nadrodiny nukleárních receptorů, mezi nimiž vykazuje nejužší strukturální podobnost s kyselinou retinovou (významný morfogen obratlovců) a thyreoidními hormony štítné žlázy (tyroxinem a trijodthyroninem). VDR byl klonován u řady živočišných druhů a prokázala se jeho velmi těsná strukturální a sekvenci příbuznost. Jako příklad lze uvést, že VDR potkana sestává ze 423 a u člověka ze 427 aminokyselin. Od druhé poloviny 70. let 20. stol. je VDR opakovaně prokázován v příštítých tělískách, kůži, thymu a v ovariích (vaječnicích). Vazba radioaktivně značeného vitamínu D_3 na VDR byla identifikována ve střevních buňkách, v buňkách distálních tubulů ledviny, osteoblastech (tedy kostních buňkách, které produkují kostní hmotu), v buňkách slinivky břišní, keratinocytech kůže, ovariální tkáni, v epitelálních buňkách prsu, epididymis (nadvarlatech) a také v nervové tkáni.



1 Významný dánský lékař 19. stol. a zakladatel fototerapie Niels R. Finsen. Převzato z Wikimedia Commons v souladu s podmínkami použití

2 Na římských mozaikách z vily del Casale na Piazza Armerina (Sicílie, 3. stol. př. n. l.) jsou vyobrazeny jakési dvoudílné bikiny – pruhy látek, jimiž se ženy pásaly kolem prsou a beder. Ty však nesloužily jako plavky (Římané se koupali nazi), nýbrž jako sportovní oděv k vodě.

Vitamín D a imunita

Přítomnost VDR v imunokompetentních buňkách (aktivovaných tonzilárních a thymových T lymfocytech) byla prokázána až o 10 let později (1987). Nachází se prakticky ve všech typech efektorových buněk imunity, v bílých krvinkách, v makrofázích, dendritických buňkách i v aktivovaných a proliferujících T a B lymfocytech. Vedle neočekávaného průkazu přítomnosti VDR v buňkách monocytárně-makrofágo-vé linie u nich byla navíc zjištěna exprese 1-hydroxylázy, což je enzym, o kterém bylo už dříve známo, že v ledvinách konvertuje kalcidiol na kalcitriol, tedy na vitamín D_3 . V tomto kontextu představuje vitamín D_3 imunomodulační hormon, jehož vliv na imunitu bude mnohem komplexnější, než se tradičně předpokládalo.

První práce o možném působení vitamínu D_3 na imunitu se datují teprve na začátek 80. let 20. stol. Dnes víme, že přímo ovlivňuje diferenciaci prekurzorových monocytárních buněk v makrofágy, zvyšuje jejich fagocytózu a reguluje prezentaci (nabídku) antigenu dalším imunocytům. Zvyšuje také antimikrobiální aktivitu bílých krvinek, což objasnily práce až v posledních letech: komplex vitamín D_3 – VDR – RXR- α přímo aktivuje geny kódující syntézu antimikrobiálních (kationických) peptidů, které představují významnou složku nespecifické přirozené imunity (blíže viz seriál Léčivé látky z živočišné říše v Živě 2001, 1–6).

Vitamín D a infekční nemoci

V našem předešlém článku jsme také zmínili, že nedostatek vitamínu D vyvolává křivici a výskyt tohoto onemocnění máme doložený už od starověku. Od nepaměti bývala křivice léčena rybím tukem a vystavením těla slunečnímu světlu. Ale rybí tuk také tradičně sloužil k léčbě tuberkulózy,

kerá v průmyslově se rozvíjejících zemích představovala zvláště u chudých vrstev obyvatelstva rozšířená a závažná onemocnění. První zprávu o pozitivních účincích slunečního světla na zdraví tuberkulózních pacientů uveřejnil anglický lékař David Everett v r. 1846. Snad z těch dob pochází úsloví „kam nechodí slunce, tam chodí lékař“. V průběhu 19. stol. byli nemocní často posíláni do horských sanatorií, kde součást jejich léčby představoval pobyt na „čerstvém vzduchu“, a zejména vystavování slunečním paprskům. Léčení světlem (helioterapie) získalo v průběhu 19. stol. významné postavení v moderní medicíně (a má ho dodnes), užívalo se i pro léčbu jiných onemocnění, zvláště pak po objevech dánského lékaře prof. Nielse R. Finsena (1860–1904, obr. 1), považovaného za zakladatele fototerapie. V r. 1895 poprvé použil k léčení tuberkulózy kůže (*lupus vulgaris*) obloukovou lampu a o rok později založil v Kodani Ústav pro terapii světlem. Byl povýšen do šlechtického stavu a v r. 1903 získal Nobelovu cenu za fyziologii a medicínu. Dlužno poznamenat, že oba způsoby léčby, tedy rybím tukem a světlem, byly uplatňovány podle praktické zkušenosti už před objevem vitamínu D a prokázáním, že je obsažen hlavně v rybím tuku a vzniká po osvětlení kůže. V současné medicíně se pro fototerapii používají lampy emitující ultrafialové světlo B (UVB, vlnová délka 290–320 nm).

Jak jsme již uvedli, mechanismus vzniku vitamínu D₃ pod vlivem světla byl popsán teprve v r. 1978. Po slunečním ozáření kůže fotony UVB vyvolají vazebné zlomy v molekule dehydrocholesterolu a vytvoří se previtamin D₃, který spontánně izomerizuje na vitamín D₃. V r. 1986 Graham A. W. Rook se spolupracovníky z Middlesex Hospital Medical School v Londýně přinesli první důkaz, že vitamín D₃ inhibuje růst *Mycobacterium tuberculosis* v lidských monocytech kultivovaných *in vitro*. Tento objev vedl ke zvýšenému zájmu o vliv vitamínu D₃ na imunitní odpověď proti patogenním mikroorganismům. Avšak mechanismus fungování kožní imunity po ozáření ultrafialovým světlem objasnili až Karin Loserová a Stefan Beissert, kteří pracují na Oddělení dermatologie a mezioborovém centru klinického výzkumu na univerzitě v Münsteru v Německu, v r. 2009, více než 100 let od Finsenových objevů. Velmi stručně řečeno, světlo aktivuje keratinocyty a kožní makrofágy (zde nazývané dendritické nebo Langerhansovy buňky), které exprimují na svém povrchu receptory rozpoznávající cizí molekulární struktury PRR (z anglického Pattern Recognition Receptors). Dendritické buňky používají PRR k monitorování stavu vnitřního prostředí a zjišťování přítomnosti patogenních mikroorganismů. Navázání takového patogenu na PRR vede k jeho pohlcení (fagocytóze) do buňky, kde se rozštěpí na peptidy a ty jsou pak lokalizovány na povrchu dendritických buněk. Tato aktivace dále vyvolává produkci chemokinů, které směřují dendritické buňky do nejbližších (spádových) lymfatických uzlin kůže. Zde jsou peptidy v komplexu s molekulami hlavního histokompatibilního komplexu MHC (Major Histocompatibility Complex) nabídnuty imunokompetentním buňkám



3 Příznivý efekt léčení i prevence ozařováním městských dětí speciálními UV lampami vedl k odhalení souvislosti mezi tvorbou vitamínu D v organismu a vstřebáváním světelného záření. Zdravotní sestra vystavuje děti s krivicí UV záření (1927).

4 Módní kápě z r. 1946, která měla ženy chránit před spálením se na slunci.

(CD4+ T-pomocným buňkám a CD8+ T-cytotoxickým buňkám), u nichž navozují diferenciaci do efektorových buněk (viz seriál Rozpoznávání – základ imunity v Živě 2010, 1–6).

V případech tuberkulózních mykobakterií jde ale o komplikovanější situaci, protože žijí uvnitř buněk. Jakmile makrofágy rozpoznají přítomnost mykobakterií, zvýší expresi VDR. Vazba světlem vytvořeného vitamínu D₃ na VDR pak vyvolá tvorbu interferonu- γ , což způsobí tvorbu reaktivních metabolitů dusíku a kyslíku, které jsou pro bakterie toxické. Zároveň stoupá výše zmíněná produkce antimikrobiálních peptidů, především katelicidinu, který bakterie rovněž zabíjí.

Shrneme-li, dendritické buňky představují spojitost mezi přirozenou a adaptivní imunitou. Vitamín D v tomto mechanismu vystupuje jako klíčový regulátor a jeho nedostatek může zapříčinit vyšší náchylnost k infekčním nemocem.

Vitamín D a nesdělná onemocnění

Termín nesdělná onemocnění (Non-Communicable Diseases, NCD) používá Světová zdravotnická organizace (SZO) pro přesnější označení nemocí, jejichž příčinou není vnější agens (infekční původce). Naproti tomu onemocnění vyvolaná vnějším (infekčním) agens označuje jako sdělná (Communicable Diseases, CD). V této souvislosti není správné pro nesdělná onemocnění používat termíny chronická onemocnění, protože i řada infekčních chorob může mít chronický průběh, jako např. AIDS. Ještě nesprávnější je nazývat taková onemocnění civilizačními, protože NCD se vyskytují i u současných „necivilizovaných“ národů a vyskytovaly se už v paleo-

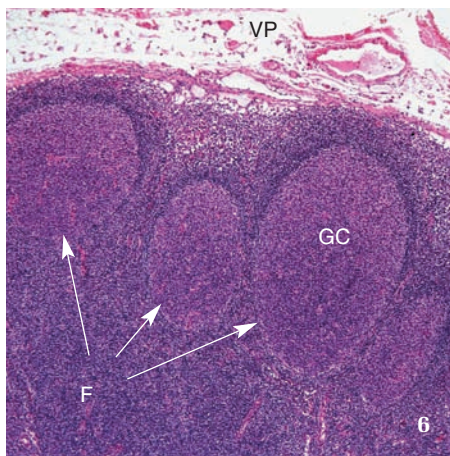
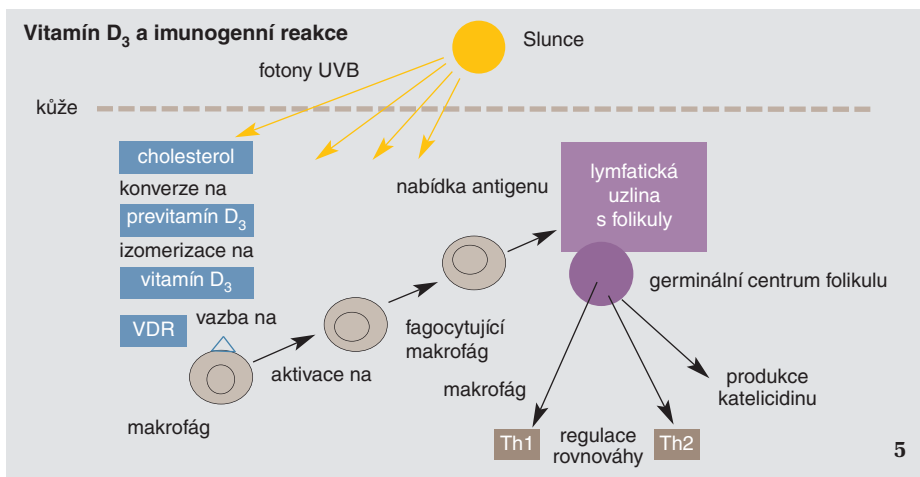
litu a neolitu, o čemž svědčí důkazy z dochovaných kosterních nálezů.

Souběžně se zjištěním role u infekčních onemocnění se prokázalo, že nedostatek vitamínu D₃ podstatnou měrou zhoršuje stav pacientů trpících některými nesdělnými onemocněními jako revmatoidní artritidou, a především zánětovými chorobami zažívacího traktu, např. ulcerózní kolitidou, idiopatickými střevními záněty (Inflammatory Bowel Disease, IBD) nebo Crohnovou chorobou. Tyto nemoci zatím nejsme schopni medikamenty zcela vyléčit, ale do značné míry je léčit umíme – těžší formy kortikoidy (Prednison) a imunosupresivy. Doprovodná léčba zvýšenými dávkami vitamínu D₃ by mohla být přínosná a podobně jako u transplantací by se mohlo snížit riziko osteoporózy a oportunních infekcí (např. kandidóza, aspergilóza), tedy těch, které doprovázejí jiná primární onemocnění vyvolaná virem, bakteriemi či parazity, případně imunosupresivní léčbu.

Vitamín D a autoimunita

Autoimunitní onemocnění (např. diabetes 1. typu, roztroušená skleróza) je zapříčiněno poruchou některých mechanismů zajišťujících rovnováhu (homeostázu) vnitřního prostředí organismu. Dochází hlavně k narušení imunologického rozpoznávání, kdy jsou „vlastní“ buňky těla rozpoznávány jako „cizí“. Toto narušení může být vyvoláno jak geneticky, tak vlivem environmentálních faktorů (postinfekční patologické změny, znečištění biosféry). Od 90. let 20. stol. přinesla řada prací důkazy, že rozhodující vliv na vzrůstající výskyt nejrůznějších autoimunitních chorob má nedostatečný příjem vitamínu D. Studie na zvířecích modelech nejen prokázaly regulační vliv vitamínu D₃ na průběh některých experimentálně navozených autoimunitních onemocnění, ale také naznačily možné využití aplikace vitamínu D pro prevenci i podpůrnou léčbu u člověka,





5 Schéma zapojení vitamínu D₃ v imunogenní regulaci. VDR (Vitamin D Receptor) – specifický buněčný receptor, Th1, Th2 – různé pomocné T lymfocyty. Orig. P. Šíma podle různých zdrojů

6 Kůra lymfatické uzliny.

VP – vazivové pouzdro uzliny, F – folikuly, GC – germinální centrum folikulu.

Barveno hematoxylin-eosinem, objektivní zvětšení 5x. Foto M. Jirkovská

a dokonce i pro potlačení transplantační reakce a prodloužení či zabránění odhojení transplantátů. Výhodou je, že po podání odpovídajících dávek vitamínu D nedochází k odvápnění (dekalifikaci) kostní hmoty, jako při aplikaci cyklosporinu A, a také se snižuje nebezpečí vzniku oportunních infekcí, které imunosupresivní terapii prakticky vždy doprovázejí.

Vitamin D a nádory

V r. 1941 publikoval Frank L. Apperly z Franklinova institutu ve Filadelfii (USA) pozoruhodný postřeh, že u obyvatel států nalézajících se ve vyšších zeměpisných

šířkách (jako Vermont, New Hampshire nebo Massachusetts) se mnohem častěji vyskytují nádorová onemocnění než u obyvatel jižnějších států (Texas, Georgie, Alabama). Usoudil, že je potřeba přehodnotit vliv slunečního světla na riziko vzniku nádorů, protože počet případů rakoviny kůže vyvolané slunečním zářením je proti jiným nádorovým onemocněním zcela nevýznamný. (Pozn: SZO udává pro r. 2012 celosvětově 8,2 milionu úmrtí na veškerá nádorová onemocnění, zatímco na nádory kůže vyvolané slunečním světlem kolem 55 tisíc, tedy asi 0,67 %.) Téměř půl století tuto zprávu nebral nikdo na vědomí, až v r. 1989 Cedric F. Garland se spolupracovníky z Kalifornské univerzity v San Diegu upozornili v článku shrnujícím osmiletá pozorování na příčinný vztah nízkých koncentrací vitamínu D (pod 50 ng.ml⁻¹, tj. 20 nmol.l⁻¹) v plazmě lidí žijících severněji a rizika vzniku rakoviny tlustého střeva a prsu. Později byl tento vztah potvrzen i pro výskyt rakoviny prostaty. Práce přinášející stejné relace, co se týče případů rakoviny u obyvatelstva severních a jižních evropských států, byly zveřejněny až v r. 2001. Další studie v následujících pěti letech potvrdily, že obyvatelé severnějších šířek, kde je méně slunečných dní, mají nižší koncentrace vitamínu D v plazmě (dané i jeho nižším příjmem v důsledku stravovacích návyků), a také vykazují vyšší výskyt nesdělných onemocnění (hlavně kardiovaskulárních chorob, diabetu 2, revmatoidních postižení) a dokonce případů roztroušené sklerózy. Na tomto místě je záhodné připomenout, že 90 % tělesných zásob vitamínu D se vytváří po osvětlení UVB zářením, takže jeho nutriční příjem je v podstatě jen doplňkový.

Protinádorové působení vitamínu D spočívá v zabrzdění nekontrolovatelného dělení nádorově zvrhklých buněk – vyvo-

lává jejich terminální diferenciaci, čímž obnovuje citlivost k buněčné smrti (apoptóze). Na protinádorovém účinku vitamínu D se nepochybně podílí i jeho vliv na aktivaci makrofágů (viz výše). V současné době probíhá hodnocení účinků vitamínu D nebo jeho analogů při léčbě řady malignit. Jeho pozitivní vliv byl již potvrzen u léčby karcinomu prostaty a plic, přesto však bude zapotřebí daleko více experimentálních i klinických proověření, která by potvrdila jeho širší použití při léčbě jiných druhů rakoviny. I tak ale současné údaje uvádějí, že vitamín D je prevencí proti 77 % veškerých rakovin.

Závěry

Mohlo by se zdát, že lidem v 21. stol., a zvláště v hospodářsky rozvinutých zemích, už nedostatek vitamínu D, který by způsoboval křivici, nehrozí. Přesto se křivice stále vyskytuje, i když nikoli v takovém rozsahu jako v minulosti. Statistiky SZO však prokazují, že nedostatečný příjem vitamínu D ohrožuje více než polovinu celosvětové populace, přičemž čtvrtina z tohoto počtu má jeho extrémně nízkou hladinu. Stále jasněji se ukazuje, že nedostatek vitamínu D je společným jmenovatelem zapříčiňujícím vzrůstající výskyt nesdělných a degenerativních chorob (tab. 1). Téměř všichni pacienti s onemocněním ledvin nebo s cukrovkou mají těžký nedostatek tohoto vitamínu, podobně lidé trpící rakovinou, roztroušenou sklerózou a osteoporózou.

Je však povinností autorů zde dodat, že nedostatek vitamínu D se může projevit i v nečekaných souvislostech. Není to tak dávno, konkrétně 11. června 2009, kdy SZO vyhlásila celosvětové varování před pandemií virem prasečí chřipky A/H1N1. Později uveřejnila, že v 214 zemích světa zemřelo na následky této chřipkové epidemie na 20 tisíc lidí. Zjistilo se, že prakticky všichni infikovaní, kteří nemoci podlehlí, měli chronický nedostatek vitamínu D. Bylo by tedy vhodné propagovat zvýšení příjmu vitamínu D, třeba i formou vitaminizace určitých potravin, než spoléhat např. na vakcinaci, kterou často mnoho lidí odmítá, takže nelze touto formou provádět celoplošnou prevenci. V této souvislosti lze poznamenat, že významný švýcarský biochemik Hans K. A. S. von Euler-Chepin (1873–1964) doporučoval už v 30. letech 20. stol. používat pro přípravu známého chleba Knäckebrot kvasnice ozářené ultrafialovým světlem. Zvýšení odolnosti prostřednictvím suplementace potravin vitamínem D (u nás začala u některých potravin až v r. 1990) by znamenalo méně nákladný přístup k prevenci nejen proti chřipce, ale i vůči řadě jiných respiračních onemocnění. A jak také vyplývá z uvedeného, plošné zvýšení příjmu vitamínu D by se pozitivně odrazilo v poklesu výskytu nesdělných chorob, počítaje v to i nádory.

Studie byla podpořena Institucionálním grantem RVO 61388971.

Použitou literaturu uvádíme na webových stránkách Živa.

Tab. 1 Souvislost sérové koncentrace vitamínu D s nemocemi a možnosti léčby

Koncentrace vitamínu D [nmol.l ⁻¹]	Stav	Projevy	Léčba
<25	deficitní	křivice, osteomalacie	+++ suplementace
25–50	nedostatečná	zvýšená náchylnost ke sdělným chorobám, zvýšené riziko vzniku nesdělných chorob	+ suplementace
50–75	vyhovující	zdraví	úprava životosprávy
>75	optimální	zdraví	bez zásahu

+++ vysoké dávky vitamínu; + vitaminizace některých potravin