

# A D-vitamin és a veleszületett immunvédekezés

Dr. Endre László, Vasút-egészségügyi Központ, Budapest

## A D-vitamin anyagcseréje

A D-vitamin a szteroid hormon családkhoz tartozik és a sejtmagon van a receptora. Az emberi szervezet szükségletének legfeljebb 10%-át fedezi a táplálékkal (olajos hal, csukamájolaj) bejutó D-vitamin, a további 90%-ot napfény hatására az ember állítja elő<sup>1</sup>. Két fő formája van, az ergokalciferol (más néven D<sub>2</sub>-vitamin, melyet csak táplálékkal tudunk beszerezni) és a D<sub>3</sub>-vitamin, más néven kolekalciferol, mely a bőrben termelődik napfény hatására. Ezt a folyamatot ma már részleteiben is ismerjük.

A bőrben mindig van 7-dehidrokoleszterin (ezt D<sub>3</sub>-provitaminnak is nevezik), amiből a napfény 290–315 nm hullámhosszúságú ultraibolya-B sugárzásának hatására kolekalciferol (D<sub>3</sub>-previtamin) képződik, ami hő hatására izomerizálódik. Ez a D<sub>3</sub>-vitamin bejut a vérkeringésbe, hozzákötődik a D-vitamint kötő fehérjéhez, ami a májba szállítja. Ott a D-25-hidroxiláz enzim a 25-ös szénatomon hidroxilálja, majd innét a vesébe kerülve bekövetkezik az 1-es pozícióban is a hidroxiláció (a D-1-alfa-hidroxiláz enzim hatására), melynek eredményeképpen létrejön az 1,25 dihidroxi-kolekalciferol (1,25(OH)<sub>2</sub>D), vagyis a véglegesen hatékony D<sub>3</sub>-vitamin. Érdeemes megjegyezni, hogy ha a bőrben a D<sub>3</sub>-previtamint további ultraibolya sugárzásnak tesszük ki, abból egy inaktív D-vitamin képződik, amely a D-vitamin toxicitás ellen véd.

A hatékony, végleges formájú D<sub>3</sub>-vitamin a vérkeringésből a célsejtbe jut, ott a sejtplazmában hozzákapcsolódik a D-vitamin receptorhoz (VDR), majd belép a sejt-magba, ahol heterodimert képez a retinoid-X receptorral (RXR). Az 1,25(OH)<sub>2</sub>D–RXR–VDR komplex ezt követően a DNS-en található olyan elemhez kapcsolódik, amely a D-vitamin által kiváltott hatást közvetíti (VDRE).

További érdekesség, hogy az immunrendszer sejtjei is képesek 1-alfa-hidroxilázt termelni, ezáltal a vesétől függetlenül 1,25(OH)<sub>2</sub>D-t (vagyis véglegesen hatékony D<sub>3</sub>-vitamint) előállítani és erre a működésre a parathormonnak egyáltalán nincs befolyása, ezt csupán a szubsztrát, vagyis a 25(OH)D mennyisége szabályozza<sup>2</sup>.

## A D-vitamin élettani hatása

Klasszikus feladata a vékonybélből történő kalcium felszívódás szabályozása, de emellett számos idült kóralapattal (pl. daganatok, cukorbetegség, szív- és érrend-

szeri, autoimmun és idegrendszeri betegségek) kapcsolatosan is vizsgálták a szerepét, és több mint 900 gén szabályozásában is részt vesz<sup>3</sup>.

Az sem tekinthető teljesen új megfigyelésnek, hogy a D-vitaminnak valamilyen szerepe lehet bizonyos fertőzések leküzdésében is. *Williams* már 1849-ben leírta, hogy csukamájolajjal (ami kitűnő D-vitamin forrás) jól kezelhetők a tuberkulózisban szenvedő betegek<sup>4</sup>.

54 évvel később a harmadik orvosi Nobel-díjat *Niels Finsen* pedig azért kapta<sup>5</sup>, mert 800 beteg kezelése alapján rájött arra, hogy ultraibolya fénnel (amely a D<sub>3</sub>-vitamin termelést fokozza) a lupus vulgarisban (ez a tuberkulózis bőrön megjelenő formája) szenvedő betegek jól gyógyíthatók. *Alfred Windaus* pedig azért kapott Nobel-díjat, mert feltárta a csukamájolajban található D<sub>2</sub>- és D<sub>3</sub>-vitamin kémiai szerkezetét. Egészen 2004-ig kellett várni arra, hogy *Wang és munkatársai* felfedezzék, hogy a D-vitamin a kórokozó ellenes peptidok termelését képes fokozni<sup>6</sup>.

## Az emberi szervezet D-vitamin igénye

A D-vitamin ellátottság meghatározásának legjobb módszere a szérumban 25(OH)D koncentrációjának mérése. Ez azért előnyös, mert a 25(OH)D stabil és három hét a fél életideje a szérumban.

D-vitamin hiányról akkor beszélhetünk, ha a koncentráció 20 ng/ml (50 nMol/L) alatt van, nem kielégítő ellátottságról pedig 21–29 ng/ml (50–70 nMol/L) között. 10 ng/ml koncentráció alatt feltétlenül kialakul a rachitis<sup>7</sup>.

Az Amerikai Gyermekegyógyász Akadémia javaslata szerint minimum napi 400 IU D-vitamint kell kapnia minden csecsemőnek, gyermeknek és serdülőnek. A maximálisan adható napi adag pedig 1 és 3 éves kor között 2500 IU, 4 és 8 éves kor között 3000 IU, 9 éves kor fölött pedig 4000 IU lehet. Serdülő- és felnőttkorban naponként legalább 2000 IU D-vitaminra van szükségünk. Az a cél, hogy a 25(OH)D szérumban koncentrációja legalább 50 nMol/l legyen<sup>8</sup>.

## A D-vitamin szerepe a veleszületett immunitásban és a kórokozók elleni védekezésben

A szervezetünket megtámadó kórokozók elleni első védelemért a veleszületett immunitásunk felel. Ennek első

„feladata” hogy felismerje az idegen szervezetet és beindítsa azt a folyamatot, amely végül a „támadó” eltávolításához vagy elpusztításához vezet. A veleszületett immunitás sejtjein olyan receptorok vannak, melyek alkalmasak a kórokozók közös felszíni fehérjéinek felismerésére. Ezen molekuláris mintázatok egyike sem fordul elő magasabb rendűek szervezetében, de a kórokozók számára létfontosságúak. Ezeket a nagyon ősi felszíni fehérjéket – angol nevük (pathogen-associated molecular patterns) alapján – PAMPs-nak nevezzük. E csoportba többek között különböző lipopoliszacharidok, flagellinek, vírus proteinek tartoznak<sup>9</sup>.

Az emberi szervezetben ilyen PAMP-felismerő receptor például a toll-like receptor (TLR) család, amely a sejtek felszínén és az endoszómákon jelenik meg. Ha a TLR összekapcsolódik a PAMP-pal, akkor olyan peptidok és citokinek termelése indul meg, amelyek a támadó elpusztításához és a gazdasejt apoptózisához vezetnek. Az emberi szervezetben a mikróbaellenes peptidoknak három nagy családja ismert: a katelicidin, valamint az alfa- és a béta-defenzinek<sup>2</sup>. Az emberi szervezetben csupán egy fajta katelicidin van, ami átalakul LL-37-té. A baktériumok membránját destabilizálja, ezáltal azok feloldódásához vezet. Katelicidint termelő sejtek a fehérvérsejteken és makrofágokon kívül elsősorban a nyálkahártyákon és a bőrön, tehát a különböző felszíneken vannak<sup>2</sup>.

2004 óta tudjuk, hogy a D-vitamin a katelicidin-mRNA termelést be tudja indítani, és ennek kiválasztását is fokozza, mivel a D-vitamin által kiváltott válasz génje (angol neve – vitamin D response element – alapján: VDRE) az antimikrobás peptidok kódoló gén promotorán van<sup>6</sup>.

2006 óta már azt is tudjuk miért volt jó hatású a napozás (azaz az ultraibolya fény) a gümőkór kezelésében. Az UV-fény ugyanis fokozza a keratinociták D-vitamin termelését, ez pedig

beindítja és fokozza a katelicidin termelést. A Mycobacteriummal fertőzött makrofágokban csak megfelelő mennyiségű D-vitamin jelenlétében termelődik katelicidin<sup>10</sup>. Ezt az állítást megerősíteni látszik egy 2008-ban közzétett metaanalízis, mely szerint a gümőkóros betegek között több a D-vitamin hiányos, mint az egészségesek között<sup>11</sup>.

### Irodalom

1. Bozzetto S, et al. Asthma, allergy and respiratory infections: the vitamin D hypothesis. *Allergy* 2012, 67: 10-17.
2. Kamen DL, Tangpricha V. Vitamin D and molecular actions on the immune system: modulation of innate and autoimmunity. *J Mol Med (Berl)* 2010; 88(5): 441-450.
3. Wang TT, et al. Large-scale in silico and microarray-based identification of direct 1,25-dihydroxyvitamin D3 target genes. *Mol Endocrinol* 2005; 19(11): 2685-2695.
4. Williams CJB. On the use and administration of cod-liver oil in pulmonary consumption. *London J Med* 1849; 1: 1-18.
5. Finsen NR. Nobel prize presentation speech by professor the count KAH Morner, rector of the Royal Caroline Institute on December 10, 1903. <http://www.nobelprize.org>
6. Wang TT, et al. Cutting edge: 1,25 dihydroxyvitamin D3 is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. *J Immunol* 2004; 173(5): 2909-2912.
7. Holick MF. Vitamin D: evolutionary, physiological and health perspectives. *Curr Drug Targets* 2011; 12: 4-18.
8. Misra M, et al. Drugs and Therapeutics Committee of Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics* 2008; 122: 398-412.
9. Erdei A, Gergely J. A patogénnel asszociált molekuláris mintázat felismerése a természetes immunrendszer által. In: Gergely János, Erdei Anna: Immunbiológia, Medicina Könyvkiadó, Budapest, 1998. pp:54.
10. Liu PT, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* 2006; 311: 1773-1783.
11. Nnoaham KE, Clarke A. Low serum vitamin D levels and tuberculosis: a systemic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2008; 37(1): 113-119.