



Olikheter (polymorfism) i den gen som kodar för vitamin D-receptorn kan påverka receptorns funktion, och därmed effekten av D-vitamin.

Ökande kunskap om D-vitamin och immunsystemet

Många observerande studier tyder på att det finns ett samband mellan D-vitaminstatus och risk för olika sjukdomar, inklusive autoimmuna sjukdomar som multipel skleros och typ-1-diabetes. Sedan upptäckten på 1980-talet att vitamin D-receptorer (VDR) även kunde påvisas i bland annat vita blodkroppar har intensiv forskning lett till ökande kunskap om mekanismer som möjligen kan förklara dessa samband.

>> text: Ove Bäck, professor emeritus, Institutionen för kliniska vetenskaper Lund, Lunds universitet. ove.back@med.lu.se

Hos människa sker syntesen av D-vitamin i hudens epitelceller med hjälp av kortvågigt (290-315 nm) ultraviolett ljus från solen. Sommartid räcker det för ett barn att exponera ansikte och händer för solljus under en halvtimme för att få dygnsbehovet täckt, men vintertid

måste vi på våra breddgrader få ett tillskott via födan.

För att vitaminet skall bli biologiskt aktivt måste det omvandlas till aktiv form i kroppen. Först sker en hydroxylering i levern, där 25-hydroxykolekalciferol (25-OHD₃, kalcidiol) bildas. Nivån av denna metabolit i blodet är det mått som bäst avspeglar

vår D-vitaminbalans. Genom ytterligare en hydroxylering, som sker i njurarna, bildas hormonet 1,25 dihydroxykolekalciferol (1,25-(OH)₂D₃, kalcitriol).

Den gängse och hittills dominerande uppfattningen är att det endast är formen kalcitriol som utövar biologisk D-vitaminaktivitet. Nyligen



har dock en hypotes om att även kalcidiol är ett aktivt hormon rests (se artikel av Tuohimaa sid 15-16).

Många samband visade

Epidemiologiska studier har knutit lågt D-vitaminstatus till såväl cancer som autoimmuna sjukdomar och infektioner. I både Europa och USA har man påvisat en nord-syd gradient beträffande autoimmuna tillstånd som multipel skleros, Crohns sjukdom, typ-1-diabetes och reumatoid artrit.

I USA är cancer i bröst, äggstockar, tjocktarm och urinblåsa dubbelt så vanligt i nord som i syd. I England har man visat att aktiv tuberkulos är vanligare i invandrargrupper med D-vitaminbrist, och finsk militärpersonal med låga nivåer av D-vitamin i blodet får fler luftvägsinfektioner. Dessutom drabbar våra influensaepidemier oss vintertid när den kroppsegna D-vitaminsyntesen är som lägst. Det finns alltså många samband som tyder på att D-vitamin har betydelse för immunsystemet.

På senare år har man också upptäckt, att det inte bara är celler i levern och njuren som har de enzymer som fordras för att aktivera D-vitamin. Man har även funnit dessa enzym i epitelceller och olika vita blodkroppar. Det betyder att kalcitriol kan bildas i inflammatoriska processer varhelst de uppstår.

Kalcitriol viktig kugge

Det ospecifika medfödda infektionsförsvaret initieras via ett tiotal så kallade "toll-like receptors", som finns på vissa vita blodkroppar och epitelceller. Dessa receptorer kan till exempel aktiveras av olika ytstrukturer på virus och bakterier. En sådan aktivering medför en uppreglering av vitamin D-receptorn (VDR) och enzymet 1α -hydroxylas, som behövs för att kalcidiol ska omvandlas till kalcitriol.

Resultaten är syntet av kalcitriol, som dels primärt inducerar gener för vissa så kallade antimikrobiella peptider och dels uppreglerar fler "toll-like receptors". Antimikrobiella peptider är positivt laddade peptider som binder sig till de negativt lad-



Foto: iStockphoto.com

D-vitaminanaloger används vid behandling av bland annat psoriasis.

dade cellmembranen hos bakterier, virus och svampar. Resultatet är att cellmembranen faller sönder.

De flesta antimikrobiella peptider har även förmåga att dra till sig vita blodkroppar, vilket i ett andra steg kan ge en möjlighet till aktivering av det förvärvade, adaptiva immunförsvaret. Epitelcellernas förmåga att producera antimikrobiella peptider anses till stor del ligga bakom deras förmåga att bevara integriteten av hud och slemhinnor i luftvägar och tarm, i ständigt kamp med mikroorganismerna i vår omvärld.

Eftersom kalcitriol är en viktig kugge i maskineriet är D-vitaminbrist en tänkbar orsak till ökad individuell infektionsbenägenhet.

Utmognad av T-celler

Kalcitriol kan också påverka det förvärvade adaptiva immunsystemet via vissa typer av vita blodkroppar, så kallade antigenpresenterande celler. Denna typ av celler kan ta upp främmande molekyler, för att sen bryta ner dem och presentera dem i mindre bitar (peptider) för T-celler i lymfkörtlar och mjälte.

Beroende på omständigheterna kring denna presentation bestämmer T-cellen om ett immunsvaret ska ini-

tieras, och i så fall vilken profil detta svar ska få. Det kan leda antingen till tolerans eller till ett specifikt immunsvaret i form av antikroppsproduktion eller aktivering av så kallade "naturliga mördarceller", alternativt cytotoxiska T-celler. Samarbetet mellan antigenpresenterande celler och T-celler leder till utmognad – differentiering – av T-celler till Th1-, Th2- eller Th3-celler.

Eftersom antigenpresenterande celler har både VDR och 1α -hydroxylas kan kalcitriol bildas lokalt i dessa celler. Hos antigenpresenterande celler uttrycks däremot inte enzymet 24-hydroxylas, som normalt inaktiverar kalcitriol. Detta bidrar till hög lokal koncentration av kalcitriol, vilket anses förklara den förhöjda nivån av kalcium (hyperkalcemi) och den förkalkning som man ser vid till exempel tuberkulos.

Kalcitriol hämmar utmognad

Antigenpresenterande celler som exponeras för kalcitriol får en nedsatt förmåga att presentera antigen för T-celler genom att antalet nödvändiga ytreceptorer minskar, samtidigt som frisättningen av vissa inflammationsdrivande substanser, till exempel interleukin 12 (IL-12), hämmas. IL-12

Immunsystemets två delar

- Immunsystemet hos däggdjur har primärt utvecklats för att skydda individen mot virus, mikroorganismer och parasiter, och består av två delar. Dels det medfödda eller ospecifika infektionsförsvaret, som snabbt kan mobiliseras och som verkar bland annat via vita blodkroppar och via frisättningen av antimikrobiella peptider.
- Detta system har sedan direkta kopplingar till det mer sofistikerade men långsammare förvärvade eller adaptiva immunsystemet med antigenspecificitet och minnesfunktion. Det förvärvade, adaptiva immunsystemet utgörs av T- och B-celler från thymus (brässen) respektive benmärgen.

stimulerar utvecklingen av Th1-celler, och därför blir konsekvensen att färre Th1-celler bildas. Dessutom stimulerar kalcitriol antigenpresenterande celler att bilda interleukin 10 (IL-10), som ytterligare hämmar Th1-sidan av immunsystemet. IL-10 hjälper också till att inducera regulatoriska Th3-celler, vilka nedreglerar aktiviteten hos såväl Th1- som Th2-celler.

En hämning av Th1-celler kan medföra nedsatt immunsvär mot intracellulära bakterier, virus och tumörceller, vilket kan vara negativt för individen. Å andra sidan kan detta åtminstone delvis balanseras av en uppreglerad produktion av antimikrobiella peptider (se ovan), vilket är en positiv effekt.

Genreglering

När kalcitriol binder in till VDR binder denna receptor ihop sig med en av vitamin A-receptorerna, vilket leder till påverkan på ett hundratal gener där ungefär hälften uppregleras och resten nedregleras. Tidiga *in vitro* studier med mycket höga farmakologiska doser av kalcitriol visade att aktiverade T-celler uppvisade en nedsatt produktion av bland annat γ -interferon, samtidigt som de uppreglerade antalet VDR.

Eftersom γ -interferonproducerande Th1-celler är involverade i mekanismerna vid autoimmuna sjukdomar inleddes studier av effekten av kalcitriol på djurmodeller av autoimmuna tillstånd som typ-1-diabetes, den vanligaste formen av reumatism, reumatoid artrit och multipel skleros. I många av dessa modeller hämmar kalcitriol uppkomsten av den auto-

immuna sjukdomen eller nedreglerar den inflammatoriska aktiviteten i redan etablerad process.

I djurmodeller av allergisk astma ger kalcitriol som tillförs i samband med att allergi utvecklas en ökad hyperreaktivitet i luftvägarna och en högre allergenspecifik antikroppsproduktion (IgE). Vid etablerad astma däremot ger kalcitriol en minskad slemproduktion och minskad eosinofil lunginfiltration.

Psoriasis är en vanlig autoimmun hudsjukdom, som karakteriseras av att hudcellerna tillväxer överdrivet snabbt och dessutom inte mognar som normala hudceller. Hudsymtomen uppvisar en säsongsvariation med förbättring sommartid, och sedan lång tid tillbaka ges behandling med såväl naturlig solstrålning som konstgjort UV-ljus.

Kalcipotriol, en syntetisk form av kalcitriol, används också som behandling genom direkt lokal tillförsel på huden med god effekt. Verkningsmekanismen anses vara en direkt nedreglering av celltillväxten och en utmognad av hudcellerna, men även en nedreglering av den Th1-drivna autoimmuna processen via hämning av den lokala syntesen av IL-12 och γ -interferon.

Genetik spelar in

Den solljusberoende kroppsegna syntesen av D-vitamin, liksom intaget via maten är miljöfaktorer som kan styras. Det finns dock även genetiska omständigheter att ta hänsyn till. De flesta av de biologiska effekterna av D-vitamin förutsätter bindning av vitaminet till VDR.

Olikheter (polymorfism) i den gen som kodar för receptorn kan påverka receptorns funktion, och därmed effekten av D-vitaminet. Många olikheter i VDR-genen finns beskrivna, och de har kopplats till både ökad och minskad motståndskraft mot infektioner, till exempel tuberkulos, lepra och HIV, liksom till cancerrisk och autoimmuna sjukdomar. Delvis motsägande rapporter gör dock att den kliniska betydelsen av VDR-polymorfismerna fortfarande får anses oklar.

Vid sidan av de mer långsamma effekter av D-vitamin som sker via bindning till VDR, finns också snabba effekter som sker via membranreceptorer. Även om betydelsen av dessa snabba receptorer ännu är kontroversiella skulle de kunna förklara vissa verkningsmekanismer hos syntetiska D-vitaminanaloger.

Trots sina goda immunmodulerande egenskaper har det aktiva hormonet kalcitriol inte riktigt funnit sin plats inom den kliniska medicinen. Förklaringen är svårigheten att balansera de positiva effekterna som hormonet kan föra med sig, mot de negativa effekter som också kan uppstå när hormonnivåerna förändras, till exempel rubbad kalciumbalans och bennedbrytning.

Man har därför syntetiserat en rad analoger med bibehållen effekt på immunsystemet, men med mindre skadliga biverkningar. Som nämns ovan används sådana analoger bland annat för behandling av psoriasis. Även inom transplantationsmedicinen och reumatologin pågår kliniska prövningar av nya intressanta D-vitaminanaloger. ●●

Referenser/Läs mer
van Eiten E, Mathieu C. Immunoregulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3: Basic concepts. *J Ster Biochem Mol Biol* 2005; 97:93-101.

White JH. Vitamin D signalling, infectious diseases, and regulation of innate immunity. *Infect Immun* 2008; 76: 3837-3843.

Cantorna MT, Yu S, Bruce D. The paradoxical effects of vitamin D on type 1 mediated immunity. *Mol Aspects Med* 2008; 29: 369-375.

Baeke F, et al. Vitamin D signalling in immune-mediated disorders: Evolving insights and therapeutic opportunities. *Mol Aspects Med* 2008; 29: 376-387.