

Journal für
Mineralstoffwechsel
Zeitschrift für Knochen- und Gelenkserkrankungen
Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

**Bedeutung von Vitamin D im
Immunsystem**

Pietschmann P, Peterlik M

Willheim M

Journal für Mineralstoffwechsel

2003; 10 (3), 13-15

Homepage:

**[www.kup.at/
mineralstoffwechsel](http://www.kup.at/mineralstoffwechsel)**

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Indexed in SCOPUS/EMBASE/Excerpta Medica
www.kup.at/mineralstoffwechsel

ÖSTERREICHISCHE GESELLSCHAFT
 **ÖGKM**
FÜR KNOCHEN UND MINERALSTOFFWECHSEL

Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft
zur Erforschung des Knochens
und Mineralstoffwechsels



Österreichische Gesellschaft
für Orthopädie und
Orthopädische Chirurgie



Österreichische
Gesellschaft
für Rheumatologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. b. b. G Z 0 2 Z 0 3 1 1 0 8 M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Bedeutung von Vitamin D im Immunsystem

P. Pietschmann, M. Willheim, M. Peterlik

1,25-Dihydroxyvitamin D₃ spielt in der Regulation des Kalzium- und Phosphatstoffwechsels eine sehr wesentliche Rolle. Darüber hinaus wurden einige „nicht-klassische“ Vitamin D-Wirkungen entdeckt. Das Immunsystem zählt zu den nicht-klassischen Wirkungen des Vitamin D; verschiedene Funktionen von Monozyten, Makrophagen, T-Lymphozyten und B-Lymphozyten werden durch 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ reguliert. In mehreren Tiermodellen für Autoimmunerkrankungen verhindert die Gabe von 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ das Auftreten der Erkrankung.

1,25-dihydroxyvitamin D₃ plays a central role in the regulation of calcium and phosphate metabolism. In addition, several “non-classical” targets of vitamin D action have been identified. The immune system is among these non-classical targets; 1,25-dihydroxyvitamin D₃ regulates functions of monocytes, macrophages, T cells and B cells. In several animal models of autoimmune diseases the administration of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ prevents the development of the disease. *J Miner Stoffwechs* 2003; 10 (3): 13–15.

Neben der zentralen Rolle von Vitamin D in der Regulation des Kalzium- und Phosphat-Stoffwechsels wurde in den letzten Jahren die Bedeutung von Vitamin D für verschiedene „nicht-klassische“ Zielzellen bzw. Zielorgane erkannt. Beispiele für solche nicht-klassischen Ziele von Vitamin D-Wirkungen sind in Tabelle 1 angegeben. In dieser Übersicht sollen einige Effekte des Vitamin D auf das Immunsystems dargestellt werden.

Monozyten und Makrophagen

Monozyten bzw. Makrophagen exprimieren konstitutiv Vitamin D-Rezeptoren; aktivierte Makrophagen können 25-Hydroxyvitamin D₃ zu 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ metabolisieren [1]. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ fördert die Differenzierung von Monozyten zu Makrophagen (Abb. 1) [2, 3]. Darüber hinaus stimuliert 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ verschiedene antimikrobielle Funktionen von Makrophagen [4, 5]. Peritoneal-Makrophagen von Vitamin D-defizienten Mäusen weisen gestörte Anti-Tumor-Aktivitäten auf, *in vitro* können diese Defekte durch 1,25-Dihydroxy-Vitamin D₃ ausgeglichen werden [6]. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ hat auch Wirkungen auf die Zytokinproduktion von Monozyten. Bezüglich der Beeinflussung von Interleukin-1 liegen in der Literatur widersprüchliche Angaben vor: es wurde eine Steigerung [7], keine Veränderung [8, 9] und eine Hemmung [10] der Produktion von Interleukin-1 durch 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ beschrieben. Demgegenüber hemmt 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ die Produktion von Tumor Nekrose Faktor- α und von Interleukin-12 (Abb. 1) [9–11]. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ beeinflusst außerdem

akzessorische Funktionen von Monozyten. Bei humanen Monozyten wurde eine verminderte HLA-Klasse II-Expression und eine verminderte Fähigkeit zur Antigen-Präsentation durch 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ beschrieben [12–14].

Lymphozyten

Im Gegensatz zu Monozyten exprimieren ruhende T-Zellen keine Vitamin D-Rezeptoren; die Aktivierung von T-Zellen hingegen führt zur Expression dieser Rezeptoren [1]. In der Literatur wird über eine Hemmung verschiedener T-Zell-funktionen durch 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ berichtet [15]; unter anderem wird die Produktion von IFN- γ und Interleukin-2 durch 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ vermindert [16–18]. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ dürfte insgesamt präferentiell die Funktionen von TH₁-Zellen hemmen (Abb. 1) [19]. In einer eigenen Studie fanden wir, daß 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ verschiedene Effekte auf die Zytokin-Produktion von humanen Lymphozyten des peripheren Blutes hat [20]. Mit Hilfe eines intrazellulären Zytokin-Nachweises wurde eine Hemmung der Produktion von Interleukin (IL) -2 durch 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D₃ sowohl bei CD4⁺ als auch bei CD8⁺-Zellen festgestellt.

Im Gegensatz dazu fanden wir in beiden T-Lymphozyten-Subsets eine signifikante Steigerung bzw. Induktion der Produktion von IL-6 und IL-13 durch 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D₃. Der Einfluß von 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ auf die Zytokin-Produktion durch Lymphozyten legt somit eine mögliche bedeutende Interaktion zwischen dem Endokrinium und dem Immunsystem nahe.

In der Literatur wird weiters über eine Hemmung von B-Zell-Funktionen (DNA-Synthese, Immunglobulinproduktion) durch 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ berichtet [21]. Diese

Tabelle 1: Beispiele für „nicht-klassische“ Zielzellen bzw. Zielorgane für Vitamin D-Wirkungen

- Monozyten/Makrophagen
- T-Lymphozyten
- Hypophyse
- Pankreas
- Prostata
- Brustdrüse
- Kolonozyten
- Myozyten
- Keratinozyten
- Melanozyten
- Haarfollikel

Aus dem Institut für Pathophysiologie der Universität Wien und dem Ludwig Boltzmann-Institut für Altersforschung, Wien

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. med. Peter Pietschmann, Institut für Pathophysiologie der Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20, E-mail: peter.pietschmann@akh-wien.ac.at

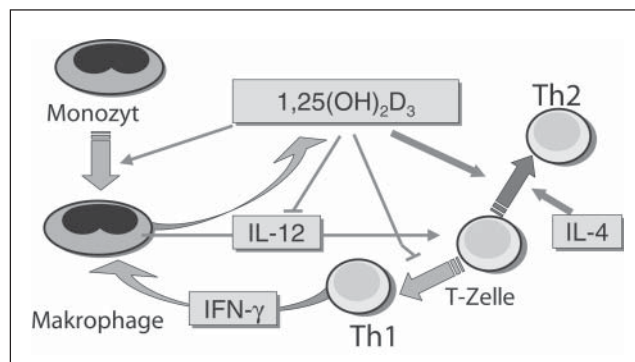


Abbildung 1: Interaktionen zwischen dem Vitamin D-System und dem Zytokin-Netzwerk

Effekte sind jedoch möglicherweise indirekt durch die Regulation der Zytokinproduktion von T Lymphozyten (die ihrerseits die Funktion von B-Zellen steuern) mediiert. B-Zellen dürften als direkte Zielzellen für 1,25-Dihydroxyvitamin D₃-Effekte eher von untergeordneter Bedeutung sein, da sie den VDR in keinen nennenswerten Mengen exprimieren [22].

Vitamin D als Immunmodulator?

Die vielfältigen Wirkungen von Vitamin D auf das Immunsystem sprechen für eine Rolle von Vitamin D als Immunmodulator. Verschiedene Autoren haben über Effekte von 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ bei Tiermodellen für Autoimmunerkrankungen berichtet. Berichte über die Hemmung der Progression von Lupus erythematodes [23], experimenteller Autoimmun-Enzephalitis [24] oder entzündlicher Darmerkrankung [25] in Mäusen wurden bereits publiziert. In einem Maus-Modell für die chronische Polyarthritits konnte gezeigt werden, daß durch die Gabe von 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ dem Auftreten der Erkrankung vorgebeugt werden konnte [26]. Bei NOD (non obese diabetic)-Mäusen, die ein Modell für den Typ-1 Diabetes mellitus darstellen, konnte ebenfalls durch 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ die Inzidenz des Diabetes signifikant vermindert werden [27].

In einer Kohorten-Studie aus Finnland konnte ein Zusammenhang zwischen der Vitamin D-Supplementation im ersten Lebensjahr und dem späteren Auftreten eines Typ-1 Diabetes mellitus hergestellt werden: bei Kindern, die eine Vitamin D-Supplementation in der empfohlenen Dosis erhalten hatten, war das Krankheitsrisiko vermindert; die Verdachtsdiagnose einer Rachitis hingegen war mit einem relativ deutlich erhöhten Typ-1 Diabetes-Risiko assoziiert [28]. Die erwähnten Studien legen eine Rolle von Vitamin D als immunsuppressive Substanz nahe; in diesem Zusammenhang sollte jedoch auch erwähnt werden, daß eine Vitamin D-Defizienz als Risikofaktor für die Tuberkulose diskutiert wird [29].

Auf Grund von mehreren epidemiologischen Studien wurde die Befürchtung, daß die Gabe von 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ zur Rachitisprophylaxe einen prädisponierenden Faktor für die Entwicklung von Typ I-Allergien darstellen könnte, geäußert [30]. Dies wäre durch die oben beschriebenen experimentellen Daten einer Verschiebung des Zytokinproduktionsmusters in Richtung einer Th₂-Antwort erklärlich. In einer eigenen rezenten Arbeit stellten wir allerdings fest, daß 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ sowohl die Th₁- als auch die Th₂-Differenzierung von humanen Nabelschnur-Lymphozyten bewirkt [31]. Dies könnte seine Erklärung in einer unterschiedlichen Wirkung von 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ auf Lymphozyten in verschiedenen Entwicklungsstadien haben.

Transgene Mausmodelle

Panda und Mitarbeiter [32] haben bei 1 α -Hydroxylase-defizienten Mäusen vergrößerte Halslymphknoten und eine Verminderung der CD4⁺ und CD8⁺-Lymphozyten im peripheren Blut beschrieben. Da diese Mäuse eine deutliche Hypokalziämie aufweisen, ist es allerdings unklar, ob die beschriebenen Veränderungen eine direkte Folge des Fehlens von 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ oder eine Folge der Hypokalziämie sind.

Das Modell der Vitamin D-Rezeptor (VDR)-Knockout-Maus [33] stellt eine weitere vielversprechende Möglichkeit zur Untersuchung der Rolle des Vitamin D im Immunsystem dar. Diese Mäuse haben schwere Knochendefekte im Sinne einer Rachitis, Hypokalziämie bei 1,25-Dihydroxyvitamin D₃-Resistenz und entwickeln eine Alopezie [33, 34]. Mathieu et al. [35] untersuchten bei VDR-Knockout-Mäusen verschiedene Aspekte des Immunsystems; während die meisten untersuchten Parameter normal waren, bestand bei den Knockout-Mäusen eine verminderte Splenozyten-Proliferation und eine gestörte Chemotaxis der Makrophagen. Darüber hinaus waren die Knockout-Mäuse vor einer Diabetesinduktion durch Streptozotocin geschützt. Die Korrektur der Hypokalziämie durch diätetische Maßnahmen normalisierte die oben beschriebenen Veränderungen; die Knockout-Mäuse waren auch nicht mehr vor dem Streptozotocin-Diabetes geschützt. Die Autoren schließen aus ihren Daten, daß die Immundefekte bei den VDR-Knockout-Mäusen eine Folge der Hypokalziämie darstellen. Im Gegensatz dazu haben O'Kelley et al. [36] bei dem gleichen Modell eine verminderte Produktion von Interleukin-18 durch Makrophagen und eine gesteigerte Interferon- γ -Produktion durch Splenozyten gefunden. Da die beschriebenen Veränderungen nach einer mehrtägigen *in vitro*-Kulturperiode beobachtet wurden, können diese keine Folge der Hypokalziämie der VDR-Knockout-Mäuse sein.

Ausblick

Obwohl Vitamin D *in vitro* eine Vielzahl von Immunfunktionen beeinflusst, ist seine tatsächliche (patho-) physiologische Rolle *in vivo* noch nicht ausreichend definiert. Dies ist auch darin begründet, daß Vitamin D über die Beeinflussung des Kalzium-Spiegels viele indirekte Wirkungen besitzt. Weitere Untersuchungen der immunologischen Effekte von Vitamin D bzw. von Vitamin-D-Analoga scheinen unter anderem deshalb von Bedeutung zu sein, da die bisherigen Ergebnisse Hoffnungen auf eine pharmakologische Anwendung nahe legen. Dabei ist von besonderem Interesse, daß Vitamin D nicht generell immunsuppressiv wirkt, sondern als Immunmodulator neue therapeutische Möglichkeiten eröffnen könnte.

Literatur:

1. Holick MF. Noncalcemic actions of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ and clinical applications. *Bone* 1995; 17: 107S-111S.
2. Provvedini DM, Deftos LJ, Manolagas SC. 1,25 Dihydroxyvitamin D₃ promotes *in vitro* morphologic and enzymatic changes in normal human monocytes consistent with their differentiation into macrophages. *Bone* 1986; 7: 23-8.
3. Orikasa M, Kawase T, Suzuki A. Induction of macrophagic and granulocytic differentiation of murine bone marrow progenitor cells by 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *Calcif Tissue Int* 1993; 53: 193-200.
4. Cohen MS, Mesler DE, Snipes RG, Gray TK. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ activates secretion of hydrogen peroxide by human monocytes. *J Immunol* 1986; 136: 1049-53.
5. Girasole G, Wang JM, Pedrazzoni M, Pioli G, Balota C, Passeri M et al. Augmentation of monocyte chemotaxis by 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃; stimulation of defective migration of AIDS patients. *J Immunol* 1990; 145: 2459-64.
6. Gavison R, Bar-Shavit Z. Impaired macrophage activation in vitamin D₃ deficiency: differential *in vitro* effects of 1,25 dihydroxyvitamin D₃ on mouse peritoneal macrophage functions. *J Immunol* 1989; 143: 3686-90.
7. Bhalla AK, Amento EP, Krane SM. Differential effects of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ on human lymphocytes and monocytes/macrophages: inhibition of interleukin-2 and augmentation of interleukin-1 production. *Cell Immunology* 1986; 98: 311-22.
8. Rigby WFC, Waugh MG. Decreased accessory cell function and costimulatory activity by 1,25-dihydroxyvitamin D₃-treated monocytes. *Arthr Rheum* 1992; 35: 110-9.

9. Zarrabeitia MT, Riancho JA, Amado JA, Olmos JM, Gonzalez-Macias J. Effect of calcitriol on the secretion of prostaglandin E₂, interleukin 1 and tumor necrosis factor α by human monocytes. *Bone* 1992; 13: 185–9.
10. Rausch-Fan Y, Leutmezer F, Willheim M, Spittler A, Bohle B, Ebner C, Jensen-Jarolim E, Boltz-Nitulescu G. Regulation of cytokine production in human peripheral blood mononuclear cells and allergen-specific Th clones by 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D₃. *Int Arch Allergy Immunol* 2002; 128: 33–41.
11. Lemire JM, Beck L, Faherty D, Gately MK, Spiegelberg HL. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ inhibits the production of IL-12 by human monocytes and B cells. In: Norman AW, Bouillon R, Thomasset M (eds.) *Vitamin D, a pluripotent steroid hormone: structural studies, molecular endocrinology and clinical applications*. Walter de Gruyter, Berlin, 1994; 531–9.
12. Tokuda N, Mizuki N. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ down-regulation of HLA-DR on human peripheral blood monocytes. *Immunology* 1992; 75: 349–54.
13. Xu H, Soruri A, Gieseler RKH, Peters JH. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ exerts opposing effects to IL-4 on MHC class-II antigen expression, accessory activity and phagocytosis on human monocytes. *Can J Immunol* 1993; 38: 535–40.
14. Spittler A, Willheim M, Leutmezer F, Ohler R, Krugluger W, Reissner C, Lucas T, Brodowicz T, Roth E, Boltz-Nitulescu G. Effects of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ and cytokines on the expression of MHC antigens, complement receptors and other antigens on human blood monocytes and U937 cells: role in cell differentiation, activation and phagocytosis. *Immunology* 1997; 90: 286–93.
15. Bouillon R, Garmyn M, Verstuyf A, Segaeert S, Casteels, Mathieu C. Paracrine role for calcitriol in the immune system and skin creates new therapeutic possibilities for vitamin D analogs. *Eur J Endocrinol* 1995; 133: 7–16.
16. Reichel H, Koeffler HP, Tobler A, Norman AW. 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D₃ inhibits gamma-interferon synthesis by normal human peripheral blood lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 3385–91.
17. Müller K, Bendtzen K. Inhibition of human T lymphocyte proliferation and cytokine production by 1,25 Dihydroxyvitamin D₃. Differential effects on CD45RA+ and CD45RO+ cells. *Autoimmunity* 1992; 14: 37–43.
18. Hustmyer FG, Girasole G, Manolagas SC. Signal-dependent pleiotropic regulation of lymphocyte proliferation and cytokine production by 1,25-dihydroxyvitamin D₃: potent modulation of the hormonal effects by phorbol esters. *Immunology* 1992; 77: 520–6.
19. Lemire JM, Archer DC, Beck L, Spiegelberg HL. Immunosuppressive actions of 1,25 dihydroxyvitamin D₃: Preferential inhibition of Th1 functions. *J Nutr* 1995; 125: 1704S–1708S.
20. Willheim M, Thien R, Schratlbauer K, Bajna E, Holub M, Gruber R, Baier K, Pietschmann P, Reinisch W, Scheiner O, Peterlik M. Regulatory Effects of 1 α ,25 Dihydroxyvitamin D₃ on the cytokine production of human peripheral blood lymphocytes. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3739–44.
21. Provvedini DM, Tsoukos CD, Deftos LJ, Manolagas SC. 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃-binding macromolecules in human B lymphocytes: effects on immunoglobulin production. *J Immunol* 1986; 136: 2734–9.
22. Veldman CM, Cantorna MT, DeLuca HF. Expression of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) receptor in the immune system. *Arch Biochem Biophys* 2000; 374: 334–8.
23. Lemire JM, Ince A, Takashima M. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ attenuates the expression of experimental murine lupus of MRL/l mice. *Autoimmunity* 1992; 12: 143–8.
24. Cantorna MT, Hayes CE, DeLuca HF. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ reversibly blocks the progression of relapsing encephalomyelitis, a model of multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 7861–4.
25. Cantorna MT, Munsick C, Bemiss C, Mahon BD. 1,25-Dihydroxycholecalciferol prevents and ameliorates symptoms of experimental murine inflammatory bowel disease. *J Nutr* 2000; 130: 2648–52.
26. Cantorna MT, Hayes CE, DeLuca HF. 1,25-Dihydroxycholecalciferol inhibits the progression of arthritis in murine models of arthritis. *J Nutr* 1998; 128: 68–72.
27. Mathieu C, Waer M, Laureys J, Rutgeerts O, Bouillon R. Prevention of autoimmune diabetes in NOD mice by 1,25 dihydroxyvitamin D₃. *Diabetologia* 1994; 37: 552–8.
28. Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, Järvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 2002; 358: 1500–3.
29. Chan TYK. Vitamin D deficiency and susceptibility to tuberculosis. *Calcif Tissue Int* 2000; 66: 476–8.
30. Wjst M, Dold S. Genes, factor X, and allergens: what causes allergic diseases? *Allergy* 1999; 54: 75–9.
31. Pichler J, Gerstmayr M, Szepefalusi Z, Urbanek R, Peterlik M, Willheim M. 1 α ,25(OH)₂D₃ inhibits not only Th1 but also Th2 differentiation in human cord blood T cells. *Pediatr Res* 2002; 52: 12–8.
32. Panda DK, Miao D, Trembley ML, Sirois J, Farookhi R, Hendy GN, Goltzman D. Targeted ablation of the 25-hydroxyvitamin D 1 α -hydroxylase enzyme: evidence for skeletal, reproductive, and immune dysfunction. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 7498–503.
33. Yoshizawa T, Handa Y, Uematsu Y, Takeda S, Sekine K, Yoshihara Y et al. Mice lacking the vitamin D receptor exhibit impaired bone formation, uterine hypoplasia and growth retardation after weaning. *Nat Genetics* 1997; 16: 391–6.
34. Kallay E, Pietschmann P, Toyokuni S, Bajna E, Hahn P, Mazzucco K, Bieglmayer C, Kato S, Cross HS. Characterization of a vitamin D receptor knockout mouse as a model of colorectal hyperproliferation and DNA damage. *Carcinogenesis* 2001; 22: 1429–35.
35. Mathieu C, van Etten E, Gysemans C, Decallonne B, Kato S, Laureys J, Depovere J, Valckx D, Verstuyf A, Bouillon R. In vitro and in vivo analysis of the immune system of vitamin D receptor knockout mice. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 2057–65.
36. O'Kelly J, Hisatake Y, Bishop J, Norman A, Koeffler HP. Normal myelopoiesis but abnormal T lymphocytes in vitamin D receptor knockout mice. *J Clin Invest* 2002; 109: 1091–9.

ANTWORTFAX

JOURNAL FÜR MINERALSTOFFWECHSEL

Hiermit bestelle ich

ein Jahresabonnement
(mindestens 4 Ausgaben) zum
Preis von € 36,- (Stand 1.1.2011)
(im Ausland zzgl. Versandkosten)

Name

Anschrift

Datum, Unterschrift

Einsenden oder per Fax an:

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft,
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10, **FAX: +43 (0) 2231 / 612 58-10**

Bücher & CDs
Homepage: www.kup.at/buch_cd.htm
