

LA IMPORTANCIA DE LA VITAMINA D EN ASMA Y ENFERMEDADES INFLAMATORIAS CRÓNICAS DE ORIGEN ALÉRGICO

The importance of Vitamin D in asthma and chronic inflammatory diseases of allergic origin

Julio César Orellana¹, Juan Carlos Muiño²

ARCHIVOS DE ALERGI A E INMUNOLOGÍA CLÍNICA 2018;49(2):70-73

En los últimos 5 años se ha presentado un cambio remarkable en nuestro conocimiento de los efectos benéficos y patologías que induce la vitamina D³¹.

La clásica acción de la vitamina D, por más de 80 años, se focalizó en el metabolismo mineral óseo y el raquitismo así como en límites más extensos de la homeostasis del esqueleto, la osteoporosis.

Sin embargo, son las funciones no esqueléticas las que han atraído más atención. Es así que la respuesta plural y potente a la vitamina D ha sido reconocida desde hace varios años, en la década del 80, desde dos nuevos conceptos¹.

El primero es que la deficiencia de la vitamina es común a muchas poblaciones alrededor del globo terráqueo. Están en marcha estudios para explorar el impacto en la salud de los niveles subóptimos de vitamina D circulantes y la asociación con variadas enfermedades crónicas, que incluyen problemas autoinmunes y alérgicos, en especial asma, urticaria, dermatitis atópica, gastrointestinales, renales, cardiovasculares y varios tipos de cánceres.

Basados en este amplio efecto de las funciones de la vitamina D en la salud humana, se han realizado estudios experimentales *in vitro* y con animales que han dado a luz el efecto de la vitamina D como modulador del sistema in-

munológico. Todas sus acciones aparecen como dependiente de la localización/activación celular de dicha vitamina D³.

Esto nos conduce a ver que tiene efectos no clásicos independientes de los conocidos convencionales (endocrinos) y que podrían ser muy sensibles a las variaciones de los niveles sanguíneos de vitamina D. En esta revisión nos focalizaremos en los efectos sobre el sistema inmunológico y en especial enfermedades alérgicas tales como asma, urticaria crónica, dermatitis atópica, trasladando estas observaciones a la práctica clínica¹⁻⁵.

Nuestro conocimiento se basa en que su acción interviene en otros procesos biológicos, incluyendo la modulación de la respuesta inmune a través de la interacción con el receptor específico que se expresa constitutivamente en células presentadoras de antígenos (CPA) como células dendríticas (CD) y macrófagos y en linfocitos T. La evidencia de que los linfocitos poseen receptor para vitamina D (VDR) fue determinada hace 33 años atrás por Manolagas et al. A partir del nuevo siglo, Veldman et al. determinaron que los linfocitos T CD8+, activados o no, son los que expresan mayor concentración de VDR. Los linfocitos CD4+ y los macrófagos lo poseen en menor cantidad, pero igualmente en forma significativa, mientras que en los linfocitos B tienen escasa expresión de dicho receptor³.

Aún antes de detectarse la existencia de este receptor en las células inmunes, se sabía que el receptor de vitamina D₃ (VRD₃) inhibía la proliferación de linfocitos T inducida por antígenos y la producción de citoquinas. Sin embargo, no se sabía si esta acción era ejercida directamente sobre los linfocitos T o a través de su acción sobre las CPA, al inhibir su diferenciación y maduración. El trabajo de Penna y Adorini, en 1999, apoya esta última hipótesis, dado que esta hormona actúa sobre la diferenciación, maduración, activación y supervivencia de las células dendríticas.³

1. Servicio de Alergia e Inmunología Hospital de Niños de la Santísima Trinidad, Córdoba, Argentina.

2. Director del centro formador de la Especialidad Alergia e Inmunología, AAAeI de Córdoba.

Correspondencia: secretaria@aaaeic.org.ar

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 05/07/2018 | Aceptado: 25/07/2018

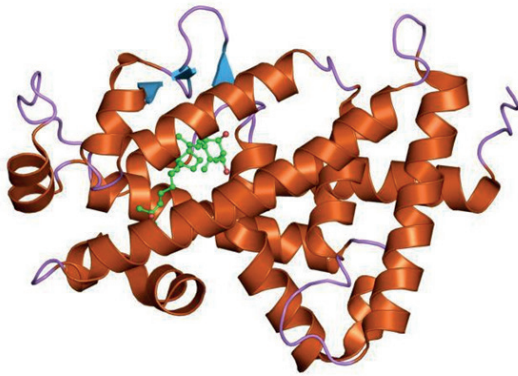


Figura 1. Estructura del receptor de vitamina D (VDR), codificado por el locus Cr 12 q23.11.¹⁷

Un avance importante en el papel que cumple el VRD3 en el sistema inmune se demostró en trabajos experimentales, utilizando ratones incapaces de sintetizar VRD3 por ausencia de 1 α -hidroxilasa, los cuales presentaron una disminución significativa de linfocitos CD4 y CD8 en sangre periférica.^{1,3}

Las células progenitoras de los monocitos sanguíneos son capaces de diferenciarse en una variedad de células altamente especializadas como macrófagos, células dendríticas (CD) y osteoclastos, dependiendo de la estimulación adecuada y de los factores presentes en el microambiente.^{2,3}

Los monocitos CD14⁺ obtenidos en sangre periférica y cultivada con factor estimulante de colonias (GM-CSF) e interleucina 4 (IL-4), dan origen a una población homogénea de CD inmaduras, caracterizadas por su alta capacidad de capturar antígenos. Sin embargo, necesitan madurar para realizar la presentación antigénica a linfocitos T específicos. Este proceso de maduración implica el aumento de la expresión de moléculas clase II del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) y de la expresión de las moléculas coestimuladoras CD80/CD86 así como CD40¹⁻³.

Los monocitos y las CD son muy sensibles a VD3 *in vitro*. Estas células expresan VRD3 y 1 α -hidroxilasa, y esta coexpresión interviene en la regulación autocrina y paracrina de la función de las CD³.

La VRD3 cumple un papel importante en la capacidad de los monocitos de la sangre para diferenciarse en CD o en macrófagos, tanto al nivel fenotípico como funcional. En cultivos de monocitos el agregado de VD3 en la etapa inicial del cultivo, produce un bloqueo parcial en la diferenciación hacia CD inmaduras. En cultivos de CD inmaduras inhibe la maduración, con disminución de la expresión de moléculas co-estimuladoras y puede revertir parcialmente la diferenciación. La acción inhibitoria es debida a

la interferencia en las vías de señalización que llevan a la producción de citoquinas; puntualmente inhibe la transcripción de IL-12 en las CD y macrófagos. Se postula que la acción es debida a que el complejo VDR, compite con el sitio promotor para p40 del activador de transcripción NF κ B, regulador de la maduración de CD^{1,3,4}.

Esta inhibición de la síntesis de IL-12 se acompaña de un aumento de la producción de IL-10, que causa disminución de la actividad de células T. La falta de diferenciación y maduración de las CD, así como la modulación de su activación y sobrevivencia por la VRD3, lleva a la aparición de CD con un fenotipo tolerógeno. Estos efectos se observan *in vivo* en modelos experimentales con trasplantes alogénicos. En tratamientos cortos con VRD3, la hormona es responsable de inducir LT regulatorios CD4⁺ CD25⁺, células que serían responsables de mediar la tolerancia a los trasplantes³⁻⁶.

Otro punto de vista es que los linfocitos CD4⁺ se pueden dividir en Th1 y Th2, Th9 según el perfil de citocinas que elaboran después de la estimulación antigénica. La subpoblación Th1 produce interferón gamma (INF γ) e IL-2 y se relaciona con las respuestas de inmunidad celular. La subpoblación Th2 produce IL-4, IL-5 e IL-13 y Th9 (IL-9) y se relaciona con la inmunidad humoral y en especial el último sub *set* con asma.¹¹⁻¹⁴

Como hemos expresado anteriormente, la VRD3 puede regular a los linfocitos T directa o indirectamente, a través de la modulación de las CPA. Al inhibir la maduración de las CD se reduce la producción de IL-12, cuya acción es crítica para la maduración de linfocitos Th1. La VRD3 reprime la transcripción de los genes que codifican la IL-2 e IFN γ , citoquinas que definen el perfil de linfocitos Th1. La hormona se une con el receptor e inhibe la transcripción del factor NF-AT que es un activador del promotor de los genes que codifican IL-2. Por otra parte, activa los genes *GATA-3* y *c-maf*, promotores de la transcripción de citoquinas características de linfocitos Th2. En cultivos de linfocitos se ha observado que la presencia de la hormona aumenta la producción de IL-4, IL-5 e IL-10²⁻⁶.

La VRD3 estimula la secreción de TGF-beta que suprime las acciones proinflamatorias de los linfocitos Th1/2. Esta acción llevaría al equilibrio de la respuesta Th 2/Th9^{1,2,5}.

En humanos, el gen del VDR se localiza en el brazo largo del cromosoma 12 y comprende una región de aproximadamente 100 kb de ADN aunque sólo 4,6 kb son los que codifican la proteína. La proteína VDR es una fosfoproteína de 427 aminoácidos y 48 kDa en la que se reconocen 2 dominios fundamentales, uno de unión al ADN (DBD) y otro de unión al ligando (calcitriol) (LBD).¹⁷

Como se describe en el apartado anterior, la respuesta de los diferentes órganos diana a la vitamina D depende no solo de la cantidad y biodisponibilidad de VDR (aspectos cuantitativos) sino también de cómo es dicho receptor (aspectos cualitativos)¹⁷ (Figura 1).

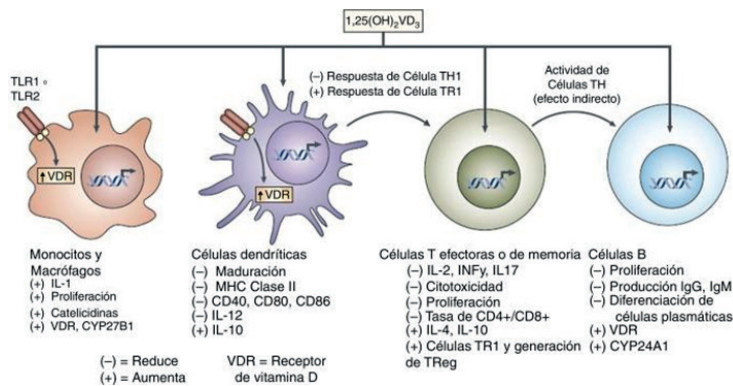


Figura 2. Efectos de la vitamina D3 sobre el sistema inmunológico y su respuesta.¹⁹

Luego de su unión a su ligando, la vitamina D y el receptor de calcitriol forma un heterodímero con el receptor X retinoide y se une al elemento de respuesta a hormonas (HRE) en el ADN, dando lugar a la expresión o transrepresión de determinados genes. En humanos, el receptor de calcitriol es codificado por el gen *VDR*.¹⁷

Los glucocorticoides son responsables de la inhibición de la expresión de este receptor, el cual es expresado en la mayoría de los tejidos del cuerpo humano y regula el transporte intestinal de calcio, así como parte de la respuesta inmunológica.

La vitamina D 3 actúa sobre el receptor dedos de Zinc, y BTB 16, con acción en la activación de células NK, y linfocitos T con fenotipo $\gamma\delta$, aunque con poca acción directa sobre la progenie de linfocitos B. Por ello tiene acción reguladora en la respuesta inmunológica¹⁸ (Figura 2).

A partir de este conjunto de conocimientos, en 2007 Litonjua y Weiss hipotetizan que la deficiencia de vitamina D podría contribuir al aumento de la prevalencia de asma y alergias. Sin embargo, desde entonces se han presentado cientos de estudios que examinan la relación entre vitamina D con asma y alergias.

En 2007, Litonjua and Weiss habían propuesto que el asma está potenciada por deficiencia de vitamina D. Un estudio retrospectivo haciendo esta comparación asma y vitamina D presenta 76 artículos sobre este tipo de palabra clave desde 1957. A partir de la propuesta de Litonjua y Weiss, en 2008, en 10 años se incrementó el número de trabajos en 10 veces, 764 artículos. La mayoría son observacionales que examinan el desarrollo del asma desde el nacimiento y otros la morbilidad del asma. Desafortunadamente, los resultados de estos estudios observacionales para mejoría o no respuesta han sido equívocos, ya que tienen asociaciones positivas de mejoría o peoría en similares porcentajes entre los trabajos analizados. Una de las razones para el incremento del número de estudios ha sido la posibilidad de estudiar a bajo costo

el nivel de vitamina 25 hidroxivitamina D (25OHD). El atractivo es que este biomarcador es estable para guardar, refleja a varios tipos de acciones: alimentos, suplementos dietarios y exposición al sol, y que pueden ser medidos desde plasma o suero y tienen una larga vida media de alrededor de 4 semanas. Esto es así y si la muestra es puesta a -40°C u -80°C en freezer un tiempo prudencial de 6 meses, el análisis de una cohorte se puede realizar en una sola vez con resultados de procedimiento similares. Por ello es que el estudio es relativamente simple, pero puede tener fallas para ser usado como biomarcador¹⁶. Primero: es la existencia de varios métodos, los cuales ante una misma muestra presentan resultados diferentes y variables. Segundo: en relación de las latitudes, que cuando más lejanas al ecuador menor presencia de Radiación UV. Tampoco es lo mismo la determinación realizada en primavera o verano que en otoño o invierno. Además, la posible suplementación ofrecida de vitamina D, lo cual cambiaría los niveles de la misma en estos pacientes estudiados. Por lo tanto, no hay garantías de que todos los estudios sean similares.

A pesar de todo lo expuesto, un estudio de Canadá ha demostrado que en 2926 niños con asma y con un seguimiento de dos años, se encuentran que los que tienen niveles más elevados son los que presentan menor cantidad de admisiones a los hospitales y sus departamentos de emergencia y UTI, hecho que hemos encontrado nosotros en Córdoba Argentina. Orellana et al., donde la exposición a radiaciones UV es alta, persistente y que muchos pacientes tienen expresión de su asma intensa luego de los 10 años, aunque con niveles bajos de vitamina D en suero^{1,9,12,13,15,16}. La unión de esta deficiencia con asma, enfermedad inflamatoria en general IgE dependiente, tiene como contrapartida análoga a la relación del uso de vitamina D e inmunosupresores a menores dosis en injertos con excelentes resultados. También se observó que en enfer-

medades autoinmunes mejoran con el uso combinado de vitamina D3 y tratamientos convencionales menos agresivos.³ Otro aspecto a tener en cuenta es la causa autoinmune en urticaria crónica, que está ligada a niveles bajos de V D^{20,21}.

Por ello es una vía a explorar en la patogenia y tratamiento del asma en especial de aquellos que tienen la mayor gravedad (moderada y severa), así como en urticaria crónica^{20,21}.

Se necesitan trabajos en diferentes lugares de la Tierra, tomando en cuenta las condiciones de exposición a la luz solar con sus radiaciones UV, así como tipo de alimentación, con la intención de homogeneizar las condiciones ecológicas y personales lo más posible en el universo de asmáticos y alérgicos, en especial dermatitis atópica y urticaria crónica, a fin de obtener conclusiones que tengan más consistencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bashir A, Litonjua AA. *Pediatr Pulmonol* 2018 jul 12.
2. Mann EH, Chambers ES, Pfeffer PE, Hawrylowicz CM. Immunoregulatory mechanisms of vitamin D relevant to respiratory health and asthma. *Ann N Y Acad Sci* 2014;1317:57-69.
3. Coronato Solari S, Laguens Calabrese G, Girolamo Massimi VT. Acción de la vitamina D3 en el sistema inmune. Universidad nacional de la Plata, Cátedra de Patología B, on line.
4. Penna G, Adorini L. 1-Alpha,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits differentiation, maturation, activation, and survival of dendritic cells leading to impaired alloreactive T cell activation. *J Immunol* 2000;1;164(5):2405-11.
5. Griffin M, Lutz W, Phan V, Bachman LA, McKean DJ, Kumar R. Potent inhibition of dendritic cell differentiation and maturation by vitamin D analogs. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;270:701-6.
6. Lyakh LA, Sanford M, Chekol S, Young H, Robert AB. TGF-β and Vitamin D3 utilize distinct pathways to suppress IL-12 production and modulate rapid differentiation of human monocytes into CD83+ dendritic cells. *J Immunol* 2005;174:2061-70.
7. Rosen CJ. Clinical practice. Vitamin D insufficiency. *N Engl J Med* 2011; 364:248-54.
8. Brehm JM, Celedon JC, Soto-Quiros ME, Avila L, Hunninghake GM, Forno E, et al. Serum vitamin D levels and markers of severity of childhood asthma in Costa Rica. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:765-71.
9. Alyasin S, Momen T, Kashef S, Alipour A, Amin R. The relationship between serum 25 hydroxy vitamin D levels and asthma in children. *Allergy Asthma Immunol Res* 2011; 3:251-5.
10. Dogru M, Kirmizibekmez H, Yesiltepe Mutlu RG, Aktas A, Ozturkmen S. Clinical effects of vitamin D in children with asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2014;164:319-25.
11. Korn S, Hubner M, Jung M, Blettner M, Buhl R. Severe and uncontrolled adult asthma is associated with vitamin D insufficiency and deficiency. *Respir Res* 2013;14:25.
12. Orellana JC, Varela T, Romero Boni A, Miño O, Pautasso E, Skrie VC, Rivolta S, Pogonza R, Muiño JC. The Relationship of the Serum Vitamin D Levels with Asthmatic Severity Responses in Asthmatic Children, *International Journal Of Current Medical And Pharmaceutical Research* 2018;4:2843-9.
13. Wang SS, Hon KL, Kong AP, Pong HN, Wong GW, Leung TF. Vitamin D deficiency is associated with diagnosis and severity of childhood atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2014;25:30-5.
14. Ozkara S, Keles E, İlhan N, Gungor H, Kaygusuz I, Alpay HC. The relationship between Th1/Th2 balance and 1-alpha,25-dihydroxyvitamin D3 in patients with nasal polyposis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2012;269:2519-24.
15. Litonjua AA. The role of vitamin D in the development, exacerbation, and severity of asthma and allergic diseases. In: Litonjua AA, ed. *Vitamin D and the Lung: Mechanisms and Disease Associations*. New York, NY: Humana Press; 2012:231-8.
16. Alves M, Bastos M, Leitão F, Marques G, Ribeiro G, Carrilho F. Vitamina D-importância da avaliação laboratorial. *Rev Port Endocrinol Diabetes Metab* 2013; 8(1):32-9.
17. Szpirer J, Szpirer C, Riviere M, Levan G, Marynen P, Cassiman JJ, Wiese R, DeLuca HF. "The Sp1 transcription factor gene (SP1) and the 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor gene (VDR) are colocalized on human chromosome arm 12q and rat chromosome 7". *Genomics* 1991;11 (1):168-73. doi:10.1016/0888-7543(91)90114-T. PMID 1662663.
18. Vidal, M; Ramana ChV, Dusso AS. Stat 1-vitamin D receptor interactions antagonize 1,25-dihydroxyvitamin D transcriptional activity and enhance stat 1-mediated transcription. *Mol. Cell. Biol.* 2002; 22: 2777-87.
19. Priedl, B., Treiber, G., Pieber, T. R. & Amrein, K. Vitamin D and Immune Function. *Nutrients* 2013;5:2502-21.
20. Pérez C, Dozo G, Ferrero P, Orellana JC, Muiño JC. Estudio de la relación entre el nivel de Vitamina D e IgE séricas en pacientes que padecen Urticaria Crónica de Causas Autoinmune y no Autoinmune. *Archivos Argentinos de Alergia e Inmunología Clínica* 2018;49(2).
21. Pérez C, Dozo G, Ferrero P, Orellana J, Muiño JC, The Relationship Between Chronic Urticaria and Serum Vitamin D Level. *J Allergy Clin Immunol* 2017, Number 2. AB 247: 774 (Abstracts). Annual Meeting 2017 – Atlanta, USA