

LA FUNCION INMUNO REGULATORIA DE LA VITAMINA D: IMPLICANCIAS EN LA IRC

REVISIÓN

NATURE VOL 8, 22 DE MAYO DEL 2012

Introducción

Es conocido que los pacientes con IRC presentan déficit en ambas tanto 25-hidroxivitamina D como en la 1,25 dihidroxivitamina D.

Varios estudios observacionales muestran que tratamiento de los pacientes con IRCT con los análogos de vitamina D han mejorado la supervivencia.

En esta revisión se intenta mostrar la asociación del déficit de vitamina D y disfunción del sistema inmune en dichos pacientes.

Fisiología de la vitamina D



Vía megalina,
es endocitada
en las células
del TCP



Ergocalciferol
(D2)



1ra
hidroxilación



25OHD3
+
Proteína
transportadora
plasmática



Colecalciferol
(D3)

>FGF23 (-)

1,25(OH)2D3



(+) PTH

Mitocondrias
(CYP27B1)
2da
hidroxilación

Fisiología



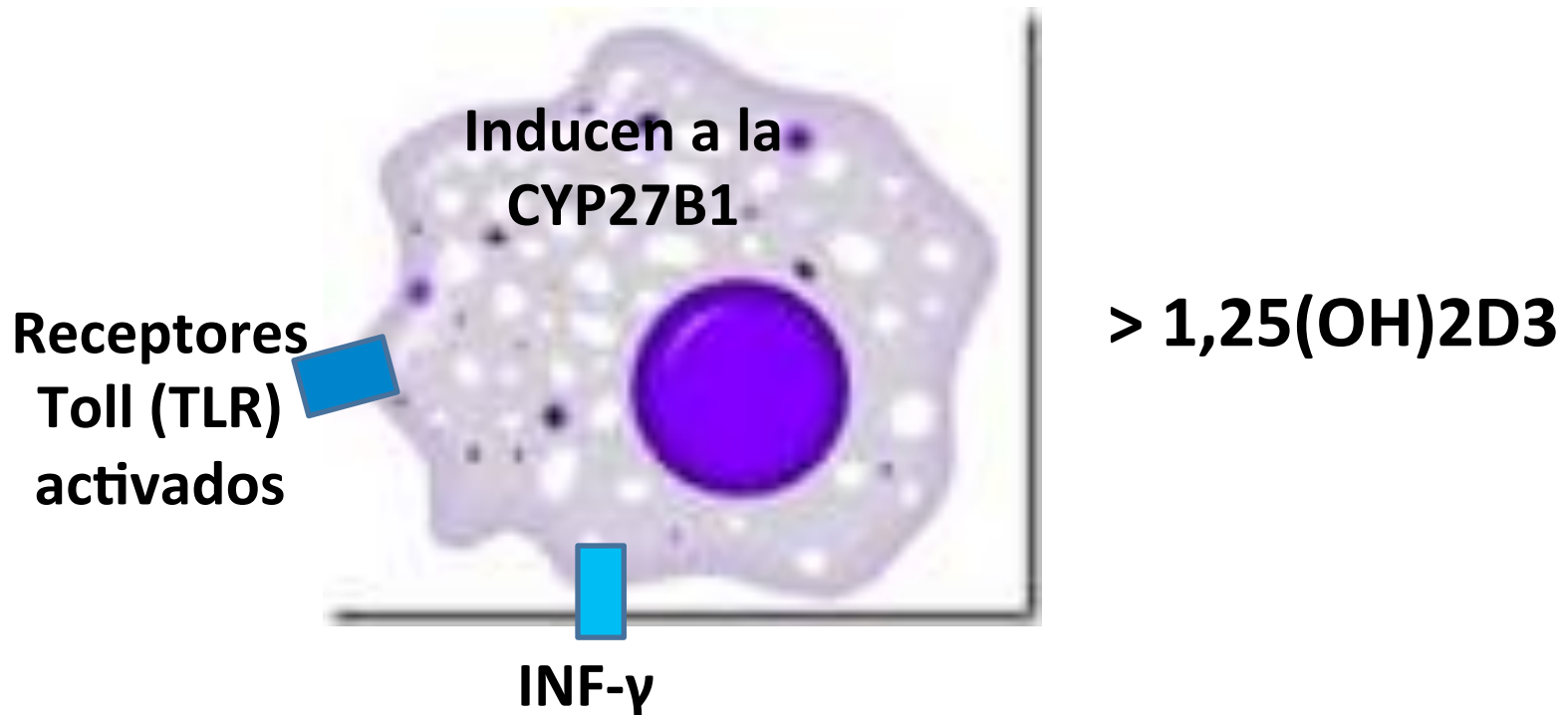
Figure 1 | Regulation of active ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) and inactive (25OHD_3 and $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) forms of vitamin D depends on the actions of FGF23 and PTH. Abbreviations: $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, 1,25-dihydroxyvitamin D; $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, 24,25-dihydroxyvitamin D; 25OHD_3 , 25-hydroxyvitamin D; FGF23, fibroblast growth factor 23; PTH, parathyroid hormone.

Fisiología

Otros sitios de expresión de la CYP27B1:

- HUESO
- PIEL
- PULMON
- COLON
- PARATHYROIDES
- CELULAS INMUNES: **MACRÓFAGOS**

Macrófago



La función inmune en los pacientes con IRC

Afectadas tanto la respuesta inmune innata como la adaptativa:

Respuesta innata: se dispara a partir del reconocimiento de los organismos patógenos, con una secuencia de eventos que llevan al aumento de la producción de citoquinas y a la activación de los macrófagos y monocitos.

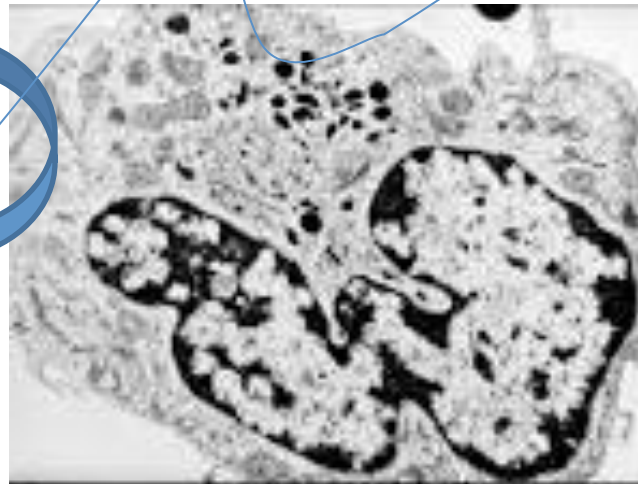
Respuesta adaptativa: depende de la activación de los linfocitos B y T, a partir de las células presentadoras de antígeno (CPA). Existe formación de Anticuerpos y células de memoria.

La función inmune en los pacientes con IRC

- ❖ Se ha postulado que la uremia altera la capacidad de la CPA para activar el sistema inmune.
- ❖ También existiría una disfunción de los TLR-4 de los macrófagos, alterando la capacidad para formar citoquinas en respuesta a los agentes bacterianos.

IRC: estado de microinflamación

La función de los macrófagos se altera por las **toxinas urémicas** y por varios factores como:



**CD40 CD80
CD86**

Anemia

**Déficit de
Zinc**

Incremento de los niveles de calcio intracelular

Sobrecarga de hierro

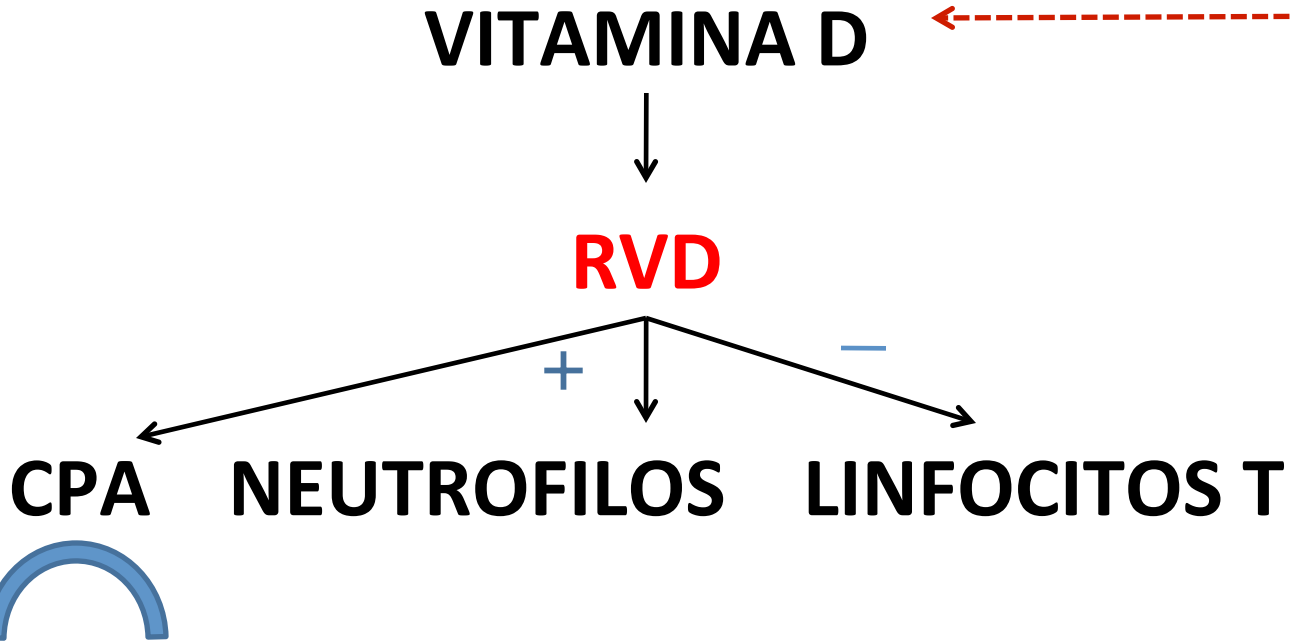
Stress oxidativo

Vitamina D y regulación del sistema inmune

Las acciones no calciotrópicas de la vitamina D en los pacientes con IRC incluyen:

- Inducción de la diferenciación celular
- Inhibición del crecimiento celular
- Inmunomodulación
- Control de otros sistemas hormonales

Vitamina D y regulación del sistema inmune



CELULAS DENDRITICAS

Y MACROFAGOS.. Que activado
produce.....

Vitamina D y regulación del sistema inmune

1,25(OH)₂D₃:

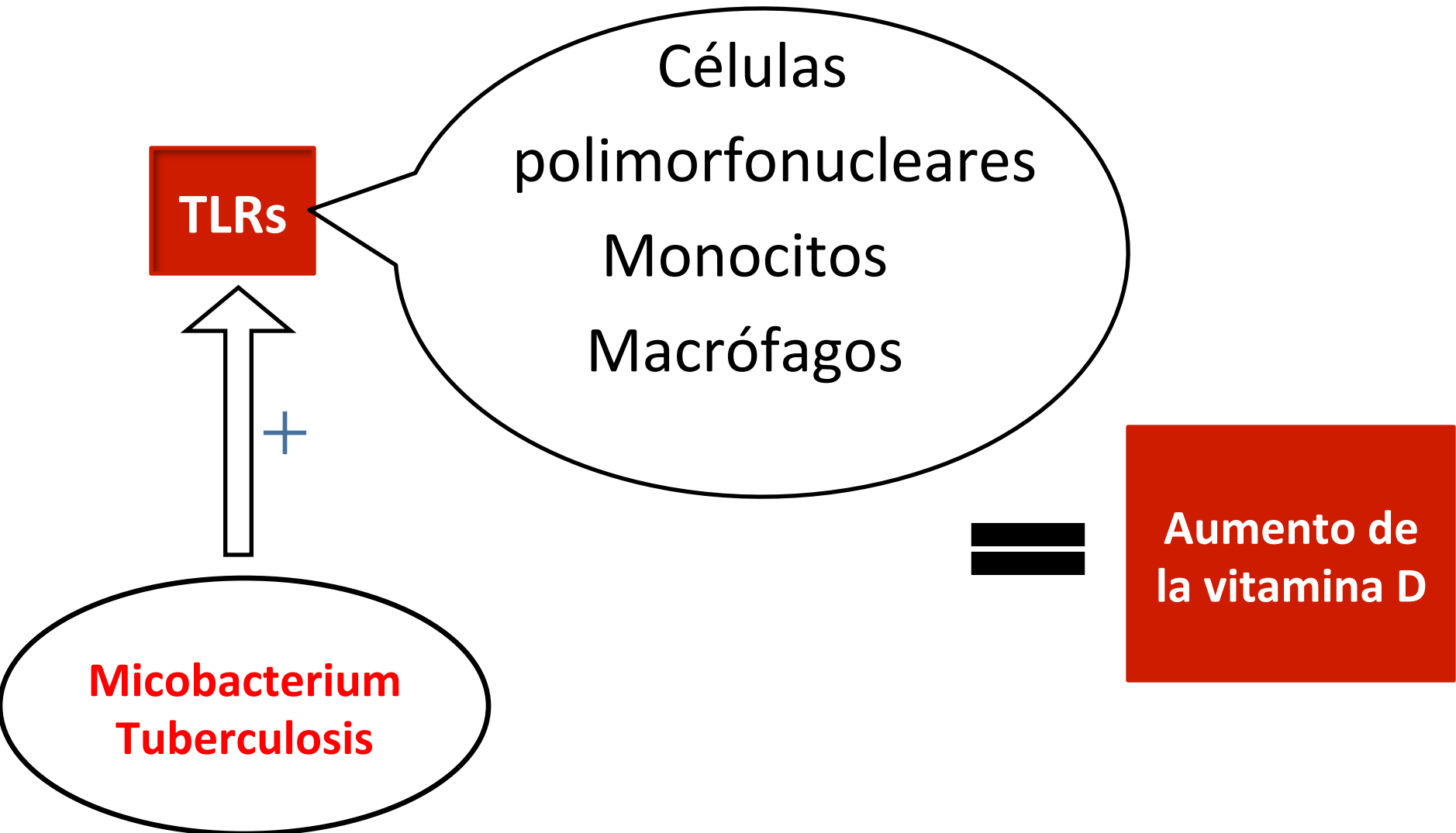
- Inhibe la inducción de la proliferación linfocitaria por la fitohemaglutinina humana
- Suprime la producción de IL2
- Disminuye la producción de IgG e IgM
- No tiene efecto sobre las células B inactivas

Vitamina D y regulación del sistema inmune

Y la 25 OHD3 ????

- No hay evidencia de que tenga efecto sobre la función inmunomodulatoria, excepto por su rol como un sustrato para CYP27B1.
- Aunque los niveles circulantes de 25OHD3 son 1000 veces mas elevados que la 1,25(OH)2D3, no se sabe si la activación periférica del VDR es mediada por ambas formas de vitamina D o solo depende de la segunda.

Vitamina D y la respuesta inmune innata



Vitamina D y la catelicilina

Las catelicilinas son una familia de péptidos antimicrobianos hallados en los lisosomas, macrófagos y leucocitos polimorfonucleares que tienen un rol en la respuesta innata de los mamíferos contra la infección.

>1,25(OH)₂D₃----- VDR----- > CAMP

<CAMP----- > riesgo de muerte en los pacientes con IRC

Vitamina D y la respuesta inmune adaptativa

Las CPA son las células responsables del reconocimiento de los antígenos a los linfocitos T y B.

La $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ejerce una acción inhibitoria sobre la respuesta inmune adaptativa modificando la capacidad de las CPA para inducir la activación de los linfocitos T, la proliferación y la secreción de citoquinas.

Vitamina D y la respuesta adaptativa

La 1,25(OH)₂D₃:

- Disminuye la expresión de los HLA-DR, CD40, CD80 y CD86 de las CPA
- Inhibe el aumento de la IL12 → **Th1**
- Incrementa Th2 y las células T regulatorias
→ **TOLERANCIA**

CONCLUSIÓN : LA VD SE OPONE A LA DIFERENCIACIÓN DE LOS LINFOCITOS T

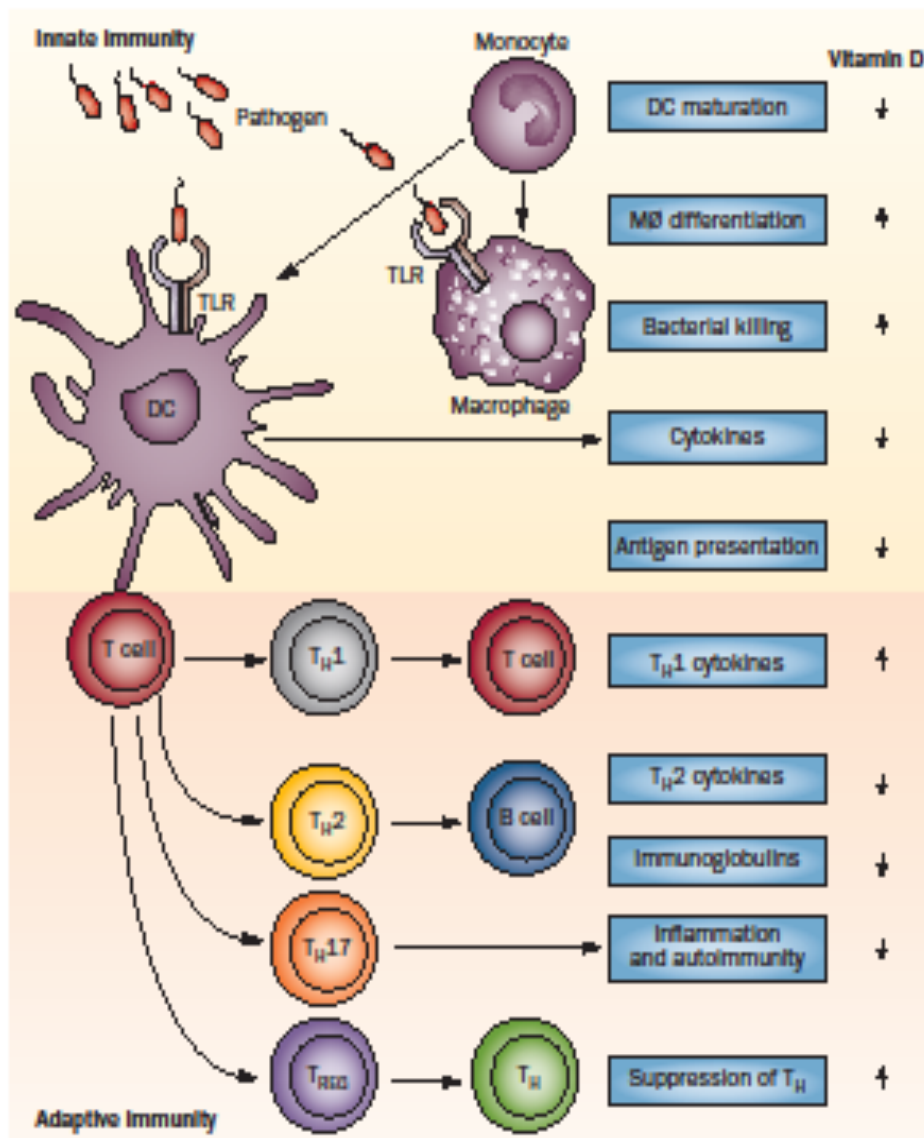
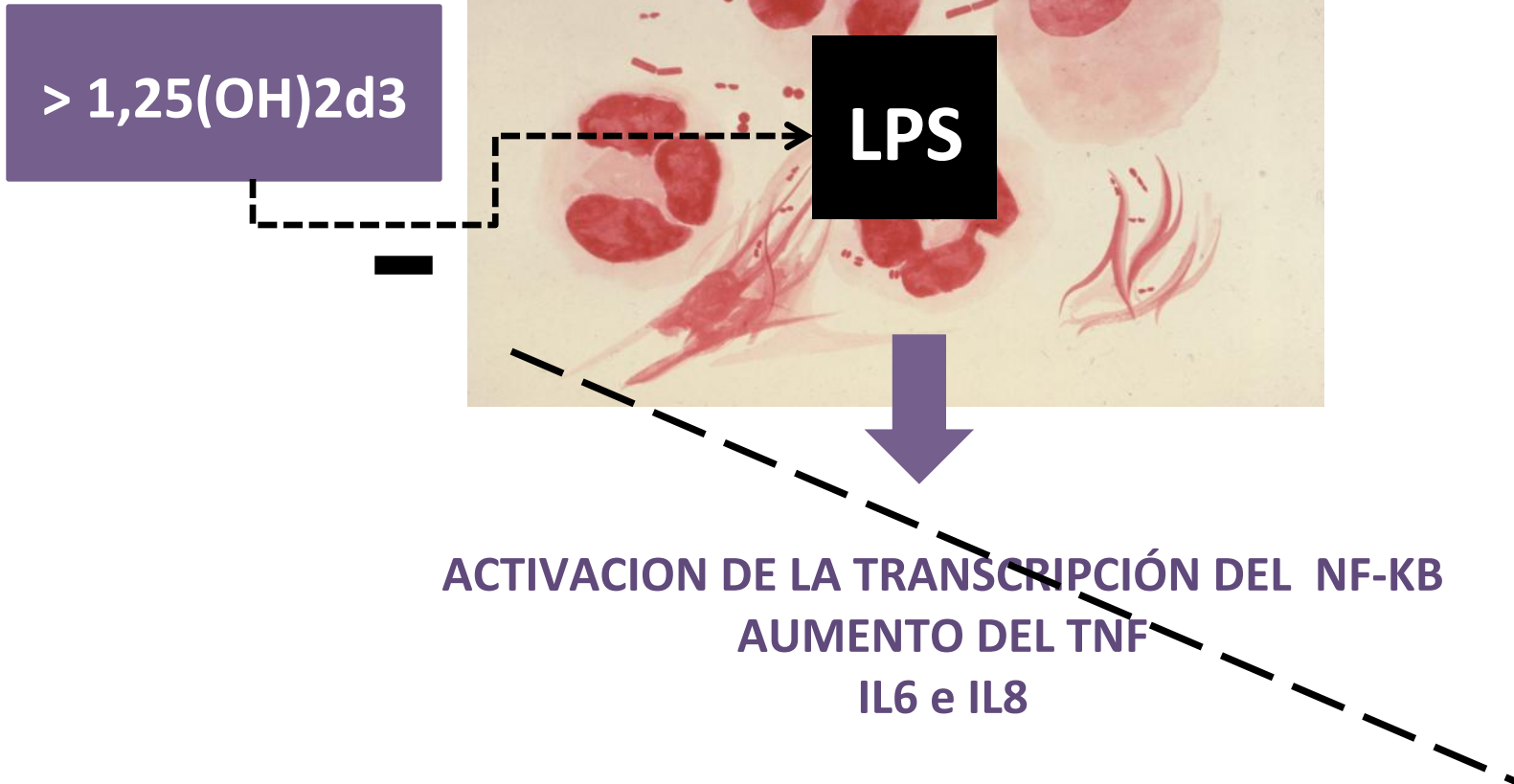


Figure 2 | Effects of vitamin D on Innate and adaptive Immunity. Vitamin D regulates the Innate and adaptive immune response to a pathogenic challenge. Abbreviations: DC, dendritic cell; MØ, macrophage; T_H , T-helper cell; TLR, Toll-like receptor; T_{reg} , T regulatory cell. Reprinted from *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 39, Hewison, M. Vitamin D and the immune system: new perspectives on an old theme. 365–379 © 2010, with permission from Elsevier.

La vitamina D y la respuesta inflamatoria



Vitamina D y la respuesta inflamatoria

Además, en los pacientes sépticos disminuye la proteína circulante que se une a vitamina D. Por lo que existen niveles mas bajos de VD en dichos pacientes.

La vitamina D controla la respuesta excesiva de los monocitos, por feedback negativo de los TLR4 y TLR2.

El déficit de Zinc también podría estar relacionado con niveles bajos de vitamina d en pacientes con IRC

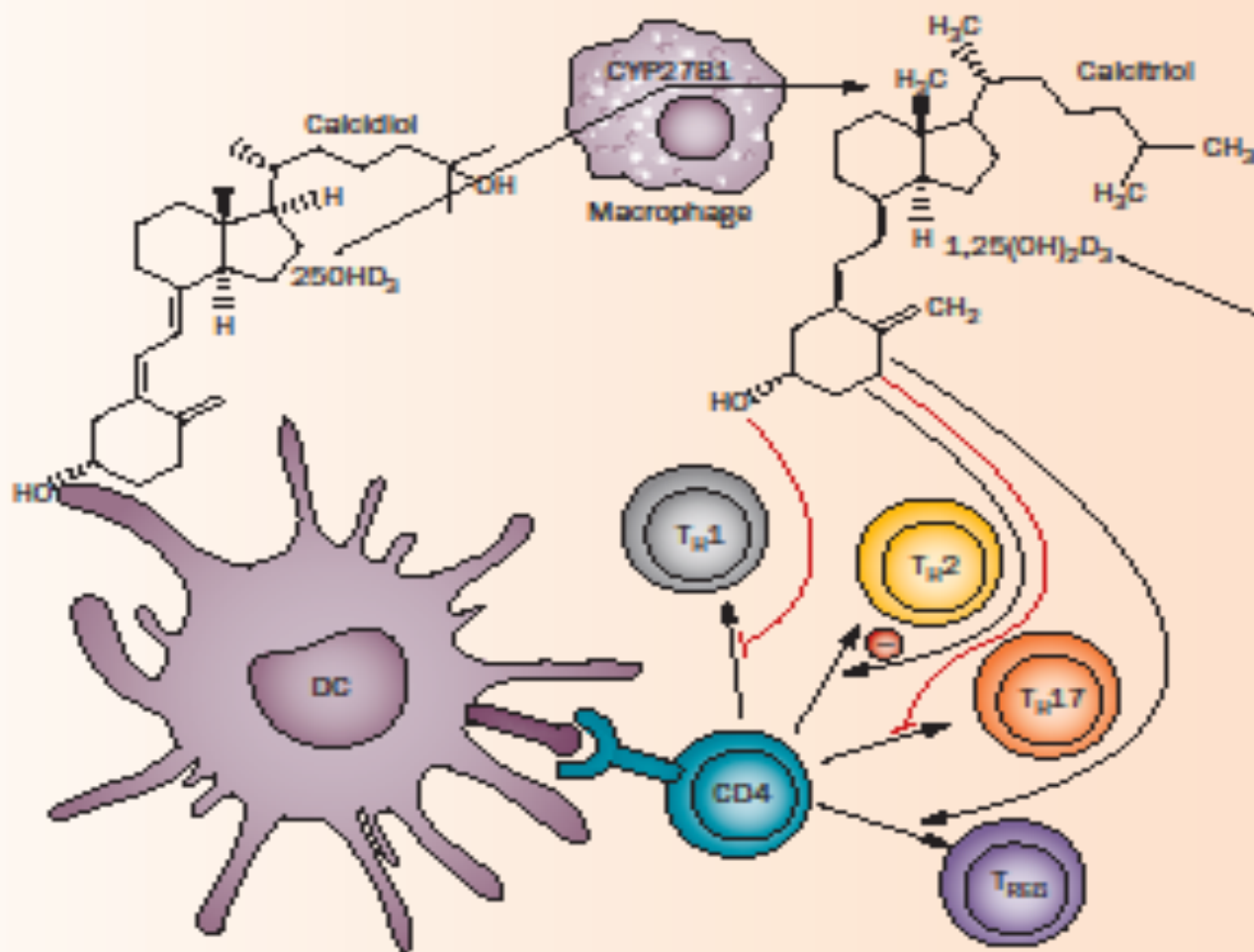
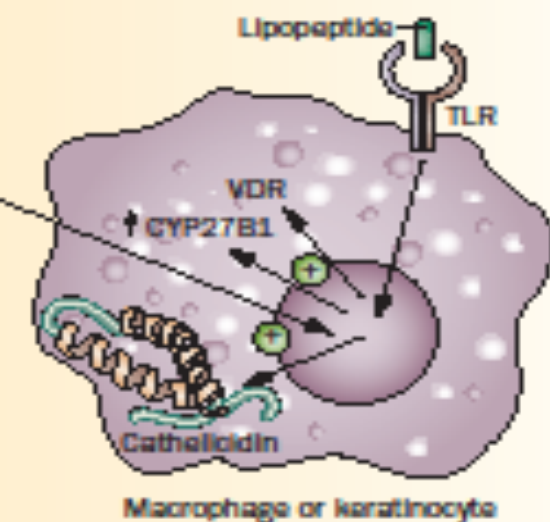
3 Adaptive Immunity**D Innate Immunity**

Figure 3 | Regulation of immune function by vitamin D. a | 1,25(OH)₂D₃ suppresses adaptive immunity by inhibiting dendritic cell maturity and the ability of dendritic cells to present antigens to CD4 cells. 1,25(OH)₂D₃ also inhibits the proliferation and differentiation of CD4 cells into T_H1 and T_H17 cells and promotes the production of T_H2 and T_{REG} cells. 25OHD₃ is converted to 1,25(OH)₂D₃ by CYP27B1 in the macrophage. **b |** 1,25(OH)₂D₃ promotes innate immunity. Activation of the macrophage by TLRs (represented by the lipopeptide of the infectious organism attached to the TLR) results in production of 1,25(OH)₂D₃ by the macrophage after induction of the VDR and CYP27B1. 1,25(OH)₂D₃ then induces expression of the antimicrobial peptide, cathelicidin. Abbreviations: 1,25(OH)₂D₃, 1,25-dihydroxyvitamin D; 25OHD₃, 25-hydroxyvitamin D; DC, dendritic cell; T_H, T-helper cell; TLR, Toll-like receptor; T_{REG}, T regulatory cell; VDR, vitamin D receptor.

MUCHAS GRACIAS!