

dostupnosti a cene, by mohla suplementácia vitamínu D zohrávať významnú úlohu v manažmente tohto nového infekčného respiračného ochorenia. V nasledujúcom texte uvádzame súhrn súčasných poznatkov o vplyve vitamínu D na imunitný systém respiračného traktu, vzťahu medzi vitamínom D a bežnými respiračnými ochoreniami a prvé publikované dáta o vzťahu medzi nízkou koncentráciou sérového vitamínu D a infekciou COVID-19.

## Vplyv vitamínu D na imunitný systém respiračného traktu

Vitamín D by mohol ovplyvniť odpoveď organizmu na SARS-CoV-2 vo včasnej viremické fáze a aj v neskoršej hyperinflamačnej fáze, typickej pre ťažšiu formu ochorenia COVID-19 tromi mechanizmami:

- udržiavanie a ochrana medzibunkových spojení respiračného epitelu,
- zvýšená produkcia cathelicidínov a defenzínov,
- zníženie produkcie prozápalových cytokínov (utlmenie cytokínovej búrky pri ťažkom priebehu COVID-19).

Enzým 1- $\alpha$ -hydroxyláza, ktorý katalyzuje posledný krok syntézy aktívnej formy vitamínu D (1,25(OH)D<sub>3</sub>), je okrem parenchýmu obličky vo významnej miere syntetizovaný aj v respiračnom trakte: v epitelových bunkách dýchacích ciest, alveolárnych makrofágoch, dendritických bunkách a lymfocytoch (2). Alveolárne makrofágy boli dokonca prvé ľudské bunky, u ktorých sa dokázala extrarenálna aktivita 1- $\alpha$ -hydroxylázy (jednalo sa o alveolárne makrofágy izolované od niektorých pacientov so sarkoidózou, hyperkalcémiou a vysokými koncentraciami sérového vitamínu D) (3). 1,25(OH)D<sub>3</sub> je produkovaný lokálne v respiračnom trakte a autokrinným a parakrinným spôsobom ovplyvňuje proliferáciu, diferenciáciu a maturáciu buniek. Na lokálnu produkciu aktívnej formy vitamínu D má väčší regulačný efekt dostupnosť 25(OH)D v sére a indukcia 1- $\alpha$ -hydroxylázy v bunkách respiračného systému infekčným agens, než mechanizmy „klasickej“ regulácie minerálovej homeostázy: aktivita 1- $\alpha$ -hydroxylázy v obličke, koncentrácia parathormónu a fibroblastového rastového faktora 23 (4). Lokálna produkcia vitamínu D priamym aj nepriamym spôsobom ovplyvňuje vrodenu (respiračný epitel, alveolárne makrofágy, dendritické bunky) aj získanú (T- a zrejme aj B-lymfocyty) imunitnú odpoveď (5). Epitelové bunky respiračného traktu dokážu „skladovať“ vitamín D a v prípade potreby zvýšením syntézy 1- $\alpha$ -hydroxylázy aj lokálne zvýšiť produkciu a koncentráciu 1,25(OH)D<sub>3</sub>, ktorá môže lokálne presahovať koncentráciu vitamínu D v sére (6). K zvýšeniu syntézy 1- $\alpha$ -hydroxylázy v respiračnom trakte dochádza napríklad v dôsledku akútne prebiehajúcej vírusovej infekcie. Odpoveď organizmu na vstup vírusu do bunky je realizovaná signálnou dráhou mediovanou cez tzv. toll-like receptory (TLR). TLR hrajú kľúčovú úlohu pri rozpoznaní patogénu v skoréj fáze vírusovej infekcie. Sú to receptory exprimované na bunkových membránach a intracelulárnych vezikulách, ktoré rozpoznávajú s patogénom a s poškodením asociované molekulárne vzory (PAMPs a DAMPs) (7). Imunomodulačný vplyv vitamínu D sa z veľkej miery vysvetľuje práve modulovaním funkcie týchto receptorov. Ako odpoveď na vírusové antigény heterodimér TLR 1/2 aktivuje syntézu 1- $\alpha$ -hydroxylázy a receptora pre vitamín D (VDR) v makrofágu. 25(OH)D naviazaný na vitamín D viažúci proteín umožní

vstup voľnej frakcie 25(OH)D intracelulárne. V mikroprostredí alveolárneho makrofágu následne dochádza ku konverzii 25(OH)D prostredníctvom aktivity 1- $\alpha$ -hydroxylázy na aktívnu formu vitamínu D, ktorý sa následne viaže na VDR (8). Transkripčná odpoveď bunky vedie k indukcii syntézy cathelicidínov a beta-defenzínov, ktorá následne stimuluje expresiu kľúčových faktorov autofágie (napr. Beclin 1, LC3) (9). Adekvátna lokálna koncentrácia vitamínu D vedie vyššie uvedeným mechanizmom v konečnom dôsledku aj k zvýšeniu syntézy NO, zvýšeniu koncentrácie intracelulárneho vápnika a stimulácii enzýmu PI3KC3, čo sú ďalšie známe mechanizmy podporujúce autofágiu a tvorbu autofagozómov (9). Autofágia je kľúčový obranný mechanizmus bunky pred vírusovou infekciou. Pri autofágii dochádza k opúzdreniu vírusových častíc, ich lyzozomálnej degradácii a následnej prezentácii antigénu v snahe indukovať adaptívnu antivírusovú imunitnú odpoveď (10). Lokálna nadprodukcia 1,25(OH)D<sub>3</sub> (respiračný epitel, alveolárne makrofágy) vedie aj k zvýšeniu odolnosti bariérovej funkcie respiračného epitelu (napríklad prostredníctvom E-cadherínu) a priamo bráni lipopolysacharidmi indukovanému akútnemu poškodeniu pľúc a rozvoju ARDS (11). Vitamín D ovplyvňuje už spomínanú syntézu defenzínov a antimikrobiálneho peptidu cathelicidínu, ktorého antimikrobiálna úloha bola opísaná najmä v súvislosti s infekciou *Mycobacterium tuberculosis*, ale dáta existujú aj pre antimikrobiálne pôsobenie cathelicidínu proti gram-negatívnym a gram-pozitívnym baktériám, vírusom a mykotickým infekciám (12). Vitamín D môže ovplyvňovať aj dendritické bunky respiračného traktu, ktoré hrajú kľúčovú úlohu v iniciácii a regulácii adaptívnej imunitnej odpovede. Aktívna forma vitamínu D inhibuje diferenciáciu a maturáciu dendritických buniek tým, že znižuje syntézu MHC molekúl II. triedy čo vedie k zníženiu syntézy IL-12 a zvýšeniu produkcie IL-10 (13). Tieto zmeny majú za následok nasmerovanie T-bunkovej imunitnej odpovede smerom k hyporesponzivite a k tvorbe regulačných T-lymfocytov, čo podľa viacerých autorov vysvetľuje niektoré z imunosupresívnych účinkov vitamínu D. (14) Vitamín D neovplyvňuje T-lymfocyty iba nepriamo prostredníctvom dendritických buniek ale má priamy vplyv na T-lymfocyty a je možné, že aj na B-lymfocyty. Aktivované T- aj B-lymfocyty exprimujú na svojom povrchu receptor pre vitamín D (VDR) aj 1- $\alpha$ -hydroxylázu, takisto v nich dochádza ku konverzii 25(OH)D na 1,25(OH)D<sub>3</sub>. (15) Efekt 1,25(OH)D<sub>3</sub> na adaptívny imunitný systém je komplexný a vedie najmä k produkcii IL-10 regulačnými T-lymfocytmi a tým zrejme potencuje imunosupresívnu reakciu organizmu (IL-10 je hlavný „protizápalový“ cytokín, ktorý inhibuje Th1 aj Th2 imunitnú odpoveď) (16). Nízke sérové koncentrácie 25(OH)D sú napríklad asociované s TLR – mediovanou prehnanou autoimunitnou reakciou a ťažším priebehom ochorenia u pacientov so systémovým lupus erythematosus (17). Aktívna forma vitamínu D vedie pri odpovedi na infekciu *S aureus* ku zníženej syntéze s TLR2 asociovaných prozápalových cytokínov (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ) a zvýšeniu syntézy protizápalového cytokínu IL-10 (18). Deficit vitamínu D je asociovaný s up-reguláciou TLR2 a TLR4 čo je spojené s patologickým pro-inflamačným stavom pri infekcii *Aspergillus fumigatus* alebo infekcii Herpes simplex (19, 20). Imunosupresívny efekt vitamínu D je pravdepodobne veľmi dôležitý aj v prevencii rozvoja cytokínovej búrky pri ťažkých pľúcnych infekciách vírusovej etiológie. Cytokínová búrka je výsledkom dysregulovanej, prehnanej imunitnej odpovede organizmu na infekčný agens s nadproduk-