

# Polimorfizm genetyczny związany z metabolizmem witaminy D a ryzyko rozwoju chorób alergicznych

Dr n. med.  
**Aleksandra  
Szczepankiewicz**

Pracownia Badań Komórkowych  
i Molekularnych Kliniki  
Pneumonologii, Alergologii  
Dziecięcej i Immunologii  
Klinicznej UM w Poznaniu

Kierownik Pracowni: Dr n. med.  
Aleksandra Szczepankiewicz

Kierownik Kliniki:  
Prof. dr hab. n. med.  
Anna Bręborowicz

T E R A P I A

## Genetic polymorphism associated with vitamin D metabolism and the risk of allergic diseases

### S U M M A R Y

The proper amount of vitamin D in the body plays an important role in the regulation of many metabolic pathways including bone tissue and immune system. Numerous studies indicated that too high or too low vitamin D level contributes to various autoimmune and inflammatory diseases including allergies. In vitro studies confirmed the involvement of vitamin D in the inflammatory response including T cells proliferation, cytokine secretion and maturation of dendritic cells. The results obtained in epidemiological studies pointed out the impact of early vitamin D supplementation on the risk of allergy development later in life influenced by genetic makeup. In the present paper we described the role of vitamin D supplementation and genetic polymorphism within genes involved in vitamin D metabolism on allergy and asthma development.

**Właściwa ilość witaminy D w organizmie odgrywa istotną rolę w prawidłowym funkcjonowaniu wielu szlaków metabolicznych, zwłaszcza tkanki kostnej oraz układu odporności. Przeprowadzono szereg badań wskazujących, że niewłaściwe stężenie witaminy D jest związane z występowaniem wielu chorób autoimmunologicznych i zapalnych, w tym również chorób alergicznych. Badania in vitro potwierdziły rolę witaminy D w kształtowaniu odpowiedzi zapalnej m.in. proliferacji limfocytów T, wydzielaniu cytokin stanu zapalnego oraz dojrzewaniu komórek dendrytycznych. Wyniki badań epidemiologicznych wskazują na istotną rolę wczesnej suplementacji witaminą D na ryzyko rozwoju alergii w zależności od uwarunkowań genetycznych. W niniejszej pracy opisano wpływ suplementacji witaminą D oraz rolę czynników genetycznych, związanych z metabolizmem witaminy D w rozwoju alergii i astmy.**

Szczepankiewicz A.: Polimorfizm genetyczny związany z metabolizmem witaminy D a ryzyko rozwoju chorób alergicznych.  
Alergia, 2012, 3: 29-30

## Wprowadzenie

Witamina D odgrywa istotną rolę w regulacji stanu zapalnego leżącego u podłoża chorób alergicznych [1].

**Niedobór witaminy D stwierdza się przy stężeniu 25-hydroksy-witaminy D (25(OH)D) poniżej 10 ng/mL, co prowadzi do rozwoju chorób kości spowodowanych niedoborem witaminy D (np. krzywicy). Coraz więcej uwagi w badaniach poświęca się również stężeniu 25(OH)D w przedziale między 21 a 29 ng/mL, określanym jako niedostateczne, co może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem wielu chorób przebiegających z zaburzeniem funkcji układu odpornościowego takich jak: cukrzyca typu 1 [2], stwardnienie rozsiane [3], choroby układu krążenia lub nowotworowe [4].**

Metabolizm witaminy D rozpoczyna się w skórze od witaminy D<sub>3</sub> (cholekalcyferol) oraz poprzez absorpcję w jelicie jako witamina D<sub>2</sub> (ergokalcyferol) lub witamina D<sub>3</sub>. Oba związki są metabolizowane w wątrobie do 25-hydroksy-witaminy D (25(OH)D), będącej prohormonem witaminy D i stosowanym do określenia stężenia witaminy D w praktyce klinicznej z uwagi na jego dużą stabilność w surowicy krwi (do 3 tygodni) i bezpośrednią korelację z faktycznym zapasem witaminy D w organizmie [5, 6]. Następnie, 25(OH)D ulega przekształceniu w nerkach do 1,25-dihydroksy-witaminy D (1,25(OH)D) zwanej kalcytriolem, który odgrywa kluczową rolę w tkance kostnej i poza nią [4].

## Witamina D a choroby alergiczne

W przypadku chorób alergicznych i astmy, zaobserwowano rozbieżne wyniki sugerujące, że na zwiększone ryzyko zachorowania wpływa zarówno wysokie jak i niskie stężenie (25(OH)D [1, 7, 8]. W badaniach in vitro wykazano, że aktywny metabolit witaminy D, kalcytriol, może blokować dojrzewanie komórek dendrytycznych i w następstwie prowadzić do przewagi limfocytów Th1 poprzez blokowanie szlaku sygnałowego IL-12, kluczowego mechanizmu w rozwoju alergii [8-11]. Wyniki tych badań zostały również potwierdzone in vivo na modelu zwierzęcym, wykazując, że podawanie myszom 1,25-hydroksy-witaminy D powodowało zmniejszone wydzielanie IL-4 z limfocytów Th2 [12]. Ponadto, wyniki badań epidemiologicznych wskazują na wpływ wczesnej suplementacji witaminą D na ryzyko rozwoju alergii w zależności od uwarunkowań genetycznych [10]. W dotychczasowych badaniach wykazano wpływ czynników genetycznych, związanych z metabolizmem witaminy D na ryzyko rozwoju alergii i astmy.

## Astma

**Większa zachorowalność na astmę oraz częstsze występowanie objawów astmy wiąże się z niskim stężeniem witaminy D u pacjentów jak również u dzieci, których matki przyjmowały za małą dawkę witaminy D w czasie ciąży [13-20].**

Wykazano również, że u chorych na astmę stężenie witaminy D jest istotnie niższe w porównaniu z kontrolą [21]. Badania polimorfizmów pojedynczego nukleotydu tzw. SNP (ang. single-nucleotide polymorphism) genów związanych z metabolizmem witaminy D wykazały związek 3 z nich (VDR, CYP24A1, CYP2R1) z astmą w populacji kaukaskiej [10, 22, 23]. W badaniu populacji kanadyjskiej opisano asocjację astmy z polimorfizmem Apal (rs7975232) w genie VDR, w którym allel C tego polimorfizmu występował istotnie częściej u osób chorych na astmę w porównaniu z grupą kontrolną [22]. Co interesujące, ten sam allel w badaniu prospektywnym CAMP wykazał rolę protekcyjną pod względem astmy. Związek polimorfizmu Apal genu VDR zaobserwowano również w populacji chińskiej [24]. Ponadto, związek polimorfizmu rs1540339 genu VDR z astmą został

potwierdzony w badaniu populacji niemiecko-austriackiej MAGIC (Multicenter Asthma Genetic in Childhood) [25]. W badaniu dużej populacji niemieckiej opisano związek polimorfizmów w genach IL-10, GC, IL12B, IL4R, CYP2R1 i CYP24A1 z astmą i korelację ze stężeniem IgE [10]. Związek polimorfizmów genów IL-10 i CYP24A1 z astmą został potwierdzony również w badaniu Bosse i wsp. [26], a wyniki najnowszego badania Daley i wsp. [27] przeprowadzonego z udziałem kanadyjskich rodzin potwierdziły związek polimorfizmów genu VDR i IL-10 z astmą i atopią. Ponadto, w badaniu Pillai i wsp. [28] potwierdzono związek polimorfizmu rs10766197 genu CYP2R1 z astmą również w populacji afroamerykańskiej AsthMAP (Asthma Severity Modifying Polymorphisms), natomiast w badaniu populacji chińskiej Li i wsp. [20] zaobserwowali związek polimorfizmu genu GC, kodującego białko wiążące witaminę D (VDBP) z astmą.

## Alergiczny nieżyt nosa

**Opisano również wpływ niedostatecznej suplementacji witaminą D na ryzyko rozwoju alergicznego nieżytu nosa (ANN) [29, 30] oraz u dzieci, których matki w ciąży przyjmowały niedostateczną ilość witaminy D [16], co potwierdziły wyniki badania Hollams i wsp. [31] wskazując, że niższe stężenie witaminy D u chłopców w wieku 6 lat zwiększa ryzyko atopii i astmy w wieku lat 14.**

Natomiast w badaniu kohortowym populacji fińskiej osób urodzonych w 1966 wykazano, że zachorowalność na alergiczny nieżyt nosa w wieku 31 lat była większa u osób, które przyjmowały witaminę regularnie w ciągu pierwszego roku życia w porównaniu z osobami bez suplementacji [29].

## Choroby alergiczne skóry

Badania nad udziałem witaminy D w rozwoju atopowego zapalenia skóry (AZS) dały niejednoznaczne wyniki. W jednym z pierwszych badań nie wykazano związku między spożyciem witaminy D w czasie ciąży a ryzykiem AZS u potomstwa [15]. W badaniu prospektywnym Gale i wsp. [32] zaobserwowano, że zwiększone stężenie 25(OH)D w surowicy krwi kobiet ciężarnych było związane z ryzykiem AZS u potomstwa w wieku 9 miesięcy. Podobne wyniki uzyskali Back i wsp. [33] obserwując związek między nadmiernym spożyciem witaminy D w niemowlęctwie a zwiększonym ryzykiem AZS w wieku 6 lat. Wykazano również odwrotną korelację między stężeniem witaminy D a ciężkością AZS [34]. Odmiennie wyniki uzyskali Oren i wsp. [35], którzy wykazali, że to niedobór witaminy D prowadzi do częstszego występowania AZS.

## Alergia pokarmowa

W badaniu dotyczącym alergii pokarmowej u 649 dzieci [36] wykazano, że niedobór witaminy D zwiększa ryzyko rozwoju alergii pokarmowej jedynie u dzieci z określonym genotypem, co potwierdza istotny wpływ oddziaływań genetyczno-środowiskowych na rozwój tej choroby. W badaniu przeprowadzonym w dużej populacji brytyjskiej (9377 osób) wykazano nieliniową zależność między stężeniem 25(OH)D a stężeniem całkowitego IgE związaną między innymi z polimorfizmem genu CYP27B1, kodującego enzym aktywujący witaminę D [7].

W najnowszym badaniu Vimalaswaran i wsp. [37] podjęto próbę replikacji wyników badań uzyskanych u dzieci z alergią pokarmową w populacji osób dorosłych zakładając wspólne podłoże immunologiczne dla alergii pokarmowej i stężenia IgE niezależnie od różnic etiologicznych [8]. W związku z tym przebadano 27 potencjalnie funkcjonalnych polimorfizmów w obrębie 12 genów związanych ze stężeniem IgE oraz stężeniem 25(OH)D. Zaobserwowano wyższe stężenia IgE u pacjentów z niskim stężeniem

25(OH)D. Analiza genetyczna wykazała związek 4 polimorfizmów (rs2427837 genu FCER1A, rs20541 genu IL13, rs848 genu IL13, rs2248359 genu CYP24A1) ze stężeniem całkowitego IgE. Ponadto wykazano, że niedobór witaminy D był związany z wyższym stężeniem całkowitego IgE tylko u osób posiadających allel T genu MS4A2 oraz allel C genu IL4, co potwierdziło wyniki uzyskane w populacji dziecięcej [36].

[Zamknij](#)[Drukuj](#)