

Received: 2013.09.02  
Accepted: 2014.06.18  
Published: 2014.09.12

## Witamina D w chorobach alergicznych

### Vitamin D in allergic disorders

Joanna Pawlak<sup>1</sup>, Anna Doboszyńska<sup>2</sup>

<sup>1</sup>II Oddział Pulmonologii z Pododdziałem Alergologii Oddziałowej Samodzielnego Zespołu Gruzlicy i Chorób Płuc w Olsztynie

<sup>2</sup>Klinika Pulmonologii – Oddział Pulmonologiczny Samodzielnego Zespołu Gruzlicy i Chorób Płuc w Olsztynie

#### Streszczenie

Witamina D jest czynnikiem pełniącym istotną rolę w regulacji gospodarki wapniowo-fosforanowej. Oprócz wpływu na metabolizm kości, wykazuje działanie immunomodulujące i przeciwzapalne. Dominuje pogląd, że czynnik ten hamuje reakcje immunologiczne z udziałem limfocytów Th1 i Th17. Wpływ witaminy D na limfocyty Th2 nie jest jednoznaczny. Głównym działaniem witaminy D jest prawdopodobnie aktywacja limfocytów Treg.

Zaobserwowano korzystny wpływ witaminy D w chorobach związanych z nadmierną aktywacją limfocytów Th1, takich jak stwardnienie rozsiane, reumatoidalne zapalenie stawów, nieswoiste choroby zapalne jelit, cukrzyca typu 1 czy łuszczyca.

Udział witaminy D w chorobach alergicznych, w których mają znaczenie reakcje zależne od zwiększonej aktywacji limfocytów Th2, jest kontrowersyjny. Ze względu na szeroki zakres działania witaminy D wydaje się, że pogląd ten może być uproszczony. W dotychczas przeprowadzonych badaniach obserwowano korzystny wpływ tego czynnika na przebieg chorób alergicznych. Wciąż jednak niewyjaśniona jest rola witaminy D w ich patogenecie.

W oparciu o wyniki dotychczas przeprowadzonych badań i poznane mechanizmy oddziaływania witaminy D na poszczególne ognia układu immunologicznego, przedstawiono wpływ witaminy D na przebieg wybranych chorób alergicznych, takich jak astma alergiczna, atopowe zapalenie skóry i alergiczny nieżyt nosa, z uwzględnieniem możliwości wspomagania przez ten czynnik swoistej alergenowo immunoterapii.

#### Słowa kluczowe:

witamina D3 • astma • atopowe zapalenie skóry • alergiczny nieżyt nosa • immunoterapia

#### Summary

Vitamin D is a factor that plays a significant role in calcium-phosphate balance. It has an effect on bone metabolism and also has modulator and anti-inflammatory activity. It is claimed that vitamin D inhibits immunological reactions with Th1 and Th17 lymphocytes. The influence of vitamin D on Th2 lymphocytes is not clear. The main effect of vitamin D is probably the activation of Treg lymphocytes.

It was observed that vitamin D had a beneficial influence on diseases connected with excessive activation of Th1 lymphocytes, such as multiple sclerosis, rheumatoid arthritis, non-specific enteritis, diabetes type 1 or psoriasis.

The role of vitamin D in allergic diseases, in which increased activation of Th2-dependent reactions are of great importance, is controversial. However, due to a wide range of vitamin D activity, this view seems to be simplified. A beneficial effect on the course of allergic diseases was observed in up-to-date studies although the role of vitamin D in their pathogenesis has not been explained yet. On the basis of recent studies and well-known mechanisms of vita-

|                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Key words:</b>     | min D activity on particular elements of the immunological system, the influence of vitamin D on the course of chosen allergic diseases, such as allergic asthma, atopic dermatitis and allergic rhinitis was presented considering the possibility of contribution of allergen-specific immunotherapy. |
| <b>Key words:</b>     | vitamin D3 • asthma • atopic dermatitis • allergic rhinitis • immunotherapy                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Full-text PDF:</b> | <a href="http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1120992">http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1120992</a>                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Word count:</b>    | 8859                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Tables:</b>        | –                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Figures:</b>       | 2                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>References:</b>    | 119                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

**Adres autorki:** dr n. med. Joanna Pawlak, II Oddział Pulmonologii z Pododdziałem Alergologii Oddechowej Samodzielnego Zespołu Gruźlicy i Chorób Płuc, ul. Srebrna 8/41, 10-698 Olsztyn; e-mail: dr.joanna.pawlak@gmail.com

**Wykaz skrótów:** **AHR** – nadreaktywność dróg oddechowych (oskrzeli) (airway hyperreactivity); **APC** – komórki prezentujące antygen (antigen presenting cells); **BAL** – płukanie oskrzelowo-pęcherzykowe (bronchoalveolar lavage); **Chemokiny(CC,CXC)** – pełnią rolę miejscowych chemoatraktantów i czynników pobudzających komórki; **CRP** – białko C-reaktywne (C-reactive protein); **CTLA4** – białko receptorowe na powierzchni limfocytów T, którego pobudzenie hamuje aktywność tych komórek (cytotoxic T-lymphocyte antigen 4); **DC** – komórki dendrytyczne (dendritic cells); **FEV<sub>1</sub>** – natężona objętość wydechu pierwszosekundowa (forced expiratory volume in 1 second); **Foxp3** – białko regulatorowe regulujące rozwój i funkcjonowanie limfocytów regulatorowych (forkhead box P3); **GKS** – glikokortykosteroidy; **GM-CSF** – czynnik stymulujący wzrost kolonii granulocytarno-makrofagowych (granulocyte- macrophage colony-stimulating factor); **IFN** – interferon (interferone); **IL** – interleukina; **IP-10 (CXCL10)** – białko indukowane przez interferon; jest chemokiną dla aktywowanych limfocytów T i makrofagów (interferon-inducible protein 10, chemokina 10); **Komórka NK** – naturalni zabójcy, grupa komórek układu odpornościowego odpowiedzialna za zjawisko naturalnej cytotoxyczności (Natural Killer); **LPS** – lipopolisacharyd bakteryjny; **MCP-1** – białko chemotaktyczne monocytów (monocyte chemotactic protein-1); **MDC** – chemokina pochodząca z makrofagów (macrophage-derived chemokine); **MHC** – główny układ zgodności tkankowej (major histocompatibility complex); **MIP-1** – makrofagalna proteina zapalna (macrophage inflammatory protein); **Myszy OVA** – myszy uczulone stosowaniem owoalbuminy; **NF-κB** – jądrowy czynnik transkrypcyjny (nuclear factor kappa B); **OVA** – owoalbumina, jeden z głównych alergenów białka jaja kurzego (ovalbumin); **RANTES** – chemokina β; czynnik regulowany przez aktywację; ekspresja i wydzielanie przez prawidłowe limfocyty T (regulated upon activation normal T-cell expressed and secreted); **RXR** – receptor retinoidowy X (retinoid receptor X); **TLR** – receptory rozpoznające wzorce związane z patogenami (bakterie, wirusy) (toll-like receptors); **TNF-α** – czynnik martwicy nowotworu, odpowiada za zwiększenie ekspresji naczyń i komórek zapalnych (tumour necrosis factor alpha); **TSLP** – limfopoetyna zrębu grasicy (thymic stromal lymphopoietin); **SDF-1** – czynnik pochodzący ze zrębu 1 (stromal cell-derived factor-1); **VDBP** – białko wiążące i transportujące witaminę D (vitamin D binding protein); **VDR** – receptor dla witaminy D (vitamin D receptor); **VDRE** – swoiste sekwencje DNA obecne w obrębie regionu promotorowego poszczególnych genów, do których przyłącza się VDR (VDR responsive element).

**\*Przelicznik dawek i stężeń witaminy D3**

1IU = 0,025 µg = 25 ng = 65 pmol = 0,065 nM

1 µg = 0,001 mg = 40 IU; nmol/L: 2,5 = ng/mL

## WSTĘP

Witamina D, oprócz wpływu na homeostazę wapniowo-fosforanową i metabolizm kostny, oddziałuje również na wzrost, różnicowanie się i funkcję wielu rodzajów komórek. Obecnie szczególną uwagę zwraca się na działanie przeciwzapalne i immunomodulujące witaminy D [29].

Witamina D uczestniczy w regulacji zarówno pierwotnej, jak i wtórnej odpowiedzi immunologicznej. Wykazuje jej wpływ na komórki układu immunologicznego, np. komórki dendrytyczne, makrofagi, limfocyty T i B, komórki NK, mastocyty, eozynofile i neutrofile. Witamina D reguluje również wytwarzanie cytokin, chemokin i ekspresję czynników transkrypcyjnych [10,29]. Zaobserwowano jej korzystny wpływ na przebieg niektórych chorób o podłożu autoimmunologicznym, takich jak stwardnienie rozsiane, cukrzyca typu 1, nieswoiste zapalenie jelit, toczeń rumieniowaty układowy czy reumatoidalne zapalenie stawów. W patogenezie tych chorób pobudzenie układu immunologicznego w odpowiedzi na autoantygeny jest związane z nadmierną aktywacją limfocytów Th1 [43].

W ostatnich latach podjęto próby oceny udziału witaminy D w patofizjologii chorób alergicznych, takich jak astma alergiczna (atopowa), atopowe zapalenie skóry czy alergiczny nieżyt nosa, w których istotne znaczenie ma aktywacja limfocytów Th2 oraz pobudzenie komórek, takich jak mastocyty i eozynofile. Zainteresowanie wzbudziła również możliwość ewentualnego zastosowania witaminy D w terapii tych chorób, z uwzględnieniem wspomagania swoistej alergenoimmunoterapii.

Witamina D w organizmie jest wytwarzana w skórze, pod wpływem ekspozycji na światło słoneczne. Ponadto jej źródłem są niektóre rodzaje pokarmu oraz suplementy diety zawierające cholekalcyferol (witamina D3) lub ergokalcyferol (witamina D2).

Obecny w komórkach naskórka 7-dehydrocholesterol pod wpływem promieniowania słonecznego (UVB o długości fali 290-215 nm) jest przekształcany do prewitaminy D3, która jest uwalniana do krwi. Ekspozycja na promieniowanie UVB odgrywa istotną rolę w wytwarzaniu witaminy D i w 90% pozwala na zabezpieczenie jej w organizmie. Pozostałe 10% zasobu witaminy D jest dostarczane z pokarmem [29,59].

Zamieszkiwanie na obszarach o niskim stopniu nasłonecznienia, długotrwałe przebywanie w pomieszczeniach zamkniętych, ciemna pigmentacja skóry, obyczaje kulturowe związane z zasłanianiem odzieżą całego ciała, stosowanie filtrów przeciwsłonecznych przyczyniają się do zmniejszenia wytwarzania witaminy D w skórze. Otyłość i związana z tym stanem sekwestracja witaminy D w tkance tłuszczowej może również należeć do czynników przyczyniających się do niedoboru witaminy D [53].

## METABOLIZM

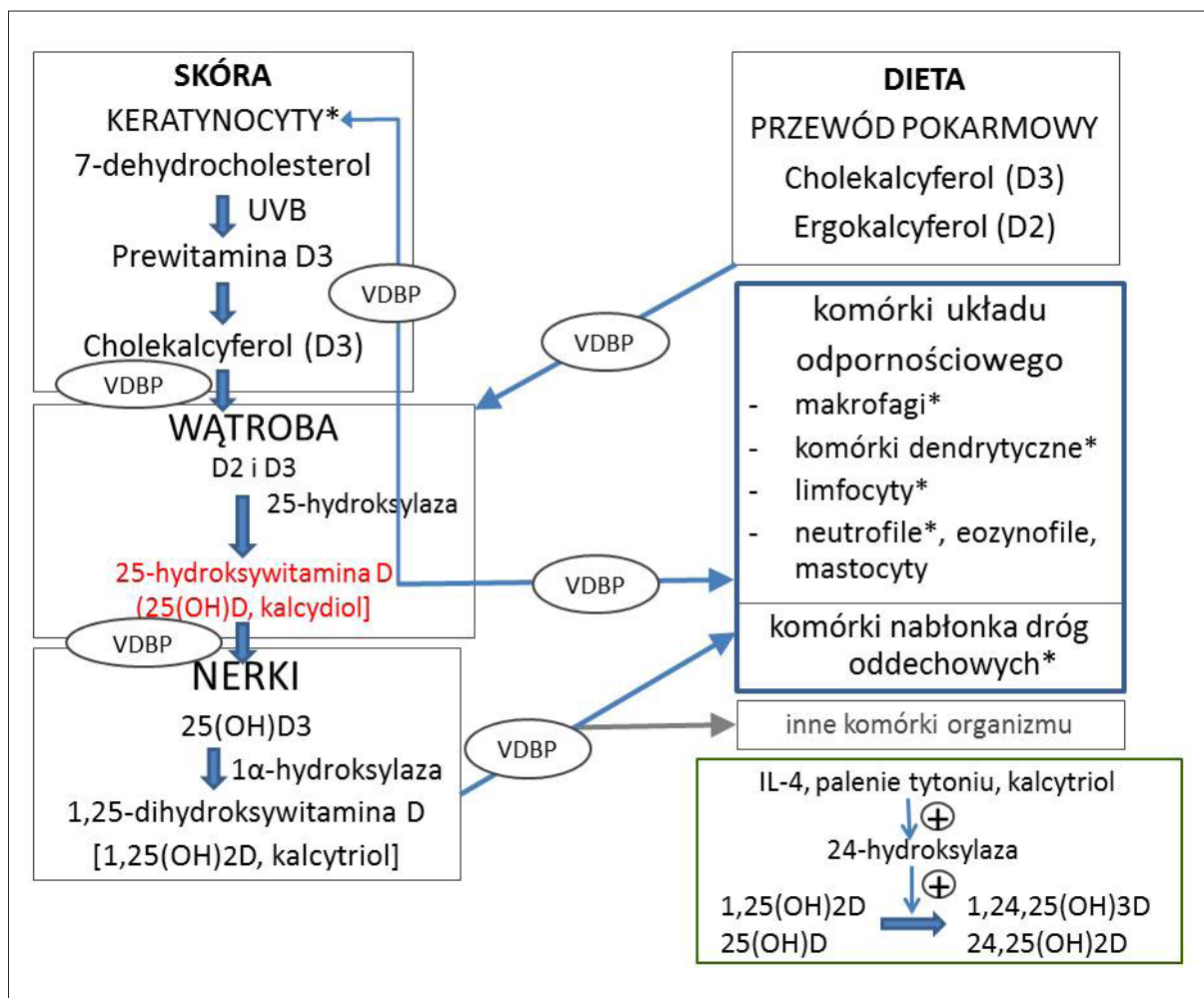
Krążąca we krwi witamina D, pochodząca zarówno ze skóry jak i dostarczana z pokarmem, jest wychwytywana przez komórki wątroby i przekształcana enzymatycznie do 25-hydroksywitaminy D3 [25(OH)D3, kalcydiol]. Enzymem katalizującym tę reakcję jest 25-hydroksylaza. Kalcydiol nie wykazuje aktywności biologicznej, ale wielkość jego stężenia odzwierciedla zasoby witaminy D w organizmie.

Innym narządem, w którym dochodzi do dalszej przemiany witaminy D są nerki, gdzie w wyniku hydroksylacji, z udziałem 1 $\alpha$ -hydroksylazy, powstaje aktywna hormonalnie witamina D [1,25(OH)<sub>2</sub>D3; 1,25-hydroksywitamina D3; kalcytriol]. Komórki cewek proksymalnych nerek są głównym, ale nie jedynym źródłem 1,25(OH)<sub>2</sub>D3 w organizmie. W wielu innych komórkach, takich jak makrofagi, komórki dendrytyczne, neutrofile, komórki nabłonka układu oddechowego i przewodu pokarmowego, keratynocyty czy komórki śródbłonna, następuje przekształcanie 25(OH)D3 do 1,25(OH)<sub>2</sub>D3 wskutek miejscowej aktywności 1 $\alpha$ -hydroksylazy. Czynniki uczestniczące w regulacji gospodarki wapniowo-fosforanowej nie mają wpływu na aktywność tego enzymu w wymienionych komórkach [45,50,59].

Enzymem uczestniczącym w degradacji kalcytriolu w tkankach jest 24-hydroksylaza. Sam kalcytriol, jak również IL-4, będąca cytokiną wytwarzaną przez limfocyty Th2 [59,64] oraz palenie tytoniu [74] zwiększają aktywność tego enzymu, co skutkuje wytwarzaniem mniej aktywnego metabolitu witaminy D (1,24,25 – trihydroksywitaminy D) [64] (ryc. 1).

Witamina D2 ulega podobnym przemianom w organizmie, ale obecnie nie wiadomo czy jej aktywność biologiczna jest taka sama jak witaminy D3, gdyż mogą występować różnice w metabolizmie obu postaci witaminy D [50].

Witamina D3 jest transportowana do komórek docelowych głównie w postaci związanej z białkiem nośnikowym (vitamin D binding protein, VDBP) i w mniejszym stopniu w kompleksie utworzonym z albuminą. VDBP jest ponadto czynnikiem immunomodulującym i regulującym proces zapalny. Białko to nasila chemotaksję monocytów i neutrofilów oraz pobudza makrofagi. Polimorfizmy genu tego białka mogą wpływać na stężenia kalcydiolu i kalcytriolu w surowicy krwi. Z występowaniem określonych wariantów genu kodującego VDBP może być także związana zmienność odpowiedzi organizmu na suplementację witaminy D. W mysim modelu astmy doświadczalnej VDBP wykrywano również w popłuczynach oskrzelowo-pęcherzykowych (bronchoalveolar lavage, BAL). Dotychczas nie przeprowadzono jednak badań porównawczych z uwzględnieniem osób zdrowych i chorujących na astmę [23].



Ryc. 1 Metabolizm witaminy D. Miejscowa aktywność 1α-hydroksylazy w komórkach układu immunologicznego i w komórkach nabłonka umożliwia przemianę kalcydiolu do kalcytriolu; 24-hydroksylaza jest enzymem degradującym zarówno kalcytriol, jak i kalcydiol [64]; \* – komórki z wewnętrzną aktywnością 1α-hydroksylazy, VDBP – białko wiążące witaminę D, zapewniające transport witaminy D z krwią do komórek docelowych

## MECHANIZM DZIAŁANIA

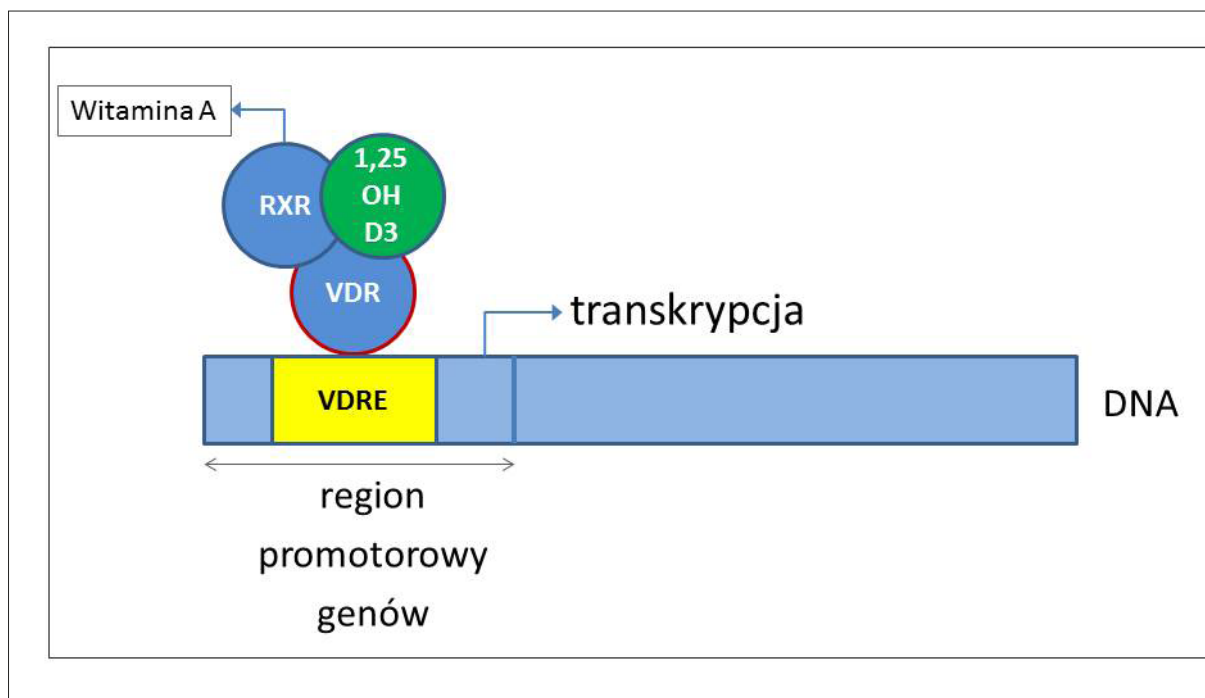
W komórkach witamina D3 przyłącza się do swojego jądrowego receptora (vitamin D receptor, VDR), który następnie tworzy heterodimer z receptorem retinoidowym X (RXR). Ostatecznie kompleks VDR-RXR-1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, za pośrednictwem VDR, łączy się z określonymi sekwencjami DNA (vitamin D response element; VDRE), obecnymi w obrębie regionów promotorowych wielu genów. W ten sposób witamina D3 może regulować proces transkrypcji i wpływać na syntezę białek, które następnie uczestniczą w regulacji różnych procesów zachodzących w organizmie [29] (ryc. 2). Wydaje się, że działanie związane z sygnalizacją za pośrednictwem receptora VDR zależy od odpowiedniego stężenia 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> w komórce [59].

Pobudzenie receptora VDR w makrofagach, limfocytach, komórkach nabłonka czy w keratynocytach może wpływać hamująco na aktywację jądrowego czynnika transkrypcyjnego (nuclear factor kappa B, NF-κB).

W następstwie aktywacji receptora VDR zwiększa się ekspresja inhibitora tego czynnika (IκBa), co przyczynia się do ograniczenia stanu zapalnego w tkankach [29,37].

Za pośrednictwem receptora VDR witamina D3 wzmacnia również mechanizmy obronne organizmu przed drobnoustrojami. W wyniku pobudzenia receptorów TLR 1/2 przez mikroorganizmy dochodzi do zwiększenia ekspresji receptorów VDR oraz 1α-hydroksylazy w makrofagach, neutrofilach, komórkach nabłonka i w keratynocytach. Dzięki temu kalcytriol, wytwarzany miejscowo w odpowiedniej ilości, nasila wytwarzanie katelicyny, będącej czynnikiem wykazującym aktywność przeciwdrobnoustrojową [59].

Wskazuje to, że zwiększona podatność zachorowania na astmę może być związana raczej z regulacją ekspresji receptora VDR [17]. U myszy pozbawionych receptora VDR, u których próbowano wywołać astmę, mimo wysokiego



Ryc. 2 Mechanizm działania witaminy D w jądrze komórkowym [42]; RXR – receptor retinoidowy X, VDR – receptor dla witaminy D, 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> – 1,25-dihydroksycholekalcyferol, VDRE – sekwencje DNA obecne w obrębie regionu promotorowego poszczególnych genów, do których przyłącza się VDR

stężenia IgE oraz podwyższonego stężenia cytokin o profilu Th2, nie stwierdzono zapalenia oskrzeli, eozynofilii czy nadreaktywności oskrzeli [113].

Wykazano występowanie polimorfizmów genu receptora VDR. Niektóre z nich mogą być związane z predyspozycją do zachorowania na astmę [15,90]. W świetle dotychczas przeprowadzonych obserwacji, ze względu na rozbieżność wyników badań [15,91], ustalenie znaczenia wariantów genetycznych receptora VDR na rozwój i przebieg astmy wymaga dalszej oceny z uwzględnieniem poszczególnych grup etnicznych [94]. Brehm i wsp. wskazują, że żaden z polimorfizmów nie był związany ze zmianą w sekwencji aminokwasów [17].

Inne badania wskazują na polimorfizm funkcjonalny (Fok1, rs 2228570) w genie receptora VDR i jego wpływ na aktywność czynników transkrypcyjnych (NF-κB, NFAT) [109]. Uwzględnia się również polimorfizm innych genów, kodujących białka uczestniczące w szlaku przemian witaminy D. Niewykluczone, że z występowaniem atopii i astmy jest związany polimorfizm genów 25-hydroksylazy, 1α-hydroksylazy, 24-hydroksylazy, VDBP, białek regulatorowych czy białek koregulatorowych. Może to mieć wpływ na ekspresję genów zawierających w regionie promotorowym sekwencję VDRE (IL-10, IL-8, CD28, CD86, IL-1RL1 [15]. Określenie znaczenia tych polimorfizmów genetycznych wymaga dalszych badań.

Witamina D3 za pośrednictwem receptora VDR wpływa również na proliferację, różnicowanie oraz funkcję komórek układu immunologicznego [43].

## WPLYW NA UKŁAD IMMUNOLOGICZNY

### Makrofagi

Makrofagi, będące komórkami prezentującymi antygen oraz zaangażowanymi w mechanizmy pierwotnej odpowiedzi immunologicznej, wykazują zdolność do wytwarzania kalcytriolu, który wpływa zarówno intakrynnie jak i parakrynnie. Do zwiększonej syntezy 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> w tych komórkach dochodzi pod wpływem IFN-γ oraz w wyniku aktywacji receptorów TLR [62,92].

1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> stymuluje różnicowanie się monocytów do bardziej dojrzałych komórek – makrofagów. Kalcytriol ponadto zmniejsza ekspresję cytokin prozapalnych (IL-1, IL-6, IL-23, TNF, GM-CSF), a nasila wytwarzanie czynników o właściwościach immunosupresyjnych, takich jak IL-10 i prostaglandyna E2. 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> zwiększa również ekspresję antygenów powierzchniowych na makrofagach oraz wzmaga wytwarzanie enzymów lizosomalnych w tych komórkach. Witamina D3 nasila także procesy chemotaksji i fagocytozy, pobudza wytwarzanie defenzyn i katelicydyn oraz zwiększa aktywność indukowanej syntazy tlenu azotu (iNOS). W ten sposób wzmacnia mechanizmy obronne organizmu przed drobnoustrojami [29].

Witamina D wpływa ponadto na ekspresję receptorów TLR i cząsteczek MHC na makrofagach.

W warunkach *in vitro* dodanie 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> w stężeniu 100 nM spowodowało zmniejszenie ekspresji receptorów TLR-2,-4,-9 na monocytach. Zaobserwowano ponadto obni-

zenie, indukowanego pobudzeniem receptorów TLR-9, wytwarzania prozapalnej IL-6 [30]. Kalcetriol zmniejszał także ekspresję cząsteczek MHC klasy II na makrofagach, osłabiając ich zdolność do prezentacji antygenów [43].

### Komórki dendrytyczne

Witamina D3 oddziałuje również na komórki dendrytyczne (DC). Hamuje ich różnicowanie i dojrzewanie. Kalcetriol osłabia ich zdolność do immunostymulacji. Pod wpływem kalcetriolu dochodzi do osłabienia ekspresji cząsteczek powierzchniowych (MHC klasy II, CD40, CD80, CD86, CD1a) niezbędnych do prezentacji antygenów. Hamowana jest także synteza cytokin prozapalnych, takich jak IL-6, -12, -23, z jednoczesnym nasileniem syntezy czynników o właściwościach przeciwzapalnych (IL-10, PGE<sub>2</sub>, chemokina CCL22) [40,64]. W mechanizmie tym istotną rolę przypisuje się zwiększeniu aktywności 2,3-dioksygenazy indolaminy (IDO) w komórkach dendrytycznych [40]. Generowane są tzw. tolerogenne DC, co zwiększa aktywność limfocytów regulatorowych (Treg) o właściwościach immunosupresyjnych [29] oraz hamuje aktywność limfocytów Th1 i Th17 [43]. Zaobserwowano, że witamina D3 pobudza wykształcanie się tolerogennych właściwości tzw. szpikowych DC. W obecności 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, komórki te wytwarzały mniej IL-12 w odpowiedzi na LPS i słabiej reagowały na chemokiny regulujące ich migrację do węzłów chłonnych [59]. Nie stwierdzono natomiast wpływu kalcetriolu na tzw. plazmocytoide DC, które są nazywane naturalnie występującymi regulatorowymi (supresyjnymi) komórkami dendrytycznymi [81].

### Limfocyty

Na limfocyty B witamina D3 wpływa, w zależności od tego czy komórka jest pobudzona czy pozostaje w spoczynku. Wykazano, że 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> hamuje proliferację pobudzonych limfocytów B, co zmniejsza wytwarzanie immunoglobulin. Nie ma natomiast wpływu na zróżnicowane komórki [29]. Geldmeyer-Hilt i wsp. w badaniach przeprowadzonych w warunkach *in vitro* zaobserwowali hamujący wpływ kalcetriolu na aktywność czynnika transkrypcyjnego NF-κB w naiwnych limfocytach B, stymulowanych z użyciem IL-4 oraz za pośrednictwem aktywacji cząsteczki CD40, co skutkowało hamowaniem wytwarzania przeciwciał klasy IgE [37]. Hartmann i wsp. w badaniach przeprowadzonych w warunkach *in vitro* i doświadczalnych (myszy OVA) stwierdzili znacznego stopnia zmniejszenie wytwarzania IgE, zarówno pod wpływem kalcetriolu, jak i po zastosowaniu agonisty receptora VDR, niewykazującego wpływu na stężenie wapnia w surowicy. Było to skutkiem zaburzenia różnicowania się limfocytów B do komórek plazmatycznych i zahamowania procesu przełączania klas immunoglobulin. U myszy uczulonych owoalbuminą, wskutek aktywacji receptora VDR, dochodziło głównie do zmniejszenia wytwarzania swoistych alergenowo IgE. Obniżenie całkowitego stężenia IgE było natomiast niewielkie [47].

Aktywna postać witaminy D oddziałuje również na limfocyty T, zarówno pomocnicze (Th1, Th2, Th17), jak i regu-

latorowe (Treg). Wskutek aktywacji receptora VDR przez 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> zmienia się profil wytwarzanych cytokin, hamowana jest aktywność efektorowych limfocytów T i pobudzany jest rozwój Treg. Witamina D<sub>3</sub>, zwiększając ekspresję receptora chemokinowego 10 (CCR10) na limfocytach T, którego ligandem jest chemokina CCL27 wytwarzana przez keratynocyty, stymuluje również napływ limfocytów T do skóry [97].

Witamina D<sub>3</sub> może bezpośrednio hamować proliferację i aktywność limfocytów Th1. Ponadto, zmniejszając wytwarzanie IL-12 przez DC, również pośrednio przyczynia się do hamowania rozwoju komórek Th1 [43]. Zmniejsza się ekspresja wytwarzanych przez nie cytokin, takich jak IL-2, IFN-γ, TNF-α, przy jednoczesnym nasileniu syntezy TGF-β1, będącego czynnikiem o wpływie immunosupresyjnym i IL-4, cytokiny promującej odpowiedź immunologiczną z udziałem limfocytów Th2. W ten sposób kalcetriol przyczynia się do ograniczenia uszkodzenia tkanek z udziałem limfocytów Th1 [29]. Obserwacje Lemire'a i wsp. wskazują, że kalcetriol może także hamować wytwarzanie IL-4 przez niezróżnicowane limfocyty T (Th0). Uzyskanie tego w warunkach *in vitro* wymagało jednak zastosowania znacznie wyższych stężeń 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (> 100 nM) w porównaniu do tych, przy których dochodziło do zahamowania syntezy IFN-γ. Nie zaobserwowano natomiast zahamowania syntezy IL-4 przez zróżnicowane limfocyty Th2 [65]. Pichler i wsp. oceniając wpływ kalcetriolu (stężenie 10<sup>-8</sup> M = 10 nM) na limfocyty krwi pępowinowej, zawierającej głównie dziewicze limfocyty T w stadium ich różnicowania się, uwidocznili hamujący wpływ kalcetriolu na wytwarzanie cytokin, zarówno o profilu Th1, jak i Th2. Badacze ci wykazali, że we krwi obwodowej dorosłych występują głównie dojrzałe limfocyty T i oddziaływanie na nie witaminy D<sub>3</sub> może spowodować rozwój limfocytów Th2 [87]. Podobnie Staeva-Vieira i wsp. w warunkach *in vitro* obserwowali hamujący wpływ 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> na wytwarzanie IL-4 podczas różnicowania się naiwnych limfocytów T, zwłaszcza na początku tego etapu [99]. Boonstra i wsp. wykazali natomiast, że kalcetriol może bezpośrednio (tzn. bez udziału komórek kostymulujących) pobudzać rozwój limfocytów Th2. Zależy to od zwiększenia ekspresji czynników transkrypcyjnych *c-maf* i GATA-3, regulujących syntezę cytokin o profilu Th2 [14]. Matheu i wsp. w modelu doświadczalnym (myszy OVA) z zastosowaniem substytucji kalcetriolu w dawce odpowiadającej 400 IU/d u człowieka, zarejestrowali zmniejszenie wytwarzania IL-5 i IFN-γ przy nasilonej syntezie IL-4 oraz IL-13. Być może było to związane z odmiennym wpływem kalcetriolu na poszczególne czynniki transkrypcyjne [73]. W innych badaniach zaobserwowano, że w obecności APC witamina D<sub>3</sub> zmniejszała syntezę IFN-γ, nie zmieniając jednocześnie wytwarzania cytokin o profilu Th2 [14].

Wydaje się, że wpływ witaminy D<sub>3</sub> na limfocyty Th2 może być różny i zależy od stopnia zróżnicowania się tych komórek.

Wpływ witaminy D<sub>3</sub> na aktywność limfocytów Th1 i Th2 może zależeć od jej stężenia. W warunkach *in vitro*, przy stężeniach kalcetriolu 10<sup>-9</sup>-10<sup>-7</sup> M (1 nM-100 nM), obserwowano

no zmniejszenie ekspresji cytokin zarówno o profilu Th1, jak i Th2 (IFN- $\gamma$  i IL-13), przy jednoczesnym nasileniu syntezy IL-10. W środowisku o dużym stężeniu  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , wynoszącym  $10^{-6}\text{M}$  (1000nM) i odpowiadającym wartościom przekraczającym stężenie fizjologiczne, efekt był słabszy. Zarejestrowano ponadto znacznego stopnia obniżenie ekspresji IL-10. U osób chorujących na astmę oporną na GKS, przyjmujących przez 7 dni ( $2 \times 0,25\mu\text{g}$ ) kalcytriol nie zaobserwowano zmiany stężenia cytokin zarówno o profilu Th2 (IL-5, IL-13), jak i Th1 (IFN- $\gamma$ ), choć stężenie IL-10 korzystnie się zwiększyło [106]. Wskazuje się, że w warunkach *in vivo* oddziaływanie kalcytriolu na równowagę immunologiczną Th1/Th2 może być bardziej złożone [29].

Dokładny wpływ witaminy D3 na limfocyty Th17, wytwarzające m.in. IL-17 o działaniu prozapalnym, nie został w pełni poznany. W warunkach doświadczalnych wykazano zmniejszenie ekspresji IL-17 pod wpływem  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  [25]. Wydaje się, że zmniejszając wytwarzanie IL-6 i IL-23, witamina D3 może hamować rozwój tych komórek [43].

Opinie dotyczące wpływu witaminy D3 na rozwój limfocytów regulatorowych (Treg) są różne. Wydaje się, że kalcytriol promuje ich rozwój. Pod wpływem witaminy D3 komórki dendrytyczne indukowały rozwój Treg [84], a przy współdziale glikokortykosteroidów witamina D3 stymulowała wytwarzanie IL-10 przez te limfocyty [10]. Prawdopodobnie sama witamina D nie indukuje wytwarzania IL-10, natomiast w odpowiednim mikrośrodkowisku cytokinowym (TGF- $\beta$ , IL-6, IL-27) może wzmacniać ten korzystny wpływ [11,21].

Wykazano, że witamina D3 może pobudzać rozwój różnych subpopulacji Treg. Zależy to od jej oddziaływania na poszczególne rodzaje komórek dendrytycznych. Komórki Langerhansa wpływały na rozwój Foxp3<sup>+</sup>Treg zależnych od TGF- $\beta$ , natomiast skórne komórki dendrytyczne pobudzały rozwój Foxp3<sup>+</sup>Treg wytwarzających IL-10, w mechanizmie zależnym od IL-10 [107].

Przeważa pogląd, że pod wpływem witaminy D3 dochodzi do przełączenia reakcji immunologicznej z udziałem limfocytów Th1 i Th17 na profil odpowiedzi zdominowanej przez aktywację limfocytów Th2 i Treg [43]. Niektórzy badacze wskazują natomiast na możliwość hamującego wpływu witaminy D3 na odpowiedź zapalną przebiegającą z udziałem limfocytów Th2 [8].

## Mastocyty

Witamina D3 może również oddziaływać na mastocyty. W chorobach alergicznych dochodzi do wzmożonej aktywacji tych komórek. Należą one do głównych komórek efektorowych odpowiedzi immunologicznej zależnej od aktywacji limfocytów Th2 [8].

W warunkach *in vitro* wykazano hamujący, zależny od zwiększonej ekspresji i aktywacji receptora VDR, wpływ kalcytriolu (100 nM,  $10^{-6}\text{M}$ ) na proces różnicowania się mastocytów z ich komórek prekursorowych [8,103].

W badaniach nad zróżnicowanymi i dojrzałymi komórkami tłuszczowymi obserwowano natomiast różny wpływ witaminy D3 na ich funkcję. Oddziaływanie witaminy D3 (stężenie kalcytriolu 10-100 nM) na dojrzałe mastocyty spowodowało wzmożoną aktywację tych komórek, zależną od mostkowania receptorów Fc $\epsilon$ RI [96]. Zastosowanie jednak kalcytriolu w wyższych stężeniach (1  $\mu\text{M}$  vs 100 nM) wywołało działanie przeciwstawne [8]. Przy stężeniu kalcytriolu wynoszącym  $10^{-6}\text{M}$  w ogóle nie uwidoczniło jego wpływu na aktywację mastocytów. Nie dochodziło również do reakcji spontanicznego uwalniania histaminy z mastocytów. Zaobserwowano, że kalcytriol ( $10^{-6}\text{M}$ ) nawet hamował uwalnianie histaminy stymulowane za pośrednictwem jonoforów wapniowych [103].

Wydaje się, że wpływ witaminy D3 na funkcję mastocytów może zależeć od wielkości miejscowego stężenia tego czynnika w tkankach.

W celu określenia zasobu witaminy D w organizmie, w badaniach laboratoryjnych preferowany jest pomiar stężenia kalcydiolu w surowicy krwi. Okres półtrwania kalcydiolu jest dłuższy (2-3 tygodnie) w porównaniu do okresu półtrwania kalcytriolu (ok. 4 godzin) [10]. Ponadto, stężenie kalcydiolu [ $25(\text{OH})\text{D}_3$ ] odzwierciedla łączne zasoby witaminy D wytworzonej zarówno w skórze, pod wpływem ekspozycji na światło słoneczne, jak i wchłoniętej z przewodu pokarmowego [17,36].

W Stanach Zjednoczonych, według zaleceń Instytutu Medycyny z 2011 r., za dolną granicę stężenia  $25(\text{OH})\text{D}_3$  w surowicy krwi przyjęto wartość 20 ng/mL (50 nmol/L), co pozwala na utrzymanie prawidłowej gęstości kości, odpowiednie wchłanianie wapnia z przewodu pokarmowego oraz zmniejszenie ryzyka osteomalacji i krzywicy. Jednocześnie stanowisko ekspertów amerykańskich wskazuje na zwiększenie ryzyka wystąpienia niekorzystnego działania witaminy D przy stężeniu kalcydiolu powyżej 50 ng/mL (125 nmol/L) [93].

W ostatnich latach zwraca się jednak uwagę i zaleca utrzymanie wyższych wartości stężeń  $25(\text{OH})\text{D}_3$  w surowicy, co być może pozwoliłoby na uzyskanie optymalnego efektu immunomodulującego i przeciwzapalnego witaminy D. Za pożądane stężenie kalcydiolu w surowicy przyjmuje się wartości 30-40 ng/mL (75-100 nmol/L). Jednocześnie wskazuje się, że stężenia kalcydiolu wynoszące 20-30 ng/mL (50-75 nmol/L) mogą świadczyć o niewystarczających zasobach witaminy D w organizmie, natomiast stężenie poniżej 20 ng/mL wskazuje na jej niedobór [17,27]. Problemem jest ustalenie górnej granicy dopuszczalnego stężenia witaminy D w surowicy, przy którym utrzymałby się optymalny efekt immunomodulujący i przeciwzapalny, a jednocześnie nie występowałyby działania niepożądane (wpływ na wydzielanie PTH, hiperkalcemia). U osób ze stężeniem  $25(\text{OH})\text{D}_3$  we krwi wynoszącym 50 ng/mL nie obserwowano objawów związanych z przedawkowaniem witaminy D. Wydaje się zatem, że utrzymanie stężenia kalcydiolu na poziomie przynajmniej 30 ng/mL jest wartością dopuszczalną i bezpieczną [27].

## ASTMA

Astma jest złożoną i wieloczynnikową chorobą cechującą się przewlekłym stanem zapalnym dolnych dróg oddechowych, nadreaktywnością oskrzeli oraz ich przebudową. W patogenезę tych zjawisk zaangażowanych jest wiele komórek i substancji przez nie uwalnianych [61]. Utrzymujący się przewlekły stan zapalny powoduje powstanie zmian strukturalnych w oskrzelach, czego następstwem jest ich przebudowa. Prowadzi to do nieodwracalnego zwężenia oskrzeli, a w konsekwencji do pogorszenia czynności płuc [111]. Obecnie próbuje się zdefiniować fenotypy astmy, a jednym z nich jest astma atopowa. W przebiegu tego typu astmy po ekspozycji na określone alergen-y dochodzi do rozwoju i aktywacji limfocytów Th2 oraz eozynofilów, co jest związane z uwalnianiem licznych mediatorów zapalnych [67].

W dotychczas przeprowadzonych badaniach ukierunkowanych na ocenę wpływu witaminy D na występowanie astmy uzyskano rozbieżne wyniki. Rola witaminy D w patogenезie tej choroby nie została w pełni poznana [34]. Sformułowano dwie różne hipotezy, co nazwano „paradoksem witaminy D”. Zarówno niedobór witaminy D, jak i jej nadmierna suplementacja mogą być związane ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na astmę atopową i inne choroby alergiczne [85]. Zdaniem Wjsta i Dolda, zwiększenie częstości występowania astmy i alergii w krajach zachodnich ma związek z powszechnym stosowaniem witaminy D w celu zapobiegania krzywicy, co może jednak niekorzystnie nasilać odpowiedź immunologiczną z udziałem limfocytów Th2 [114]. Gale i wsp. zaobserwowali, że stężenie 25(OH)D3 we krwi kobiet ciężarnych przekraczające 30 ng/mL było związane z częstszym występowaniem astmy i atopii u ich 9-letnich dzieci w porównaniu z grupą kobiet, u których stężenie kalcydiolu w surowicy wynosiło < 12 ng/mL [36]. Na podstawie analizy dokonanej przez Hyppönen i wsp. zwrócono uwagę, że suplementacja witaminy D w wysokich dawkach (≥ 2000 IU/d) w pierwszym roku życia dzieci była związana z nieznacznie częstszym występowaniem astmy, alergicznego nieżytu nosa i atopii w późniejszym okresie ich życia [55]. W powyższym badaniu nie uwzględniono jednak oceny stężenia 25(OH)D3 w surowicy krwi zarówno u kobiet będących w ciąży, jak i u badanych dzieci. Nie brano także pod uwagę ewentualnego stosowania przez matki doustnej suplementacji witaminy D w czasie ciąży ani nie monitorowano poziomu substytucji tej witaminy po 1 rż.

Litonjua i Weiss są autorami innej hipotezy, związanej z problemem powszechnego występowania niedoboru witaminy D w państwach zachodnich. Może to skutkować niedostatecznym rozwojem Treg, a w rezultacie zwiększonym ryzykiem zachorowania na astmę. Badacze ci zwrócili uwagę na występowanie niedoboru witaminy D prawie u 40% kobiet będących w ciąży [68]. Inni wykazali, że suplementacja witaminy D w czasie ciąży była związana z mniejszą częstością występowania astmy w 5 roku życia dzieci [33]. Obserwowano również zmniejszenie częstości pojawiania się epizodów tzw. świstów wczesnodziecięcych [19,26].

Dostępne są również wyniki badań niepotwierdzające zależności między stężeniem witaminy D i występowaniem astmy. Pike i wsp. nie zaobserwowali wpływu podwyższonego stężenia 25(OH)D3 w okresie ciąży ani na ryzyko zachorowania na astmę w dzieciństwie, ani na pojawienie się świszczącego oddechu czy występowanie cech atopii [88]. Średnie stężenie kalcydiolu w surowicy krwi kobiet będących w 34 tygodniu ciąży wynosiło 59 nmol/L (23,6 ng/mL) [40,5-84,9 nmol/L; 16,2-34 ng/mL, max 203 nmol/L = 81,2 ng/mL]. Suplementacja witaminy D we wczesnym okresie ciąży wynosiła około 4,1 i 5,8 µg/d w stadium zaawansowanym. 11,5% badanych przyjmowało 10 µg witaminy D dziennie.

Być może stężenie kalcydiolu w surowicy krwi kobiet będących w ciąży powinno wynosić około 80 nmol/L (32 ng/mL) [88]. W powyższym badaniu taki wynik zarejestrowano u 29% badanych pacjentek. W czasie obserwacji dzieci nie monitorowano jednak ani podaży witaminy D w ich diecie ani stężenia kalcydiolu we krwi.

Morales i wsp. również nie zaobserwowali zależności między stężeniem 25(OH)D3 u kobiet będących w ciąży i ryzykiem występowania u ich dzieci epizodów świszczącego oddechu w 1 i 4 rż. oraz astmy w 4-6 rż. Stężenie kalcydiolu w okresie ciąży zawierało się w przedziale 22,5-37,1 ng/mL i średnio wynosiło 29,5 ng/mL. Takich pomiarów nie wykonywano jednak u dzieci. Wyższe wartości stężenia 25(OH)D3 stwierdzone w okresie ciąży były natomiast związane z rzadszym występowaniem infekcji dolnych dróg oddechowych u dzieci [76]. Camargo i wsp. w 5-letniej obserwacji przeprowadzonej w Nowej Zelandii nie zaobserwowali zależności między stężeniem 25(OH)D3 we krwi pępowinowej a ryzykiem wystąpienia astmy (atopowej i nieatopowej). Wartości stężenia witaminy D zawierały się w przedziale od 22 nmol/L (8,8 ng/mL) do 124 nmol/L (49,6 ng/mL) i średnio wynosiły 44 nmol/L (17,6 ng/mL). Uwidoczniona została jednak odwrotna korelacja między wielkością stężenia kalcydiolu a występowaniem infekcji dróg oddechowych i świstów w pierwszych miesiącach życia oraz w okresie wczesnego dzieciństwa. W czasie obserwacji nie sprawdzano stężenia kalcydiolu u dzieci [18].

Devereux i wsp. natomiast, nie zarejestrowali zależności między stężeniem witaminy D i przebiegiem astmy u osób dorosłych (18-50 rż.) mieszkających w Szkocji. Uwzględniono wyniki badań czynnościowych płuc oraz stopień ciężkości choroby. Stężenie 25(OH)D3 w surowicy krwi wynosiło średnio 10,1 µg/L (10,1 ng/mL). Badacze sugerują, że pacjenci chorujący na astmę, ze względu na odchylenia w funkcjonowaniu układu immunologicznego, mogliby odnieść korzyść z suplementacji witaminy D [28].

Hyppönen i wsp. zaobserwowali nieliniową zależność między wielkością stężeń 25(OH)D3 i IgE w surowicy. Zarówno zbyt niskie stężenie witaminy D (< 25 nmol/L; < 10 ng/mL), jak i zbyt wysokie (> 135 nmol/L; > 54 ng/mL) były związane z podwyższeniem stężenia IgE. Najniższy poziom IgE zarejestrowano przy stężeniu kalcydiolu wynoszącym 100-125 nmol/L (40-50 ng/mL) [54].

Na podstawie tych obserwacji uwzględnia się możliwość, że zwiększenie ryzyka zachorowania na choroby alergiczne może zależeć zarówno od niedoboru, jak i zbyt dużego stężenia witaminy D w organizmie [54].

W badaniu eksperymentalnym na myszach zastosowanie kalcytriolu w dawce odpowiadającej 10 µg/d (400 IU) u człowieka, zarówno przed uczuleniem owoalbuminą jak i w czasie ekspozycji na ten alergen, sprzyjało polaryzacji odpowiedzi immunologicznej w kierunku aktywacji limfocytów Th2, co skutkowało zwiększeniem wytwarzania IL-4, IL-13 oraz IgE [73]. Wskazuje to, że nadmierna suplementacja witaminy D może sprzyjać występowaniu alergii. Jednak u zwierząt uczulonych na owoalbuminę z udokumentowanym zapaleniem eozynofilowym dolnych dróg oddechowych stosowanie witaminy D przyczyniło się do zmniejszenia wytwarzania IL-5 i ograniczenia nacieku eozynofilowego w tkankach [73].

Należy zwrócić uwagę, że w badaniach, w których nie uwidoczniło się zależności między stężeniem witaminy D w organizmie i występowaniem atopii oraz astmy stężenie kalcydiolu w surowicy zawierało się w przedziale opisanym przez Hyppönen i wsp. [54].

W dotychczas przeprowadzonych badaniach wiele uwagi poświęcono mechanizmom immunomodulującego i przeciwzapalnego działania witaminy D.

Wykazano, że komórki nabłonka dróg oddechowych dzięki stałej, miejscowej ekspresji 1α-hydroksylazy mogą przekształcać 25(OH)D3 do 1,25(OH)<sub>2</sub>D3. Zwiększa to ekspresję katelicydiny oraz cząsteczki CD14, będącej koreceptorem receptorów TLR [45], co prowadzi to wzmocnienia mechanizmów obronnych organizmu przed drobnoustrojami. W modelu komórkowym infekcji wirusowej obserwowano zarówno zwiększenia aktywności 1α-hydroksylazy, jak i zwiększenie syntezy katelicydiny w komórkach nabłonka. Wydaje się, że w zainfekowanych wirusem komórkach nabłonka oddechowego, więcej krążącego kalcydiolu może zostać przekształconych do aktywnej postaci witaminy D. Witamina D zmniejsza aktywność NF-κB, czego skutkiem jest ograniczenie syntezy cytokin prozapalnych [45,46].

W modelu doświadczalnym astmy alergicznej (myszy OVA) z jednoczesnym niedoborem witaminy D (stężenie we krwi < 20 nmol/L; < 8 ng/mL), w pobranych węzłach chłonnych zaobserwowano wzmogłą proliferację limfocytów T oraz zwiększenie wytwarzania przez nie cytokin (IL-4, -5, -10, IFN-γ) w porównaniu do grupy zwierząt, którym zapewniono wystarczającą podaż tej witaminy. W badaniu popłuczyn oskrzelowo-pęcherzykowych (BAL) nie stwierdzono natomiast wpływu niedoboru witaminy D zarówno na stężenie tych cytokin, jak i na liczbę eozynofili i innych komórek. Nie wykazano także zmian stężenia swoistych antygenowo IgE i IgG1 [41]. Topilski i wsp. w podobnym modelu doświadczalnym (myszy OVA) uwidocznili hamujący wpływ kalcytriolu (3,6 x 10<sup>-8</sup>M) na migrację do węzłów chłonnych, zarówno dziewiczych lim-

focytów T CD4<sup>+</sup>, jak i dojrzałych komórek Th2. Było to związane z zaburzeniem przebudowy cytoszkieletu w tych komórkach. Najsilniejszy wpływ witaminy D obserwowano w początkowym okresie uczulania, zdominowanym jeszcze przez dziewicze limfocyty T. W początkowym etapie indukcji astmy zarejestrowano również znacznego stopnia zmniejszenie stężenia IL-4 i liczby eozynofili w BAL oraz zmniejszenie liczby limfocytów, makrofagów, eozynofili i neutrofilów w badaniu histopatologicznym płuc. Po prawie 2 tygodniach, czyli w okresie obecności zróżnicowanych limfocytów Th2, korzystny wpływ kalcytriolu nadal się utrzymywał, ale był słabszy [102].

W badaniu klinicznym dzieci z kontrolowaną astmą, stosujących regularnie glikokortykosteroidy wziewne (GKSw), wykazano istotną dodatnią korelację między stężeniem kalcydiolu w surowicy a wskaźnikiem Th1/Th2, stężeniem IL-10 oraz liczbą limfocytów regulatorowych (CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>Treg) we krwi. Zaobserwowano również ujemną korelację między stężeniem 25(OH)D3 i stężeniem prozapalnej IL-17 w surowicy. Zwraca uwagę to, że jedynie u około 15% badanych pacjentów zarejestrowano wystarczające stężenie kalcydiolu w surowicy (≥ 30 ng/mL) [69].

Witamina D3 może również wpływać na eozynofile, będące źródłem mediatorów przyczyniających się do rozwoju stanu zapalnego i przebudowy tkanek w obrębie oskrzeli. W przebiegu astmy dochodzi do pobudzenia tych komórek i ich napływu do dróg oddechowych. Najsilniejszym czynnikiem chemotaktycznym dla eozynofili jest eotaksyna, dla której w błonie komórkowej pobudzonych komórek znajduje się receptor CXCR3. Niepobudzone eozynofile wykazują wysoką ekspresję innego receptora chemokinowego (CXCR4), którego ligandem jest SDF-1α. Podobnie jak eotaksyna, jest silnym czynnikiem chemotaktycznym dla tych komórek. Ekspresja SDF-1α zachodzi w tkankach nieobjętych procesem zapalnym i przyczynia się do napływu i utrzymania eozynofili w obszarach niezmiennych chorobowo [52,79]. W warunkach *in vitro*, w obecności kalcytriolu (stężenia: 10<sup>-7</sup> i 10<sup>-5</sup>M) zaobserwowano zwiększenie ekspresji receptora CXCR4 na eozynofilach. Witamina D3, zastosowana w wyższym stężeniu (10<sup>-5</sup>M), odwracała ponadto silny hamujący wpływ IL-5 na ekspresję CXCR4 [51]. W innym badaniu wykazano, że również GKS wywierały podobny wpływ na ekspresję CXCR4 [80]. Wydaje się, że witamina D może w ten sposób nasilać przeciwzapalne działanie GKS. Hamujący wpływ kalcytriolu na wytwarzanie IL-5 i formowanie nacieku eozynofilowego w płucach wykazano również w warunkach doświadczalnych (myszy OVA). Dobowa dawka witaminy D podawana zwierzętom odpowiadała 10 µg (400 IU) u człowieka [73].

Istotnym problemem w przebiegu astmy są zmiany morfologiczne zachodzące w obrębie oskrzeli, prowadzące do trwałej przebudowy ich ścian (tzw. remodeling).

W astmie remodeling oskrzeli jest związany m.in. ze zwiększeniem przerostu i rozrostu komórek mięśni

gładkich (KMG), czego następstwem jest słabsza odpowiedź na leki rozszerzające oskrzela [44]. Wyniki badań przeprowadzonych w warunkach *in vitro* wskazują, że witamina D3 może ograniczać proliferację, rozrost i stopień kurczliwości tych komórek [44,56]. Zaobserwowano hamujący wpływ kalcytriolu na proliferację mięśni gładkich oskrzeli. Było to szczególnie widoczne w mikrośrodku o wysokim stężeniu  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  (100 nM) [24]. Wykazano ponadto addycyjny wpływ kalcytriolu i flutikazonu na wytwarzanie czynników prozapalnych (RANTES, CXCL10) przez KMG, ekspozowane na  $\text{TNF-}\alpha$  i  $\text{IFN-}\gamma$  [94]. Uwidoczniono także hamujący wpływ witaminy D na wytwarzanie metaloproteinaz (MMP-9, MMP-33) przez KMG oskrzeli [94,97], proliferację fibroblastów oraz syntezę kolagenu [2]. Możliwy jest również hamujący wpływ witaminy D3 na angiogenezę [56,94].

Przebieg astmy jest związany z występowaniem zaostrzeń spowodowanych m.in. infekcjami wirusowymi i bakteryjnymi.

Wydaje się, że witamina D zmniejsza w takich sytuacjach nasilenie reakcji zapalnej. W monocytach i komórkach nabłonka dróg oddechowych witamina D3 ogranicza wytwarzanie cytokin oraz nasila syntezę peptydów przeciwdrobnoustrojowych, takich jak katelicyna i defenzyny [104,106]. Hansdottir i wsp. w badaniu nad ludzkimi komórkami nabłonka dolnych dróg oddechowych, zainfekowanymi wirusem RSV (respiratory syncytial virus) zaobserwowali hamujący wpływ witaminy D3 na wytwarzanie prozapalnych cytokin i chemokin ( $\text{IFN-}\beta$ , chemokina 10) przez te komórki. Wynik zależał od stabilizacji I $\kappa$ Ba przez kalcytriol, co prowadziło do zmniejszenia aktywności czynnika transkrypcyjnego NF- $\kappa$ B. Nie obserwowano przy tym wpływu witaminy D na namnażanie się wirusa. Kalcytriol nie miał wpływu na funkcjonowanie szlaków sygnałowych interferonu. Wskazuje to na korzystny wpływ witaminy D3, polegający na zmniejszeniu stopnia nasilenia reakcji zapalnej w przebiegu infekcji wirusowych dróg oddechowych bez zwiększenia ładunku wirusa w komórkach [46].

W warunkach *in vitro* obserwowano także hamujący wpływ witaminy D3 na wytwarzania  $\text{TNF-}\alpha$  oraz chemokiny IP-10 (CXCL10) przez pobudzone lipopolisacharydem bakteryjnym monocyty.  $\text{TNF-}\alpha$  jest cytokiną związaną z występowaniem ciężkiej, opornej na leczenie astmy. Czynnikiem ten nasila rekrutację neutrofilów przyczyniając się do występowania oporności na GKS.  $\text{TNF-}\alpha$  pobudza również proliferację fibroblastów, uczestniczących w procesie przebudowy oskrzeli. IP-10 (CXCL10) natomiast nasila stan zapalny w obrębie dróg oddechowych, zwłaszcza w przebiegu infekcji wirusowych.

W badaniu tym uwidoczniono jednocześnie zwiększenie ekspresji chemokiny MDC, będącej czynnikiem związanym z odpowiedzią immunologiczną typu Th2. Było to zauważalne głównie w środowisku o dużym stężeniu witaminy D3 [63].

Edfeldt i wsp. wskazują, że cytokiny wytwarzane przez limfocyty Th1 i Th2 mogą odmiennie regulować mechanizmy obrony przeciwbakteryjnej w ludzkich monocytach.  $\text{IFN-}\gamma$ , przez nasilenie syntezy  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  w tych komórkach, zwiększał ekspresję katelicyny. IL-4 natomiast, zarówno samodzielnie, jak i w warunkach aktywacji receptorów TLR-1/2, przyczyniała się do zwiększenia ekspresji 24-hydroksylazy i wzmożonego katabolizmu witaminy D3 z wytworzeniem jej nieaktywnego metabolitu [ $24,25(\text{OH})\text{D}_3$ ] [31]. Obserwacje te wskazują na zwiększenie zapotrzebowania na witaminę D w chorobach alergicznych w czasie występowania infekcji.

Analiza wyników badania NHANES III (Third National Health and Nutrition Examination) wykazała częstsze występowanie infekcji górnych dróg oddechowych u pacjentów chorujących na astmę z niedoborem witaminy D [ $25(\text{OH})\text{D}_3 < 10 \mu\text{g/L}$ ;  $< 10 \text{ ng/mL}$ ] w porównaniu do grupy, w której stężenie  $25(\text{OH})\text{D}_3$  we krwi wynosiło  $> 30 \mu\text{g/L}$  ( $> 30 \text{ ng/mL}$ ) [39].

W jednym z badań wieloośrodkowych obserwowano działanie ochronne witaminy D3 stosowanej w okresie jesienno-zimowym w dawce 1200 IU/dobę. U dzieci w wieku szkolnym chorujących na astmę zarejestrowano niewielkiego stopnia zmniejszenie częstości zachorowań na grypę typu A oraz istotne zmniejszenie częstości epizodów zaostrzenia choroby. Nie obserwowano przy tym działań niepożądanych spowodowanych suplementacją witaminy D3 w powyższej dawce [104].

Obecnie wskazuje się na problem występowania niedoboru witaminy D u osób chorujących na astmę i związanych z tym następstw. Niedobór witaminy D występuje także u osób zamieszkujących obszary o znacznym stopniu nasłonecznienia.

W populacji dzieci (6-14 r.ż.) z Kostaryki, chorych na astmę (ok. 600 pacjentów), u 175 pacjentów (28%) stwierdzono niewystarczające stężenie  $25(\text{OH})\text{D}_3$  w surowicy ( $< 30 \text{ ng/mL}$ ). Wykazano odwrotną zależność między wartościami stężenia  $25(\text{OH})\text{D}_3$  w surowicy a stężeniem IgE i liczbą eozynofiliów we krwi, stopniem nadreaktywności oskrzeli (AHR) w próbie z metacholiną oraz częstością hospitalizacji z powodu zaostrzenia choroby [17].

Chinellato i wsp. wskazali na problem występowania niedoboru witaminy D u dzieci chorych na astmę zamieszkujących obszary basenu Morza Śródziemnego i związane z tym pogorszenie czynności płuc (obniżenie FEV1 i FVC) oraz powysiłkowe zwiększenie reaktywności oskrzeli [22]. Alyasin i wsp. w 50-osobowej grupie dzieci (6-18 r.ż.) chorych na astmę ocenili zależność między stężeniem  $25(\text{OH})\text{D}_3$  we krwi i parametrami czynności płuc (FEV1, FVC, FEV1/FVC), intensywnością leczenia przeciwzapalnego, częstością hospitalizacji lub pilnych wizyt lekarskich z powodu zaostrzenia choroby. Wielkość zasobu witaminy D sklasyfikowano na podstawie stężenia  $25(\text{OH})\text{D}_3$  w surowicy (niedobór  $\leq 20 \text{ ng/mL}$ ; stężenie niewystarczające 20-30  $\text{ ng/mL}$ ; stężenie prawidłowe  $\geq 30 \text{ ng/mL}$ ). W bada-

nej grupie pacjentów zaobserwowano istotną korelację między stężeniem kalcydiolu w surowicy i obniżeniem wartości FEV1. Nie wykazano natomiast związku między stężeniem 25(OH)D3 a liczbą eozynofiliów we krwi obwodowej, czasem trwania objawów, zużyciem leków przeciwpalniczych i potrzebą pilnej interwencji medycznej w okresie ostatnich 12 miesięcy [2]. Kierując się podobnymi kryteriami w ocenie zasobu witaminy D w organizmie i oceniając FEV1 przed zastosowaniem leków rozszerzających oskrzela, Wu i wsp. po kilkumiesięcznej obserwacji zarejestrowali słabszą odpowiedź na GKS w u dzieci (5-12 r.ż.) z niedoborem witaminy D w porównaniu do grup ze stężeniem niewystarczającym i prawidłowym [116].

Gupta i wsp. przeanalizowali zależność między stężeniem witaminy D we krwi i przebiegiem ciężkiej, odpornej na leczenie astmy u dzieci. U pacjentów tych zarejestrowano znacznie niższe stężenie 25(OH)D3 we krwi (28 nmol/L; 11,2 ng/mL) w porównaniu do chorych z umiarkowaną postacią astmy (42 nmol/L; 16,8 ng/mL). Zaobserwowano dobrą korelację między stężeniem 25(OH)D3 a parametrami czynności płuc (FEV1, FVC), wynikami testu kontroli astmy oraz odwrotną zależność między stężeniem 25(OH)D3 i epizodami zaostrzenia choroby, dawkami stosowanych GKS oraz pogrubieniem warstwy mięśni gładkich oskrzeli. Nie stwierdzono zależności między stężeniem kalcydiolu w surowicy a liczbą komórek (eozynofiliów, neutrofilów, mastocytów) zarówno w BAL, jak i w badaniu histopatologicznym wycinków ścian oskrzeli. Mogło to być jednak spowodowane wcześniej stosowanym intensywnym leczeniem przeciwpalnym [44].

Xystrakis i wsp. wykazali, że witamina D może być czynnikiem wspomagającym przełamanie oporności na glikokortykosteroidy. U chorych na astmę steroidooporną, w następstwie dołączenia do standardowej terapii witaminy D (0,5 µg/d przez 7 dni), zwiększyła się zdolność Treg do wydzielania przeciwpalnej IL-10 do poziomu obserwowanego u pacjentów z zachowaną odpowiedzią na leczenie glikokortykosteroidami. W warunkach *in vitro* obserwowano ponadto, że dodanie witaminy D do deksametazonu spowodowało zwiększenie ekspresji receptora glikokortykosteroidowego w limfocytach T CD4<sup>+</sup> [118].

Wydaje się, że u chorych na astmę, oprócz stosowania standardowej terapii, warto również zwrócić uwagę na zapewnienie odpowiedniego stężenia witaminy D w organizmie. Witamina ta może poprawiać funkcję układu immunologicznego, zmniejszać nasilenie stanu zapalnego, osłabiać mechanizmy związane z przebudową oskrzeli, a także może być użyteczna w przełamywaniu oporności na glikokortykosteroidy.

## ATOPOWE ZAPALENIE SKÓRY

Atopowe zapalenie skóry (AZS) jest przewlekłą dermatozą zapalną o złożonym patomechanizmie, w którym mają znaczenie zależności zachodzące między czynnikami genetycznymi i środowiskowymi. Wyróżniono dwa fenotypy kliniczne AZS, tzw. zewnątrzpochodne AZS (ZAZS)

i wewnątrzpochodne AZS (WAZS). W patogenezie zewnątrzpochodnego AZS istotną rolę odgrywa defekt bariery naskórkowej związany z zaburzeniem wytwarzania filagryny. W tej grupie chorych stwierdzono podwyższone stężenie IgE oraz cytokin o profilu Th2 (IL-4, -5, -13) [58]. Z defektem bariery naskórkowej wiąże się ułatwione przenikanie substancji białkowych do głębszych warstw naskórka, w wyniku czego dochodzi do pobudzenia układu immunologicznego i występowania reakcji nadwrażliwości z udziałem przeciwciał IgE, zarówno na alergen inhalacyjny jak i alergen pokarmowy [58]. U chorych na AZS stwierdza się ponadto niedostateczne wytwarzanie czynników przeciwdrobnoustrojowych. Sprzyja to kolonizacji skóry przez mikroorganizmy oraz przyczynia się do rozwoju infekcji [13] i nasilenia objawów choroby oraz osłabienia skuteczności leczenia.

W wewnątrzpochodnym AZS defekt genu filagryny występuje rzadziej, stężenie IgE w surowicy jest niskie oraz nie występuje alergia IgE-zależna na alergen inhalacyjny i pokarmowy. Chociaż w tym fenotypie AZS w reakcjach immunologicznych dominują limfocyty Th1 i wytwarzane przez nie cytokiny, to podobnie jak w ZAZS, stwierdzano w skórze zwiększony odsetek limfocytów Th2 z towarzyszącym miejscowym formowaniem się nacieków eozynofiliowych. W przebiegu WAZS częściej występuje alergia kontaktowa na antygeny niebędące białkami (metale i inne hapteny) z aktywacją odpowiedzi immunologicznej z udziałem zarówno limfocytów Th1, jak i limfocytów Th2. Reakcje immunologiczne typu opóźnionego i późnego, klinicznie ujawniające się pod postacią wyprysku, występują w obu postaciach AZS [58].

Źródłem cytokin w naskórku są m.in. keratynocyty (wytwarzające m.in. IFN-γ) oraz komórki Langerhansa (wytwarzające cytokiny o profilu Th2). W następstwie uszkodzenia lub defektu bariery naskórkowej napływają limfocyty Th2 i eozynofile, co jest typową cechą ZAZS [58].

Keratynocyty, oprócz zdolności do syntezy cytokin i chemokin, wytwarzają również aktywną postać witaminy D. Dzięki wewnątrzkomórkowej aktywności 25-hydroksylazy oraz 1α-hydroksylazy mogą, niezależnie od funkcji wątroby i nerek, wytwarzać kalcytriol. Kalcytriol reguluje proliferację i różnicowanie się tych komórek, przyczyniając się w ten sposób do utrzymania integralności bariery naskórkowej [12,95].

Opinie o wpływie witaminy D3 na AZS są niejednoznaczne. Witamina D3 może indukować niekorzystne zjawiska zachodzące w przebiegu tej choroby. Kalcytriol zwiększa ekspresję receptora chemokinowego typu 10 na limfocytach T, którego ligandem jest chemokina CCL27 wytwarzana przez keratynocyty. To oddziaływanie ukierunkowuje napływ limfocytów T do skóry [97]. Ponadto aktywna postać witaminy D może powodować przesunięcie równowagi immunologicznej z udziałem limfocytów Th1 w kierunku odpowiedzi Th2, związanej z zapaleniem alergicznym [95]. Istotną rolę w tym patomechanizmie przypisuje się limfopoetynie zrzębu grasicy (TSLP) [101].

W obrębie zmian skórnych osób chorujących na AZS wykazano zwiększoną ekspresję TSLP. Uważa się, że czynnik ten stanowi pomost między barierami ciała ludzkiego (skóra, nabłonek dróg oddechowych, ściana jelit) i środowiska zewnętrznego a odpowiedzią immunologiczną z udziałem Th2. Źródłem TSLP mogą być nie tylko komórki tworzące bariery biologiczne organizmu, do których należą keratynocyty oraz komórki nabłonka (m.in. dróg oddechowych), ale również inne komórki (fibroblasty, komórki mięśni gładkich, DC, mastocyty) [101]. Do czynników nasilających ekspresję TSLP należy pobudzenie receptorów TLR i NOD2 przez mikroorganizmy. Podobną rolę mogą pełnić alergen (zawierające lub wytwarzające proteazy), czynniki chemiczne, dym tytoniowy oraz cytokiny typu Th2 i przeciwciała klasy IgE [101]. Li i wsp., po zastosowaniu na skórę badanych myszy witaminy D (kalcytriolu w stężeniu 0,25 nM) i jej analogu (kalcypotriolu w stężeniu 4 nM), zaobserwowali wystąpienie zmian typowych dla AZS, z towarzyszącym naciekiem eozynofilowym w obrębie skóry i napływem do miejsc zmienionych chorobowo limfocytów T CD4<sup>+</sup>, komórek dendrytycznych i mastocytów. Było to związane ze zwiększeniem ekspresji TSLP w keratynocytach zależnym od aktywacji receptora VDR. W surowicy krwi zarejestrowano zarówno podwyższone stężenie TSLP, jak i cytokin o profilu Th2 (IL-4, -5, -13, -31, -10, -6), Th1 (IFN- $\gamma$ ) oraz przeciwciał klasy IgE. Ponadto zarejestrowano zwiększenie liczby eozynofiliów nie tylko we krwi obwodowej, ale również w regionalnych węzłach chłonnych, wątrobie oraz w śledzionie [66].

Zmiany zapalne w obrębie skóry, lecz o mniejszym nasileniu, zaobserwowano również u zwierząt pozbawionych receptorów VDR lub RXR z podaną miejscowo witaminą D. Ponadto u zwierząt pozbawionych genu RAG1 (umożliwiającego syntezę IgE), w następstwie miejscowej aplikacji kalcypotriolu, także dochodziło do wyindukowania stanu zapalnego skóry. Zarejestrowano zwiększenie stężenia TSLP i cytokin prozapalnych (IL-4, -6, ale nie IL-5, -13, -5) oraz zwiększenie liczby eozynofiliów we krwi i w tkankach. Wydaje się, że miejscowa aplikacja witaminy D może spowodować powstanie zmian zapalnych w obrębie skóry bez udziału limfocytów T i B. Wskazano na autonomiczne prozapalne działanie witaminy D, związane ze zwiększoną ekspresją TSLP. TSLP, wpływając na eozynofile, DC, mastocyty, może bezpośrednio wywoływać stan zapalny typowy dla chorób atopowych, do nasilenia którego dochodzi w wyniku późniejszej aktywacji limfocytów Th2 [66]. Ta sama grupa badaczy w modelu doświadczalnym astmy alergicznej (myszy OVA) wykazała ponadto, że TSLP wytwarzana w zwiększonej ilości w keratynocytach, wskutek miejscowego zastosowania kalcypotriolu na skórę, może się przyczyniać do nasilenia stanu zapalnego w tkankach odległych (m.in. w oskrzelach) [119].

Gen TSLP występuje w dwóch postaciach – długiej i krótkiej. W niepobudzonych komórkach transkrypcja jego postaci krótkiej utrzymuje się na stałym poziomie. Wskutek pobudzenia receptorów TLR oraz w mikrośrodoisku cytokinowym o profilu Th2, zarówno w keratynocytach, jak i w komórkach nabłonka, dochodzi natomiast

do zwiększenia transkrypcji postaci długiej genu TSLP, co skutkuje wytwarzaniem cytokin o profilu Th2 [117]. Xie i wsp. w badaniu przeprowadzonym w warunkach *in vitro* wykazali, że kalcytriol i kalcypotriol, zastosowane w wysokich stężeniach ( $10^{-5}$ M), powodują zwiększenie całkowitej ekspresji TSLP (total TSLP) w keratynocytach, przy czym nie jest to uwarunkowane wytwarzaniem prozapalnej postaci długiej tego białka [117]. Li i wsp. w warunkach *in vitro* zarejestrowali, że synteza TSLP była zależna od wielkości aplikowanej dawki leku (0,4; 1,0; 4,0 nM kalcypotriolu) [66].

Rozbieżność wyników tych badań, przeprowadzonych w warunkach *in vitro* i *in vivo*, mogą wynikać z udziału innych czynników obecnych w organizmie oraz mogą zależeć od wielkości miejscowego stężenia witaminy D.

Fullerton i wsp. wykazali występowanie łagodnych reakcji podrażnieniowych – rumienia i obrzęku w miejscach aplikacji kalcypotriolu zastosowanego w postaci maści. Stosowano następujące stężenia kalcypotriolu: 0,4; 2, 10 i 50  $\mu$ g/g. Nie wykazano zależności między występowaniem zmian skórnych a stężeniem kalcypotriolu zawartego w podłożu. Nie obserwowano alergii kontaktowej na ten preparat. Kalcypotriol nie spowodował zwiększenia przeznaskórkowej utraty wody (TEWL) w porównaniu z zastosowanym podłożem. Jednak samo podłoże maści w niewielkim stopniu zwiększało TEWL. Badacze ci zwrócili uwagę na odpowiedni dobór podłoża w preparatach do stosowania zewnętrznego, które zapewniłoby stabilność leku w odpowiednim stężeniu i nie powodowało reakcji podrażnieniowych [35]. Queille-Roussel i wsp. w 3-tygodniowym badaniu na zdrowych ochotnikach porównali stopień nasilenia reakcji podrażnieniowych po miejscowym zastosowaniu poszczególnych analogów witaminy D. Kalcytriol (3  $\mu$ g/g, maść) został zaliczony do preparatów niepowodujących reakcji podrażnieniowych. Nie wystąpiła również reakcja fototoksyczna i fotoalergiczna. Po zastosowaniu takalcytolu (4  $\mu$ g/g, maść) i kalcypotriolu (50  $\mu$ g/g, maść) obserwowano rumień odpowiednio o łagodnym i umiarkowanym nasileniu [90].

Analizując wyniki dotychczas przeprowadzonych badań należy uwzględnić jakie preparaty witaminy D stosowano i w jakich dawkach, sprawdzając przy tym warunki obserwacji, tzn. środowisko *in vitro* i *in vivo* (z oceną wyjściowego stanu bariery naskórkowej). Właściwości drażniące analogów witaminy D mogą się przyczyniać do pogorszenia stanu niedoskonałej bariery naskórkowej w AZS, co jest czynnikiem ograniczającym ich stosowanie w terapii miejscowej.

Inne wyniki uzyskano po systemowym zastosowaniu agonistów receptora VDR. U myszy z wypryskiem alergicznym Hartmann i wsp. zaobserwowali korzystny wynik takiej terapii, polegający na zwiększeniu napływu Treg do skóry oraz zwiększeniu ekspresji genów czynników odpowiedzialnych zarówno za utrzymanie prawidłowej bariery naskórkowej, jak i zapewniających obronę przed mikroorganizmami [48].

W ostatnich latach zwrócono uwagę na osłabienie mechanizmów obronnych w obrębie skóry wskutek zmniejszonego wytwarzania peptydów przeciwdrobnoustrojowych, do których należą defenzyny i katelicydyny. Szczególną rolę przypisuje się niedoborowi katelicydyny LL-37 wykazującej aktywność przeciwbakteryjną, przeciwwirusową oraz przeciwgrzybiczą. Osłabienie wytwarzania katelicydyny w AZS w pewnym stopniu może być związane ze zmienionym mikrośrodowiskiem zdominowanym przez cytokiny o profilu Th2 (IL-4, IL-13) [4,95]. Typowe mediatory zapalne lub infekcja nie wpływają na ekspresję katelicydyny. W takich warunkach do jej syntezy w keratynocytach i w monocytach niezbędna jest witamina D. W obrębie regionu promotorowego genu katelicydyny zlokalizowano miejsce, do którego przyłącza się kompleks VDR – kalcytriol, czego następstwem jest synteza tego białka. Wskazuje się, że zmniejszone wytwarzanie czynników przeciwdrobnoustrojowych w organizmie może być skutkiem niedoboru witaminy D. U pacjentów chorych na AZS, u których stwierdzono obniżenie stężenia kalcydiolu we krwi [60], po zastosowaniu doustnej substytucji witaminy D, zarejestrowano zwiększenie syntezy katelicydyny w zmianach skórnych [49].

Hata i wsp. wykazali znacznego stopnia zwiększenie ekspresji katelicydyny w wycinkach skóry uzyskanych od pacjentów chorych na AZS, będących po 21-dniowej doustnej terapii witaminą D (cholekalcyferol) w dawce dobowej 4000 IU. Dla porównania, w wycinkach skóry pobranych od zdrowych osób efekt ten był słabo wyrażony [49].

Mallbris i wsp. u osób chorujących na AZS nawet po miejscowym zastosowaniu kalcytriolu (stężenie 0,002%, 80nM, 3-dniowa okluzja) obserwowali zwiększenie ekspresji katelicydyny w skórze. Synteza tego peptydu została przywrócona również w miejscach doświadczalnie wywołanych uszkodzeń skóry. Nakłucia punktowe wielkości 4 mm<sup>2</sup> odzwierciedlały uszkodzenia, do których dochodzi wskutek drapania. Wynik miejscowej terapii z zastosowaniem kalcytriolu był podobny zarówno w przypadkach ZAZS, jak i WAZS [72].

Wydaje się, że stopień zaawansowania AZS może zależeć od wielkości zasobów witaminy D w organizmie.

Peroni i wsp. wykazali związek między stopniem nasilenia objawów choroby a stężeniem kalcydiolu w surowicy krwi. U pacjentów z łagodnymi objawami stężenie 25(OH)D3 było znacznie wyższe (36,9 ng/mL) niż u osób będących w bardziej zaawansowanym stadium choroby. Przy stężeniu kalcydiolu 27,5 ng/mL obserwowano umiarkowane nasilenie objawów, natomiast u chorych ze stężeniem kalcydiolu 20,5 ng/mL występowała ciężka postać AZS [86].

W randomizowanym, podwójnie zaślepionym z użyciem placebo badaniu, obejmującym 60 osób (>14 r.ż.) chorujących na AZS, już po 2-miesięcznej suplementacji witaminy D (cholekalcyferol) zaobserwowano korzystny skutek tej terapii zarówno w grupie pacjentów z łagodnym, umiarkowanym, jak i z ciężkim stopniem nasilenia objawów.

W ocenie klinicznej stosowano skalę SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis) oraz skalę TIS (Three Item Severity score). Dobowa doustna dawka witaminy D wynosiła 1600 IU. Witaminę D stosowano jako leczenie uzupełniające terapię z zastosowaniem glikokortykosteroidów miejscowych, leków przeciwhistaminowych oraz emolientów. Uwagę zwraca małe wyjściowe stężenie 25(OH)D3 w surowicy wynoszące około 9,8 ng/mL. Po zakończeniu substytucji obserwowano wzrost stężenia 25(OH)D3 do około 22,1 ng/mL. W grupie placebo wartości te wynosiły odpowiednio 10,2 ng/mL i 9,8 ng/mL. Wskazuje to na problem występowania niedoboru witaminy D u chorych na AZS i na korzyści wynikające z uzyskania odpowiednio wyższego stężenia kalcydiolu w surowicy [3].

Hata i wsp. zwrócili uwagę, że dopiero suplementacja witaminy D w wyższych dawkach może zapewnić optymalne stężenie witaminy D w organizmie, przy czym nie musi się to wiązać z występowaniem działań niepożądanych. Po 3-tygodniowym okresie doustnego stosowania witaminy D w dawce dobowej 4000 IU, zarówno w grupie badanej (chorzy na AZS) jak i kontrolnej (osoby zdrowe), zarejestrowano podwyższenie stężenia 25(OH)D3 w surowicy (z 22,5 do 35,5 ng/mL w grupie badanej oraz z 24,5 do 37 ng/mL w grupie kontrolnej) bez zwiększenia stężenia wapnia w surowicy. Żadna z osób uczestniczących w badaniu nie zgłaszała objawów niepożądanych w okresie przyjmowania witaminy D [49].

Chociaż wpływ witaminy D na przebieg AZS wydaje się korzystny, to jej rola w patogenezie AZS jest kontrowersyjna. Zbyt wysoka podaż w czasie ciąży oraz w okresie niemowlęcym [8,36,58] może sprzyjać wystąpieniu AZS. Obserwacje Gale i wsp. wskazują, że zwiększone ryzyko pojawienia się wyprysku atopowego u 9-miesięcznych dzieci było związane z wyższym stężeniem kalcydiolu w surowicy (> 75 nmol/L; > 30 ng/mL) u ich matek w okresie ciąży w porównaniu z grupą dzieci urodzonych przez kobiety, u których stężenie kalcydiolu w czasie ciąży było niższe i wynosiło < 30 nmol/L (< 12 ng/mL) [36]. W badaniu japońskich badaczy zapewnienie dziennej podaży witaminy D w okresie ciąży wynoszące ≥ 4,3 µg (≥ 172,4 IU) było związane z mniejszą częstością występowania AZS u dzieci [75].

Back i wsp., zaobserwowali zwiększone ryzyko występowania AZS w 6 r.ż. u dzieci przyjmujących w okresie niemowlęcym ponad 13,1 µg witaminy D dziennie, w porównaniu do grupy, w której dzienna podaż tej witaminy była niższa [6].

Analizując metodykę powyższych badań, zwraca uwagę to, że nie mierzono stężenia kalcydiolu we krwi dzieci i nie we wszystkich badaniach oznaczano jego stężenie we krwi kobiet będących w ciąży.

## ALERGICZNY NIEŻYT NOSA (ANN)

Dotychczas przeprowadzono niewiele obserwacji nad wpływem witaminy D na występowanie i przebieg alergicznego nieżytu nosa (ANN).

Po przeanalizowaniu wyników badania epidemiologicznego NHANES III (Third National Health and Nutrition Examination) Wjst i Hyppönen wskazali na częstsze występowanie ANN w grupie pacjentów ze stężeniem 25(OH)D3 we krwi wynoszącym powyżej 20 ng/mL w porównaniu do grupy, w której to stężenie było niższe ( $\leq 20$  ng/mL). Powyższą zależność stwierdzono zarówno u dzieci, jak i u dorosłych. Do analizowanych grup etnicznych należeli pacjenci rasy białej, niebędący Hiszpanami oraz Afroamerykanami [115]. Inni badacze zwrócili uwagę na problem występowania nieżyty nosa i zapalenia zatok przynosowych u osób z obniżonym zasobem witaminy D w organizmie.

Pinto i wsp. zarejestrowali niższe wartości stężenia 25(OH)D3 u Afroamerykanów chorujących na ANN w porównaniu do innych grup etnicznych sugerując, że witamina D może być istotnym czynnikiem związanym z występowaniem chorób górnych dróg oddechowych [89]. W populacji osób pochodzenia afroamerykańskiego ze stwierdzonym niedoborem witaminy D, obserwowano częstsze występowanie alergicznego grzybiczego nieżyty nosa z zapaleniem zatok przynosowych (AGZNZP). W chorobie tej istotne znaczenie przypisuje się mechanizmom immunologicznym z udziałem limfocytów Th2 [77]. Ponadto, w badanej grupie Afroamerykanów, w porównaniu do grupy kaukaskiej, częściej obserwowano występowanie miejscowej destrukcji kości czaszki [38,112].

Mulligan i wsp. na podstawie retrospektywnej oceny dokumentacji pacjentów, zaliczonych do trzech grup (chorzy na przewlekły nieżyt nosa i zatok przynosowych bez polipów nosa, grupa z polipami nosa, chorzy na grzybicze zapalenie nosa i zatok przynosowych), stwierdzili niewystarczające stężenie witaminy D ( $< 32$  ng/mL) u osób z polipami nosa oraz AGZNZP. W badaniu tomograficznym obserwowano ponadto cechy nasilonej przebudowy kości z jednoczesną ich destrukcją. W tych dwóch grupach pacjentów stwierdzono również podwyższone stężenie GM-CSF i zwiększenie liczby DC we krwi [77]. Ta sama grupa badaczy wykazała niewystarczające stężenie kalcydiolu ( $< 30$  ng/mL) u dzieci z przewlekłym nieżytem nosa z obecnością polipów oraz u dzieci z AGZNZP, co było związane ze zwiększeniem napływu DC do tkanek zmienionych chorobowo. Takiej zależności nie zaobserwowano natomiast w grupie pacjentów z przewlekłym nieżytem nosa bez obecności polipów [78].

W badaniu populacji irańskiej znaczny niedobór witaminy D występował u 30% osób z ANN w porównaniu do grupy osób zdrowych, w której odsetek ten wynosił 5%. Za granicę normy przyjęto stężenie 25(OH)D3 wynoszące 37 nmol/L (14,8 ng/mL), natomiast stężenie kalcydiolu  $< 12,5$  nmol/L ( $< 5$  ng/mL) wskazywało na ciężki niedobór witaminy D w organizmie. Nie stwierdzono zależności między stężeniem witaminy D a czasem utrzymywania się objawów ANN czy okresem ekspozycji na alergen [5].

Ozkara i wsp. zaobserwowali ujemną korelację między wartościami stężenia 25(OH)D3 i stężeniem IgE oraz IL-4

u pacjentów chorujących na ANN z obecnością polipów nosa. U chorych z polipami nosa bez ANN taka zależność natomiast nie występowała. Badacze ci wskazują na związek między niedoborem witaminy D i występowaniem chorób alergicznych [81].

El-Shazly i Lefebvre wskazali na znaczenie witaminy D w patofizjologii ANN. W warunkach *in vitro* uwidocznili hamujący wpływ kalcytriolu ( $10^{-6}$ M) na wydzielanie IL-8 przez komórki NK (pochodzące od pacjentów chorujących na ANN), pobudzone IL-15. IL-8 jest jednym z czynników chemotaktycznych dla eozynofili, natomiast IL-15, pobudzając wytwarzanie GM-CSF, wydłuża okres przeżycia tych komórek. Badacze ci wykazali funkcjonowanie osi regulacyjnej utworzonej przez komórki NK, cytokiny (IL-15, IL-8) oraz eozynofile i jej znaczenie w ANN. Wyniki tego badania wskazują, że witamina D może należeć do czynników ograniczających formowanie nacieku eozynofilowego w tkankach objętych zapaleniem alergicznym [32,64].

### SWOISTA ALERGENOWO IMMUNOTERAPIA

Swoista alergenowo immunoterapia (SIT) jest obecnie jedyną metodą przyczynowego leczenia chorób alergicznych, pozwalającą na wzbudzenie tolerancji organizmu na uczulający alergen, skutkiem czego jest zmniejszenie nasilenia, a nawet ustąpienie objawów choroby [16].

Mechanizm tej metody leczenia nie został dotychczas w pełni poznany. Sugeruje się, że wskutek stosowania SIT dochodzi do zmian w procesie wytwarzania przeciwciał oraz w funkcjonowaniu poszczególnych komórek układu immunologicznego, takich jak limfocyty T, B czy komórki dendrytyczne. Wydaje się, że efekt SIT może być związany z wytwarzaniem tzw. blokujących IgG, indukcją stanu anergii/delecji limfocytów, czy też z przesunięciem równowagi immunologicznej z odpowiedzi z udziałem limfocytów Th2 w kierunku limfocytów Th1. Istotnym następstwem SIT jest również pobudzenie rozwoju i zwiększenie aktywacji limfocytów regulatorowych (Treg) wytwarzających IL-10 [42].

Prowadzone są badania ukierunkowane na wykorzystanie metod zwiększających skuteczność SIT. Wydaje się, że jednym z czynników wspomagających wyniki tej terapii może być aktywna postać witaminy D [ $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ] [108].

Kalcytriol wpływa na funkcję komórek dendrytycznych (DC). Hamując proces ich różnicowania się i dojrzewania powoduje, że stają się tzw. tolerogennymi DC. Witamina D zwiększa również wytwarzanie IL-10 przez te komórki [82,105]. Tolerogenne DC pobudzają następnie rozwój Treg. Mogą bezpośrednio oddziaływać na limfocyty pomocnicze ( $\text{CD}4^+$ ), w następstwie czego dochodzi do zmniejszenia wytwarzania cytokin prozapalnych oraz zmiany fenotypu tych komórek, w wyniku czego stają się one limfocytami regulatorowymi [1,57].

Grundström i wsp. u myszy uczulonych na główny alergen kota (Fel d1) wykazali większą skuteczność SIT z za-

stosowaniem kowalencyjnie sprzężonej cząsteczki witaminy D z rekombinowanym głównym alergenem kota Fel d1 (VD3:rFel d1) w porównaniu do metody z użyciem jedynie rFel d1. U zwierząt poddanych terapii VD3:Fel d1 zaobserwowano większego stopnia zmniejszenie nasilenia stanu zapalnego oskrzeli (zmniejszenie liczby eozynofili oraz cytokin o profilu Th2 - IL-5, IL-13 w BAL) oraz zmniejszenie nadreaktywności oskrzeli w porównaniu z grupą, w której stosowano jedynie rFel d1. U zwierząt poddanych terapii VD3:Fel d1 to korzystne działanie było widoczne zarówno z użyciem niskich, jak i wysokich dawek VD3:rFel d1 (5 µg vs. 10 µg rFel d1). W grupie otrzymującej jedynie rFel d1, zastosowanie niskich dawek alergenu było związane z mniejszą skutecznością SIT [42].

Taher i wsp. na mysim modelu astmy alergicznej (myszy OVA) wykazali, że podskórne podawanie witaminy D3 (10 ng) wzmacniało korzystne działanie SIT z użyciem owoalbuminy (100 µg). Było to związane ze zwiększonym wytwarzaniem IL-10 i TGF-β oraz hamowaniem ekspresji czynnika transkrypcyjnego NF-κB. Zarówno w BAL jak i w surowicy krwi zarejestrowano zmniejszenie liczby eozynofili, stężenia IL-5, IL-13 oraz IgE. Stężenie IL-10, TGF-β oraz swoistych alergenowo IgG natomiast uległo zwiększeniu. Po ponownej ekspozycji na alergen zaobserwowano nie tylko osłabienie reaktywności oskrzeli, ale również zmniejszenie zdolności limfocytów Th2 do wytwarzania cytokin. W grupie zwierząt poddanych immunoterapii z zastosowaniem samej owoalbuminy w identycznej dawce te korzystne zmiany były słabiej wyrażone [100].

Być może wykorzystanie powyższej metody w praktyce pozwoliłoby na utrzymanie, a nawet zwiększenie skuteczności SIT pozwalając na redukcję dawki alergenu w szczególności i zmniejszenie ryzyka działań niepożądanych tego sposobu leczenia [42].

Overtvelt i wsp. wskazali na użyteczność łącznego zastosowania jako adiuwantów kalcytriolu i deksametazonu w celu zwiększenia skuteczności podjęzykowej immunoterapii swoistej alergenowo. W warunkach doświadczalnych (myszy OVA), oprócz witaminy D (1 mg/kg) i alergenu, zastosowali bardzo niskie dawki glikokortykosteroidu (0,03 µg/kg), przy których nie uwidaczniało się bezpośredniego działania przeciwzapalne, ale wytwarzanie IL-10 przez swoiste alergenowo limfocyty T było zwiększone [110]. W badaniu klinicznym dzieci chorujących na astmę poddanych SIT nie stwierdzono jednak korzystnego wpływu GKS (*p.o.* 20 mg prednizonu jednorazowo w dniu szczepienia) na skuteczność immunoterapii. Było to związane z hamowaniem rozwoju Treg i zmniejszeniem wytwarzania IL-10. Jednorazowe podanie witaminy D w dawce 1000 IU w dniu szczepienia zniwelowało natomiast ten efekt GKS [71]. Majak i wsp. u dzieci z astmą alergiczną obserwowali lepsze wyniki SIT przy stężeniu kalcydiolu w surowicy wynoszącym powyżej 30 ng/mL. Było to związane z indukcją Foxp3<sup>+</sup>Treg i możliwością zmniejszenia dawki GKSw

[70]. Podobny wynik zarejestrowano po 6 i 12 miesiącach stosowania SCIT w połączeniu z substytucją witaminy D w dawce 650 IU/d u dzieci z astmą alergiczną uczulonych na alergeny roztoczy kurzu domowego. Postępowanie to stanowiło istotną przewagę nad stosowaniem samej SIT czy też farmakoterapii [7].

Wyniki dotychczas przeprowadzonych badań wskazują na dodatkowe korzystne działanie witaminy D wspomagające zasadniczą metodę terapii chorób alergicznych.

## PODSUMOWANIE

W świetle wyników dotychczas przeprowadzonych badań wydaje się, że witamina D może korzystnie wpływać na przebieg chorób alergicznych. Witamina D może wspomagać mechanizmy obronne organizmu w przebiegu infekcji wirusowych, bakteryjnych czy grzybiczych. Pozwala to na ograniczenie stopnia nasilenia stanu zapalnego w obrębie układu oddechowego i skóry oraz na zmniejszenie częstości występowania epizodów zaostrzeń chorób alergicznych. Wydaje się, że ogólnoustrojowa suplementacja witaminy D może wspomagać działanie leków przeciwzapalnych stosowanych w terapii chorób alergicznych.

Zapewnienie optymalnego efektu immunomodulującego i przeciwzapalnego w chorobach alergicznych zależy od utrzymania odpowiedniego stężenia witaminy D w organizmie. Zarówno niedobór witaminy D, jak i jej nadmiar mogą niekorzystnie wpływać na funkcjonowanie układu immunologicznego w tych schorzeniach. Wskazuje się na dążenie do wykrywania i wyrównywania niedoboru witaminy D. Wydaje się, że korzystny wpływ witaminy D na przebieg chorób alergicznych może zostać osiągnięty przy docelowym stężeniu kalcydiolu w surowicy krwi wynoszącym 30-40 ng/mL. Nie zostały jednak określone górne granice wartości stężeń, pozwalających na uzyskanie optymalnego działania immunomodulującego i przeciwzapalnego witaminy D [52].

Ze względu na funkcjonowanie miejscowych mechanizmów regulujących metabolizm witaminy D w komórkach i sąsiadujących tkankach, interpretacja wielkości stężenia kalcydiolu we krwi może być utrudniona. Wydaje się jednak, że zależą one od stężenia 25(OH)D3 w surowicy [64].

Wciąż nierozwiązany pozostaje problem wpływu witaminy D na mechanizmy warunkujące rozwój chorób alergicznych. Wymagane jest przeprowadzenie prospektywnych, dobrze zaplanowanych badań pozwalających ustalić, jaki poziom witaminy D w organizmie w poszczególnych okresach jego rozwoju zapewni optymalne funkcjonowanie układu immunologicznego. Dodatkowych informacji mogłoby dostarczyć zidentyfikowanie i analiza polimorfizmu genów związanych z metabolizmem i skutkami działania witaminy D w poszczególnych grupach etnicznych. Pozwoliłoby to na odpowiednie dostosowanie zaleceń dotyczących substytucji witaminy D dla określonych populacji.

## PIŚMIENICTWO

- [1] Adorini L., Giarratana N., Penna G.: Pharmacological induction of tolerogenic dendritic cells and regulatory T cells. *Semin. Immunol.*, 2004; 16: 127-134
- [2] 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: 251-255
- [3] Amestejani M., Salehi B.S., Vasigh M., Sobhkhiz A., Karami M., Alinia H., Kamrava S.K., Shampour N., Ghalehbaghi B., Behzadi A.H.: Vitamin D supplementation in the treatment of atopic dermatitis: a clinical trial study. *J. Drugs Dermatol.*, 2012; 11: 327-330
- [4] Antal A.S., Dombrowski Y., Koglin S., Ruzicka T., Schaubert J.: Impact of vitamin D3 on cutaneous immunity and antimicrobial peptide expression. *Dermatoendocrinol.*, 2011; 3: 18-22
- [5] Arshi S., Ghalehbaghi B., Kamrava S.K., Aminlou M.: Vitamin D serum levels in allergic rhinitis: any difference from normal population? *Asia Pac. Allergy*, 2012; 2: 45-48
- [6] Bäck O., Blomquist H.K., Hernell O., Stenberg B.: Does vitamin D intake during infancy promote the development of atopic allergy? *Acta Derm. Venereol.*, 2009; 89: 28-32
- [7] Baris S., Kiykim A., Ozen A., Tulunay A., Karakoc-Aydiner E., Barlan I.B.: Vitamin D as an adjunct to subcutaneous allergen immunotherapy in asthmatic children sensitized to house dust mite. *Allergy*, 2014; 69: 246-253
- [8] Baroni E., Biffi M., Benigni F., Monno A., Carlucci D., Carmeliet G., Bouillon R., D'Ambrosio D.: VDR-dependent regulation of mast cell maturation mediated by 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>. *J. Leukoc. Biol.*, 2007; 81: 250-262
- [9] Barrat F.J., Cua D.J., Boonstra A., Richards D.F., Crain C., Savelkoul H.F., de Waal-Malefyt R., Coffman R.L., Hawrylowicz C.M., O'Garra A.: In vitro generation of interleukin 10-producing regulatory CD4<sup>+</sup> T cells is induced by immunosuppressive drugs and inhibited by T helper type 1 (Th1)- and Th2-inducing cytokines. *J. Exp. Med.*, 2002; 195: 603-616
- [10] Benson A.A., Toh J.A., Vernon N., Jariwala S.P.: The role of vitamin D in the immunopathogenesis of allergic skin diseases. *Allergy*, 2012; 67: 296-301
- [11] Bhalla A.K., Amento E.P., Krane S.M.: Differential effects of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> on human lymphocytes and monocyte/macrophages: inhibition of interleukin-2 and augmentation of interleukin-1 production. *Cell. Immunol.*, 1986; 98: 311-322
- [12] Bikle D.D.: Vitamin D metabolism and function in the skin. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 2011; 347: 80-89
- [13] Boguniewicz M., Leung D.Y.: Atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2006; 117: 475-480
- [14] Boonstra A., Barrat F.J., Crain C., Heath V.L., Savelkoul H.F., O'Garra A.: 1 $\alpha$ ,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> has a direct effect on naive CD4<sup>+</sup> T cells to enhance the development of Th2 cells. *J. Immunol.*, 2001; 167: 4974-4980
- [15] Bossé Y., Lemire M., Poon A.H., Daley D., He J.Q., Sandford A., White J.H., James A.L., Musk A.W., Palmer L.J., Raby B.A., Weiss S.T., Kozyskyj A.L., Becker A., Hudson T.J., Laprise C.: Asthma and genes encoding components of the vitamin D pathway. *Respir. Res.*, 2009; 10: 98
- [16] Bousquet J., Lockey R., Malling H.J.: Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1998; 102: 558-562
- [17] Brehm J.M., Celedón J.C., Soto-Quiros M.E., Avila L., Hunninghake G.M., Forno E., Laskey D., Sylvia J.S., Hollis B.W., Weiss S.T., Litonjua A.A.: Serum vitamin D levels and markers of severity of childhood asthma in Costa Rica. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2009; 179: 765-771
- [18] Camargo C.A. Jr, Ingham T., Wickens K., Thadhani R., Silvers K.M., Epton M.J., Town G.I., Pattermore P.K., Espinola J.A., Crane J., New Zealand Asthma and Allergy Cohort Study Group.: Cord-blood 25-hydroxyvitamin D levels and risk of respiratory infection, wheezing, and asthma. *Pediatrics*, 2011; 127: 180-187
- [19] Camargo C.A. Jr, Rifas-Shiman S.L., Litonjua A.A., Rich-Edwards J.W., Weiss S.T., Gold D.R., Kleinman K., Gillman M.W.: Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of recurrent wheeze in children at 3 y of age. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2007; 85: 788-795
- [20] Canning M.O., Grotenhuis K., de Wit H., Ruwhof C., Drexhage H.A.: 1- $\alpha$ ,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> (1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>) hampers the maturation of fully active immature dendritic cells from monocytes. *Eur. J. Endocrinol.*, 2001; 145: 351-357
- [21] Chang J.H., Cha H.R., Lee D.S., Seo K.Y., Kweon M.N.: 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> inhibits the differentiation and migration of T<sub>H</sub>17 cells to protect against experimental autoimmune encephalomyelitis. *PLoS One*, 2010; 5: 12925
- [22] Chinellato I., Piazza M., Sandri M., Peroni D.G., Cardinale F., Piacentini G.L., Boner A.L.: Serum vitamin D levels and exercise-induced bronchoconstriction in children with asthma. *Eur. Respir. J.*, 2011; 37: 1366-1370
- [23] Chishimba L., Thickett D.R., Stockley R.A., Wood A.M.: The vitamin D axis in the lung: a key role for vitamin D-binding protein. *Thorax*, 2010; 65: 456-462
- [24] Damera G., Fogle H.W., Lim P., Goncharova E.A., Zhao H., Banerjee A., Tliba O., Krymskaya V.P., Panettieri R.A. Jr.: Vitamin D inhibits growth of human airway smooth muscle cells through growth factor-induced phosphorylation of retinoblastoma protein and checkpoint kinase 1. *Br. J. Pharmacol.*, 2009; 158: 1429-1441
- [25] Daniel C., Sartory N.A., Zahn N., Radeke H.H., Stein J.M.: Immune modulatory treatment of trinitrobenzene sulfonic acid colitis with calcitriol is associated with a change of a T helper (Th)<sub>1</sub>/Th<sub>17</sub> to a Th<sub>2</sub> and regulatory T cell profile. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2008; 324: 23-33
- [26] Devereux G., Litonjua A.A., Turner S.W., Craig L.C., McNeill G., Martindale S., Helms P.J., Seaton A., Weiss S.T.: Maternal vitamin D intake during pregnancy and early childhood wheezing. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2007; 85: 853-859
- [27] Devereux G., Macdonald H., Hawrylowicz C.: Vitamin D and asthma: time for intervention? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2009; 179: 739-740
- [28] Devereux G., Wilson A., Avenell A., McNeill G., Fraser W.D.: A case-control study of vitamin D status and asthma in adults. *Allergy*, 2010; 65: 666-667
- [29] Di Rosa M., Malaguarnera M., Nicoletti F., Malaguarnera L.: Vitamin D<sub>3</sub>: a helpful immuno-modulator. *Immunology*, 2011; 134: 123-139
- [30] Dickie L.J., Church L.D., Coulthard L.R., Mathews R.J., Emery P., McDermott M.F.: Vitamin D<sub>3</sub> down-regulates intracellular Toll-like receptor 9 expression and Toll-like receptor 9-induced IL-6 production in human monocytes. *Rheumatology*, 2010; 49: 1466-1471
- [31] Edfeldt K., Liu P.T., Chun R., Fabri M., Schenk M., Wheelwright M., Keegan C., Krutzik S.R., Adams J.S., Hewison M., Modlin R.L.: T-cell cytokines differentially control human monocyte antimicrobial responses by regulating vitamin D metabolism. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2010; 107: 22593-22598
- [32] El-Shazly A.E., Lefebvre P.P.: Modulation of NK cell autocrine-induced eosinophil chemotaxis by interleukin-15 and vitamin D<sub>3</sub>: a possible NK-eosinophil crosstalk via IL-8 in the pathophysiology of allergic rhinitis. *Mediators Inflamm.*, 2011; 2011: 373589

- [33] Erkkola M., Kaila M., Nwaru B.I., Kronberg-Kippilä C., Ahonen S., Nevalainen J., Veijola R., Pekkanen J., Ilonen J., Simell O., Knip M., Virtanen S.M.: Maternal vitamin D intake during pregnancy is inversely associated with asthma and allergic rhinitis in 5-year-old children. *Clin. Exp. Allergy*, 2009; 39: 875-882
- [34] Finklea J.D., Grossmann R.E., Tangpricha V.: Vitamin D and chronic lung disease: a review of molecular mechanisms and clinical studies. *Adv. Nutr.*, 2011; 2: 244-253
- [35] Fullerton A., Avnstorp C., Agner T., Dahl J.C., Olsen L.O., Serup J.: Patch test study with calcipotriol ointment in different patient groups, including psoriatic patients with and without adverse dermatitis. *Acta Derm. Venereol.*, 1996; 76: 194-202
- [36] Gale C.R., Robinson S.M., Harvey N.C., Javaid M.K., Jiang B., Martyn C.N., Godfrey K.M., Cooper C., Princess Anne Hospital Study Group.: Maternal vitamin D status during pregnancy and child outcomes. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 2008; 62: 68-77
- [37] Geldmeyer-Hilt K., Heine G., Hartmann B., Baumgrass R., Radbruch A., Worm M.: 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> impairs NF-κB activation in human naïve B cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2011; 407: 699-702
- [38] Ghegan M.D., Lee F.S., Schlosser R.J.: Incidence of skull base and orbital erosion in allergic fungal rhinosinusitis (AFRS) and non-AFRS. *Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 2006; 134: 592-595
- [39] Ginde A.A., Mansbach J.M., Camargo C.A.Jr.: Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch. Intern. Med.*, 2009; 169: 384-390
- [40] Gorman S., Judge M.A., Hart P.H.: Topical 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> subverts the priming ability of draining lymph node dendritic cells. *Immunology*, 2010; 131: 415-425
- [41] Gorman S., Tan D.H., Lambert M.J., Scott N.M., Judge M.A., Hart P.H.: Vitamin D<sub>3</sub> deficiency enhances allergen-induced lymphocyte responses in a mouse model of allergic airway disease. *Pediatr. Allergy Immunol.*, 2012; 23: 83-87
- [42] Grundström J., Neimert-Andersson T., Kemi C., Nilsson O.B., Saarene T., Andersson M., van Hage M., Gafvelin G.: Covalent coupling of vitamin D3 to the major cat allergen Fel d 1 improves the effects of allergen-specific immunotherapy in a mouse model for cat allergy. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 2012; 157: 136-146
- [43] Guillot X., Semerano L., Saidenberg-Kermanac'h N., Falgarone G., Boissier M.C.: Vitamin D and inflammation. *Joint Bone Spine*, 2010; 77: 552-557
- [44] Gupta A., Sjoukes A., Richards D., Banya W., Hawrylowicz C., Bush A., Saglani S.: Relationship between serum vitamin D, disease severity, and airway remodeling in children with asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2011; 184: 1342-1349
- [45] Hansdottir S., Monick M.M., Hinde S.L., Lohan N., Look D.C., Hunninghake G.W.: Respiratory epithelial cells convert inactive vitamin D to its active form: potential effects on host defense. *J. Immunol.*, 2008; 181: 7090-7099
- [46] Hansdottir S., Monick M.M., Lohan N., Powers L., Gerke A., Hunninghake G.W.: Vitamin D decreases respiratory syncytial virus induction of NF-κB-linked chemokines and cytokines in airway epithelium while maintaining the antiviral state. *J. Immunol.*, 2010; 184: 965-974
- [47] Hartmann B., Heine G., Babina M., Steinmeyer A., Zügel U., Radbruch A., Worm M.: Targeting the vitamin D receptor inhibits the B cell-dependent allergic immune response. *Allergy*, 2011; 66: 540-548
- [48] Hartmann B., Riedel R., Jörss K., Lodenkemper C., Steinmeyer A., Zügel U., Babina M., Radbruch A., Worm M.: Vitamin D receptor activation improves allergen-triggered eczema in mice. *J. Invest. Dermatol.*, 2012; 132: 330-336
- [49] Hata T.R., Kotol P., Jackson M., Nguyen M., Paik A., Udall D., Kanada K., Yamasaki K., Alexandrescu D., Gallo R.L.: Administration of oral vitamin D induces cathelicidin production in atopic individuals. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2008; 122: 829-831
- [50] Henry H.L.: Regulation of vitamin D metabolism. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2011; 25: 531-541
- [51] Hiraguchi Y., Tanida H., Sugimoto M., Hosoki K., Nagao M., Tokuda R., Fujisawa T.: 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> upregulates functional C-x-C chemokine receptor type 4 expression in human eosinophils. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 2012; 158: 51-57
- [52] Hogan S.P., Rosenberg H.F., Moqbel R., Phipps S., Foster P.S., Lacy P., Kay A.B., Rothenberg M.E.: Eosinophils: biological properties and role in health and disease. *Clin. Exp. Allergy*, 2008; 38: 709-750
- [53] Holick M.F.: Vitamin D deficiency. *N. Engl. J. Med.*, 2007; 357: 266-281
- [54] Hyppönen E., Berry D.J., Wjst M., Power C.: Serum 25-hydroxyvitamin D and IgE - a significant but nonlinear relationship. *Allergy*, 2009; 64: 613-620
- [55] Hyppönen E., Sovio U., Wjst M., Patel S., Pekkanen J., Hartikainen A.L., Järvelin M.R.: Infant vitamin D supplementation and allergic conditions in adulthood: Northern Finland birth cohort 1966. *Ann N Y Acad Sci.*, 2004; 1037: 84-95
- [56] Iqbal S.F., Freishtat R.J.: Mechanism of action of vitamin D in the asthmatic lung. *J. Investig. Med.*, 2011; 59: 1200-1202
- [57] Jeffery L.E., Burke F., Mura M., Zheng Y., Qureshi O.S., Hewison M., Walker L.S., Lammas D.A., Raza K., Sansom D.M.: 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> and IL-2 combine to inhibit T cell production of inflammatory cytokines and promote development of regulatory T cells expressing CTLA-4 and FoxP3. *J. Immunol.*, 2009; 183: 5458-5467
- [58] Kabashima-Kubo R., Nakamura M., Sakabe J., Sugita K., Hino R., Mori T., Kobayashi M., Bito T., Kabashima K., Ogasawara K., Nomura Y., Nomura T., Akiyama M., Shimizu H., Tokura Y.: A group of atopic dermatitis without IgE elevation or barrier impairment shows a high Th1 frequency: possible immunological state of the intrinsic type. *J. Dermatol. Sci.*, 2012; 67: 37-43
- [59] Kamen D.L., Tangpricha V.: Vitamin D and molecular actions on the immune system: modulation of innate and autoimmunity. *J. Mol. Med.*, 2010; 88: 441-450
- [60] Kanda N., Hau C.S., Tada Y., Sato S., Watanabe S.: Decreased serum LL-37 and vitamin D3 levels in atopic dermatitis: relationship between IL-31 and oncostatin M. *Allergy*, 2012; 67: 804-812
- [61] Kim H.Y., DeKruyff R.H., Umetsu D.T.: The many paths to asthma: phenotype shaped by innate and adaptive immunity. *Nat. Immunol.*, 2010; 11: 577-584
- [62] Koeffler H.P., Reichel H., Bishop J.E., Norman A.W.: γ-interferon stimulates production of 1,25-dihydroxyvitamin D3 by normal human macrophages. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1985; 127: 596-603
- [63] Kuo Y.T., Kuo C.H., Lam K.P., Chu Y.T., Wang W.L., Huang C.H., Hung C.H.: Effects of vitamin D3 on expression of tumor necrosis factor-α and chemokines by monocytes. *J. Food Sci.*, 2010; 75: 200-204
- [64] Lagishetty V., Liu N.Q., Hewison M.: Vitamin D metabolism and innate immunity. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 2011; 347: 97-105
- [65] Lemire J.M., Archer D.C., Beck L., Spiegelberg H.L.: Immunosuppressive actions of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>: preferential inhibition of Th<sub>1</sub> functions. *J. Nutr.*, 1995; 125: 1704S-1708S
- [66] Li M., Hener P., Zhang Z., Kato S., Metzger D., Chambon P.: Topical vitamin D3 and low-calcemic analogs induce thymic stromal lymphopoietin in mouse keratinocytes and trigger an atopic dermatitis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2006; 103: 11736-11741
- [67] Lin T.Y., Poon A.H., Hamid Q.: Asthma phenotypes and endotypes. *Curr. Opin. Pulm. Med.*, 2013; 19: 18-23
- [68] Litonjua A.A., Weiss S.T.: Is vitamin D deficiency to blame for the asthma epidemic? *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2007; 120: 1031-1035

- [69] Maalmi H., Berraies A., Tangour E., Ammar J., Abid H., Hamzaoui K., Hamzaoui A.: The impact of vitamin D deficiency on immune T cells in asthmatic children: a case-control study. *J. Asthma Allergy*, 2012; 5: 11-19
- [70] Majak P., Jerzyńska J., Smejda K., Stelmach I., Timler D., Stelmach W.: Correlation of vitamin D with Foxp3 induction and steroid-sparing effect of immunotherapy in asthmatic children. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 2012; 109: 329-335
- [71] Majak P., Rychlik B., Stelmach I.: The effect of oral steroids with and without vitamin D<sub>3</sub> on early efficacy of immunotherapy in asthmatic children. *Clin. Exp. Allergy*, 2009; 39: 1830-1841
- [72] Mallbris L., Carlén L., Wei T., Heilborn J., Nilsson M.F., Granath F., Ståhle M.: Injury downregulates the expression of the human cathelicidin protein hCAP18/LL-37 in atopic dermatitis. *Exp. Dermatol.*, 2010; 19: 442-449
- [73] Matheu V., Bäck O., Mondoc E., Issazadeh-Navikas S.: Dual effects of vitamin D-induced alteration of T<sub>H</sub>1/T<sub>H</sub>2 cytokine expression: enhancing IgE production and decreasing airway eosinophilia in murine allergic airway disease. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2003; 112: 585-592
- [74] Matsunawa M., Amano Y., Endo K., Uno S., Sakaki T., Yamada S., Makishima M.: The aryl hydrocarbon receptor activator benzo[ $\alpha$ ]pyrene enhances vitamin D<sub>3</sub> catabolism in macrophages. *Toxicol. Sci.*, 2009; 109: 50-58
- [75] Miyake Y., Tanaka K., Okubo H., Sasaki S., Arakawa M.: Dairy food, calcium and vitamin D intake and prevalence of allergic disorders in pregnant Japanese women. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2012; 16: 255-261
- [76] Morales E., Romieu I., Guerra S., Ballester F., Rebagliato M., Vioque J., Tardón A., Rodriguez Delhi C., Arranz L., Torrent M., Espada M., Basterrechea M., Sunyer J., INMA Project.: Maternal vitamin D status in pregnancy and risk of lower respiratory tract infections, wheezing, and asthma in offspring. *Epidemiology*, 2012; 23: 64-71
- [77] Mulligan J.K., Bleier B.S., O'Connell B., Mulligan R.M., Wagner C., Schlosser R.J.: Vitamin D<sub>3</sub> correlates inversely with systemic dendritic cell numbers and bone erosion in chronic rhinosinusitis with nasal polyps and allergic fungal rhinosinusitis. *Clin. Exp. Immunol.*, 2011; 164: 312-320
- [78] Mulligan J.K., White D.R., Wang E.W., Sansoni S.R., Moses H., Yawn R.J., Wagner C., Casey S.E., Mulligan R.M., Schlosser R.J.: Vitamin D<sub>3</sub> deficiency increases sinus mucosa dendritic cells in pediatric chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 2012; 147: 773-781
- [79] Nagase H., Miyamasu M., Yamaguchi M., Fujisawa T., Ohta K., Yamamoto K., Morita Y., Hirai K.: Expression of CXCR4 in eosinophils: functional analyses and cytokine-mediated regulation. *J. Immunol.*, 2000; 164: 5935-5943
- [80] Nagase H., Miyamasu M., Yamaguchi M., Kawasaki H., Ohta K., Yamamoto K., Morita Y., Hirai K.: Glucocorticoids preferentially up-regulate functional CXCR4 expression in eosinophils. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2000; 106: 1132-1139
- [81] Ozkara S., Keles E., İlhan N., Gungor H., Kaygusuz I., Alpay H.C.: The relationship between Th1/Th2 balance and 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in patients with nasal polyposis. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.*, 2012; 269: 2519-2524
- [82] Penna G., Adorini L.: 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> inhibits differentiation, maturation, activation, and survival of dendritic cells leading to impaired alloreactive T cell activation. *J. Immunol.*, 2000; 164: 2405-2411
- [83] Penna G., Amuchastegui S., Giarratana N., Daniel K.C., Vulcanò M., Sozzani S., Adorini L.: 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> selectively modulates tolerogenic properties in myeloid but not plasmacytoid dendritic cells. *J. Immunol.*, 2007; 178: 145-153
- [84] Penna G., Roncari A., Amuchastegui S., Daniel K.C., Berti E., Colonna M., Adorini L.: Expression of the inhibitory receptor ILT3 on dendritic cells is dispensable for induction of CD4<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup> regulatory T cells by 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>. *Blood*, 2005; 106: 3490-3497
- [85] Peroni D.G., Bonomo B., Casarotto S., Boner A.L., Piacentini G.L.: How changes in nutrition have influenced the development of allergic diseases in childhood. *Ital. J. Pediatr.*, 2012; 38: 22
- [86] Peroni D.G., Piacentini G.L., Cametti E., Chinellato I., Boner A.L.: Correlation between serum 25-hydroxyvitamin D levels and severity of atopic dermatitis in children. *Br. J. Dermatol.*, 2011; 164: 1078-1082
- [87] Pichler J., Gerstmayr M., Szépfalusi Z., Urbánek R., Peterlik M., Willheim M.: 1 $\alpha$ ,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> inhibits not only Th1 but also Th2 differentiation in human cord blood T cells. *Pediatr. Res.*, 2002; 52: 12-18
- [88] Pike K.C., Inskip H.M., Robinson S., Lucas J.S., Cooper C., Harvey N.C., Godfrey K.M., Roberts G., Southampton Women's Survey Study Group.: Maternal late-pregnancy serum 25-hydroxyvitamin D in relation to childhood wheeze and atopic outcomes. *Thorax*, 2012; 67: 950-956
- [89] Pinto J.M., Schneider J., Perez R., DeTineo M., Baroody F.M., Naclerio R.M.: Serum 25-hydroxyvitamin D levels are lower in urban African American subjects with chronic rhinosinusitis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2008; 122: 415-417
- [90] Queille-Roussel C., Duteil L., Parneix-Spake A., Arsonnaud S., Rizo-va E.: The safety of calcitriol 3 microg/g ointment. Evaluation of cutaneous contact sensitization, cumulative irritancy, photoallergic contact sensitization and phototoxicity. *Eur. J. Dermatol.*, 2001; 11: 219-224
- [91] Raby B.A., Lazarus R., Silverman E.K., Lake S., Lange C., Wjst M., Weiss S.T.: Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with childhood and adult asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2004; 170: 1057-1065
- [92] Reichel H., Koeffler H.P., Bishop J.E., Norman A.W.: 25-Hydroxyvitamin D<sub>3</sub> metabolism by lipopolysaccharide-stimulated normal human macrophages. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1987; 64: 1-9
- [93] Ross A.C., Manson J.E., Abrams S.A., Aloia J.F., Brannon P.M., Clinton S.K., Durazo-Arvizu R.A., Gallagher J.C., Gallo R.L., Jones G., Kovacs C.S., Mayne S.T., Rosen C.J., Shapses S.A.: The 2011 Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D: what dietetics practitioners need to know. *J. Am. Diet. Assoc.*, 2011; 111: 524-527
- [94] Sandhu M.S., Casale T.B.: The role of vitamin D in asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 2010; 105: 191-199
- [95] Schaubert J., Gallo R.L.: The vitamin D pathway: a new target for control of the skin's immune response? *Exp. Dermatol.*, 2008; 17: 633-639
- [96] Shalita-Chesner M., Koren R., Mekori Y.A., Baram D., Rotem C., Liberman U.A., Ravid A.: 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> enhances degranulation of mast cells. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 1998; 142: 49-55
- [97] Sigmundsdottir H., Pan J., Debes G.F., Alt C., Habtezion A., Soler D., Butcher E.C.: DCs metabolize sunlight-induced vitamin D<sub>3</sub> to 'program' T cell attraction to the epidermal chemokine CCL27. *Nat. Immunol.*, 2007; 8: 285-293
- [98] Song Y., Qi H., Wu C.: Effect of 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (a vitamin D analogue) on passively sensitized human airway smooth muscle cells. *Respirology*, 2007; 12: 486-494
- [99] Staeva-Vieira T.P., Freedman L.P.: 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> inhibits IFN- $\gamma$  and IL-4 levels during in vitro polarization of primary murine CD4<sup>+</sup> T cells. *J. Immunol.*, 2002; 168: 1181-1189
- [100] Taher Y.A., van Esch B.C., Hofman G.A., Henricks P.A., van Oosterhout A.J.: 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> potentiates the beneficial effects of allergen immunotherapy in a mouse model of allergic asthma: role for IL-10 and TGF- $\beta$ . *J. Immunol.*, 2008; 180: 5211-5221
- [101] Takai T.: TSLP expression: cellular sources, triggers, and regulatory mechanisms. *Allergol. Int.*, 2012; 61: 3-17
- [102] Topilski I., Flaishon L., Naveh Y., Harmelin A., Levo Y., Shachar I.: The anti-inflammatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> on

Th2 cells *in vivo* are due in part to the control of integrin-mediated T lymphocyte homing. *Eur. J. Immunol.*, 2004; 34: 1068-1076

[103] Toyota N., Sakai H., Takahashi H., Hashimoto Y., Iizuka H.: Inhibitory effect of  $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> on mast cell proliferation and A23187-induced histamine release, also accompanied by a decreased c-kit receptor. *Arch. Dermatol. Res.*, 1996; 288: 709-715

[104] Urashima M., Segawa T., Okazaki M., Kurihara M., Wada Y., Ida H.: Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2010; 91: 1255-1260

[105] Ureta G., Osorio F., Morales J., Roseblatt M., Bono M.R., Fierro J.A.: Generation of dendritic cells with regulatory properties. *Transplant. Proc.*, 2007; 39: 633-637

[106] Urry Z., Xystrakis E., Richards D.F., McDonald J., Sattar Z., Cousins D.J., Corrigan C.J., Hickman E., Brown Z., Hawrylowicz C.M.: Ligation of TLR9 induced on human IL-10-secreting Tregs by  $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> abrogates regulatory function. *J. Clin. Invest.*, 2009; 119: 387-398

[107] van der Aar A.M., Sibiryak D.S., Bakdash G., van Capel T.M., van der Kleij H.P., Opstelten D.J., Teunissen M.B., Kapsenberg M.L., de Jong E.C.: Vitamin D<sub>3</sub> targets epidermal and dermal dendritic cells for induction of distinct regulatory T cells. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2011; 127: 1532-1540

[108] van Etten E., Mathieu C.: Immunoregulation by  $1,25$ -dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>: basic concepts. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 2005; 97: 93-101

[109] van Etten E., Verlinden L., Giulietti A., Ramos-Lopez E., Bransteanu D.D., Ferreira G.B., Overbergh L., Verstuyf A., Bouillon R., Roep B.O., Badenhoop K., Mathieu C.: The vitamin D receptor gene *FokI* polymorphism: functional impact on the immune system. *Eur. J. Immunol.*, 2007; 37: 395-405

[110] Van Overtvelt L., Lombardi V., Razafindratsita A., Saint-Lu N., Horiot S., Moussu H., Mascarell L., Moingeon P.: IL-10-inducing adjuvants enhance sublingual immunotherapy efficacy in a murine asthma model. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 2008; 145: 152-162

[111] Vignola A.M., Mirabella F., Costanzo G., Di Giorgi R., Gjomarkaj M., Bellia V., Bonsignore G.: Airway remodeling in asthma. *Chest*, 2003; 123: 417S-422S

[112] Wise S.K., Rogers G.A., Ghegan M.D., Harvey R.J., Delgado J.M., Schlosser R.J.: Radiologic staging system for allergic fungal rhinosinusitis (AFRS). *Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 2009; 140: 735-740

[113] Wittke A., Weaver V., Mahon B.D., August A., Cantorna M.T.: Vitamin D receptor-deficient mice fail to develop experimental allergic asthma. *J. Immunol.*, 2004; 173: 3432-3436

[114] Wjst M., Dold S.: Genes, factor X, and allergens: what causes allergic diseases? *Allergy*, 1999; 54: 757-759

[115] Wjst M., Hyppönen E.: Vitamin D serum levels and allergic rhinitis. *Allergy*, 2007; 62: 1085-1086

[116] Wu A.C., Tantisira K., Li L., Fuhlbrigge A.L., Weiss S.T., Litonjua A., Childhood Asthma Management Program Research Group.: Effect of vitamin D and inhaled corticosteroid treatment on lung function in children. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2012; 186: 508-513

[117] Xie Y., Takai T., Chen X., Okumura K., Ogawa H.: Long TSLP transcript expression and release of TSLP induced by TLR ligands and cytokines in human keratinocytes. *J. Dermatol. Sci.*, 2012; 66: 233-237

[118] Xystrakis E., Kusumakar S., Boswell S., Peek E., Urry Z., Richards D.F., Adikibi T., Pridgeon C., Dallman M., Loke T.K., Robinson D.S., Barrat F.J., O'Garra A., Lavender P., Lee T.H., Corrigan C., Hawrylowicz C.M.: Reversing the defective induction of IL-10-secreting regulatory T cells in glucocorticoid-resistant asthma patients. *J. Clin. Invest.*, 2006; 116: 146-155

[119] Zhang Z., Hener P., Frossard N., Kato S., Metzger D., Li M., Chambon P.: Thymic stromal lymphopoietin overproduced by keratinocytes in mouse skin aggravates experimental asthma. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2009; 106: 1536-1541

Autorki deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.