

La vitamina D, el sistema inmune y las enfermedades de la piel

Vitamin D, immune system and skin diseases

Matías Maskin¹

Resumen

El sistema endocrino de la vitamina D tiene un rol esencial en la regulación del metabolismo óseo y la homeostasis del calcio. Sin embargo, los hallazgos de las últimas décadas han revelado un amplio rango de acciones que incluyen la regulación de la diferenciación y proliferación celular y la modulación del sistema inmune y otros sistemas endocrinos. A través de la regulación de la inmunidad innata y adquirida participa en la regulación de la respuesta a diversos antígenos. Estas nuevas acciones sugieren que la vitamina D es un factor ambiental con un rol importante en el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

El nuevo rol modulador de la vitamina D en el sistema inmune ha dado explicación a muchos fenómenos antes desconocidos y ha abierto nuevas oportunidades en el tratamiento de las enfermedades inflamatorias (Dermatol Argent 2009;15(6):401-409).

Palabras clave: vitamina D, inmunidad innata, inmunidad adquirida, psoriasis, lupus, vitiligo, rosácea.

Abstract

The vitamin D endocrine system plays an essential role in calcium homeostasis and bone metabolism. Nevertheless, research during the past decades has revealed a diverse range of biological actions that include induction of cell differentiation, inhibition of cell growth, immunomodulation, and control of other hormonal systems.

Through the innate and adaptative immune systems modulation, vitamin D regulates the response to many antigens. These new actions suggest an important role for vitamin D as a modifiable environmental factor in autoimmune disease.

The new findings on vitamin D actions on immunity have explained its role in the pathogenesis of skin autoimmune diseases, and have offered new possibilities for their treatment (Dermatol Argent 2009;15(6):401-409).

Key words: vitamin D, innate immunity, adaptative immunity, psoriasis, lupus, vitiligo, rosacea.

Introducción

Desde su descubrimiento en 1919, la vitamina D ha tenido un rol central en el control de la homeostasis del calcio y el metabolismo óseo. Durante muchos años el estudio de esta vitamina se centró solamente en estas acciones y en su relación con enfermedades como el raquitismo y la osteomalacia. Sin embargo, a partir de la detección de receptores de vitamina D en células del sistema inmune hace 20 años, se han observado importantes acciones moduladoras de la vitamina D sobre el sistema inmune y la proliferación y diferenciación celular. Esto no sólo cambió el concepto de la vitamina D como regulador del calcio, sino que además sugirió la idea de que esta vitamina tendría roles paracrinos y autocrinos además de los endocrinos. Desde entonces se han realizado grandes avances en el estudio de las nuevas funciones de la vitamina D y su relación con enfermedades inmunológicas. El nuevo rol modulador de la vitamina D en el sistema inmune ha dado explicación a muchos fenómenos antes desconocidos, y ha abierto nuevas oportunidades en el tratamiento de las enfermedades inflamatorias.

Fecha de recepción: 11/9/09 | **Fecha de aprobación:** 29/10/09

1. Servicio de Dermatología. CEMIC. CABA, Rep. Argentina.

Correspondencia

Matías Maskin: matiasmakin@yahoo.com.ar.

Historia de la vitamina D

La palabra vitamina fue utilizada inicialmente por Casimir Funk, en 1911, cuando se encontraba trabajando en el aislamiento de una sustancia antiberiberi en el arroz. Funk concebía a las vitaminas como sustancias nitrogenadas que en pequeñas cantidades eran esenciales en la dieta de los pájaros y los seres humanos. En 1911 aisló un concentrado relacionado con la pirimidina del arroz integral, el cual curaba la polineuropatía de las palomas. Funk pensaba que este compuesto era “vital para la vida”, por lo que lo denominó *vitamina*. Aun cuando no todos estos compuestos son aminos, el nombre ha perdurado hasta la actualidad.

El origen de la vitamina D se remonta aproximadamente a 500 millones de años atrás. Posiblemente se generó del plancton y fue transferida a lo largo de la cadena de los alimentos de origen animal a los peces marinos, donde se almacenó y concentró; por ello la importancia de los peces como fuente de la vitamina D, como el aceite de hígado de bacalao.

Durante la exposición a la luz solar y a las radiaciones ultravioletas, la previtamina D es metabolizada a formas biológicamente más activas. Durante la edad del hielo, la piel blanca se adaptó mejor a la producción de la vitamina D, dada la diferencia en los climas fríos como en los polos norte y sur con días más cortos y con menos sol. En cambio la piel oscura o negra tiene cierta propensión a sintetizar menos o a almacenar más vitamina D. Estas condiciones climáticas condicionaron en ciertas razas la capacidad de producir y almacenar vitamina D, y dieron origen al raquitismo y la osteomalacia.

La historia de la vitamina D es paralela a la del raquitismo y la osteomalacia. A lo largo de la historia estas dos entidades fueron descritas en detalle, pero se desconocía su etiología. En 1861 Trousseau, de Francia, planteó la posibilidad de que el raquitismo fuera causado por una carencia de la exposición solar asociada a una dieta deficiente, y que el aceite de hígado de bacalao podía curarlo. Este compuesto se siguió usando hasta el siglo XX, a pesar de la duda de algunos investigadores. En 1922, Dick plantea que la ausencia de las radiaciones solares, la privación del aire fresco y la ausencia de ejercicio eran los factores relacionados con la etiología del raquitismo. Pocos años después, con el descubrimiento de la vitamina D, se comenzaron a producir formas primarias de colecalciferol que fueron utilizadas para combatir el raquitismo. En la actualidad, la vitamina D y las sales de calcio se han incorporado como suplementos a distintos alimentos y complejos vitamínicos.¹

El sistema de la vitamina D

Metabolismo de la vitamina D

A pesar de que la vitamina D puede ser obtenida por aportes nutricionales, la principal fuente de este secosteroide es la fotosíntesis cutánea inducida por radiación ultravioleta B (UVB). Por lo tanto, por definición, la vitamina D no es una verdadera vitamina y podría ser considerada como una hormona, ya que es una molécula de síntesis endógena que actúa en forma endocrina y su concentración no depende exclusivamente de aportes nutricionales.

El primer paso en la síntesis de vitamina D es la conversión 7-dehidrocolesterol, presente en grandes cantidades en las membranas celulares de los queratinocitos, en previtamina D₃. Esta reacción se produce en los estratos basales y espinoso de la epidermis por la acción de los rayos UVB. La previtamina D₃ así formada se convierte en vitamina D₃ por isomerización térmica en la piel (**Figura 1**). Posteriormente se requieren dos hidroxilaciones para alcanzar la forma biológicamente más activa, que es la 1,25 dihidroxivitamina D₃. La primera de estas reacciones se realiza en el carbono 25, y tiene lugar principalmente en el hígado. Varias enzimas citocromo P450 tienen la capacidad de realizar la 25 hidroxilación, pero la más importante es la codificada por el gen CYP2R1. Esta reacción no tiene una regulación biológica importante, y los niveles de 25 hidroxivitamina D₃ aumentan en relación con la ingesta. La 25 hidroxilación se describió inicialmente en el hígado, pero se encontró posteriormente también en otros órganos, como el riñón, intestino, hueso, piel, pulmón y sistema nervioso central.² La 25 hidroxivitamina D₃ es el principal metabolito circulante de la vitamina D. Es el más soluble en agua y su unión a proteínas ligadoras de vitamina D la protege de la fotodegradación, por lo que es más estable y tiene mayor vida media. Dado que este compuesto aumenta también en relación con la ingesta de vitamina D, es el metabolito que se utiliza para valorar el estado de la vitamina D de los pacientes.

La regulación de la concentración de 25 hidroxivitamina D depende principalmente de los requerimientos de Ca, ya que su déficit estimula la conversión a 1,25 dihidroxivitamina D. La hidroxilación del carbono de la posición 1 alfa del anillo A, es el segundo paso en la formación de la vitamina D y se encuentra mediado por la enzima CYP27B. En con-

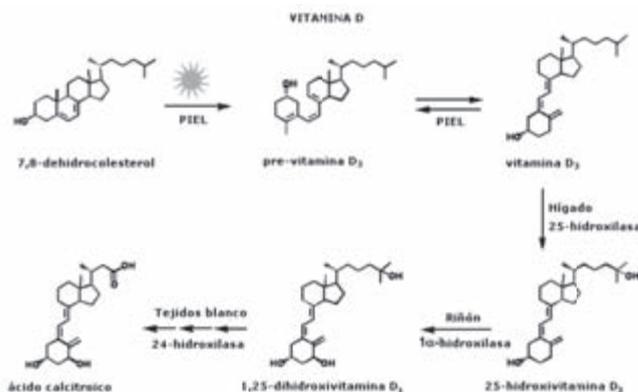


Figura 1. Síntesis, activación y catabolismo de la vitamina D. (Modificado de Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005;289:8-28.)²

diciones fisiológicas, esta reacción ocurre principalmente en los túbulos proximales, distales y colectores del riñón, y está regulada por los niveles de calcio, fosfato y hormona paratiroidea. La principal función de la 1,25 dihidroxivitamina D₃ (1,25 VD₃) formada en el riñón es mantener niveles normales de calcio en sangre, estimulando la reabsorción renal de Ca, el transporte de Ca en el intestino y regulando el metabolismo óseo. Sin embargo, existen muchos otros tipos celulares en los cuales se sintetiza 1,25 VD₃. Tanto la piel, las células del sistema inmune, el colon, la mama, la próstata y el páncreas producen esta hormona, sin participar en la regulación de los niveles séricos de calcio. La hormona formada en estas células cumple funciones autocrinas y paracrinas, regulando la proliferación y diferenciación celular, y la función del sistema inmune³ (Figura 2).

Mecanismos de acción de la vitamina D

La mayor parte de las acciones de la vitamina D están mediadas por el receptor de vitamina D, miembro de la familia de receptores nucleares de hormonas esteroideas. Como la mayoría de los miembros de esta familia, este receptor actúa como un factor de transcripción activado por ligando. Luego de la unión al ligando, se producen cambios conformacionales en la estructura tridimensional del receptor que permiten su transporte hacia el núcleo a través de microtúbulos, donde regula la transcripción mediada por la unión a sitios específicos. Estos sitios de unión se denominan elementos de respuesta al receptor de vitamina D (ERVD). En estado de reposo, los receptores nucleares se encuentran unidos a proteínas correguladoras supresoras, que impiden su unión a los genes. Cuando el ligando se une al receptor, se disocia la unión a estas proteínas y se reclutan proteínas correguladoras activadoras. Estas proteínas poseen actividad histona acetilasa, lo que les permite relajar la cromatina y favorecer la unión del receptor al ERVD.⁴ La concentración de proteínas correguladoras activadoras y supresoras es distinta en los diferentes tipos celulares, y su equilibrio funciona como una forma de regulación de la acción de la vitamina D en los distintos tejidos².

El receptor de vitamina D se une a sitios específicos del ADN, activando genes de respuesta primaria. Los productos de estos genes pueden actuar en forma directa, o activar a su vez otros genes denominados genes de respuesta secundaria. Los productos de los genes de respuesta secundaria contribuyen a la acción biológica de la vitamina D, pero su

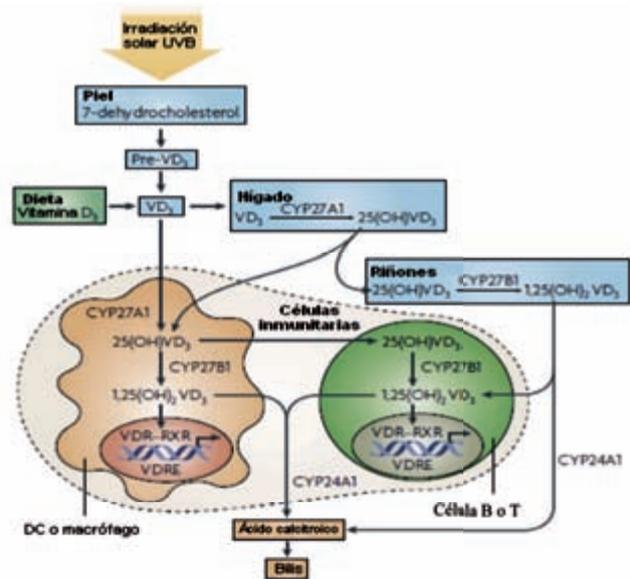


Figura 2. Metabolismo de la vitamina D en las células del sistema inmune. (Modificado de Moro JR, Iwata M, von Andriano UH. Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage. *Nat Rev Immunol* 2008;8:685-698.)

acción se observa horas o días después de la activación de los genes primarios. Además de la activación de genes, el receptor de vitamina D puede también suprimirlos, pero los mecanismos de inhibición genética no se conocen aún con precisión.⁴

La vitamina D actúa sobre genes que transcriben proteínas transportadoras del calcio, y enzimas involucradas en la formación del hueso, como la osteopontina y la osteocalcina. Además actúa sobre genes que regulan el ciclo celular, e inhibe de esta manera la proliferación de distintos tipos celulares. Son blanco de la acción de la vitamina D el gen de la ciclina C y los inhibidores de ciclina p21 y p27. El aumento de los productos de estos genes mantiene a las células en la fase G₀, y no permite su ingreso en fase S.

Además de actuar sobre el ADN, la vitamina D genera respuestas muy rápidas que no involucran la expresión genética. Estas respuestas están mediadas por receptores de membrana, que producen aumentos en el Ca intracelular, el GMP cíclico, la proteína quinasa C, las MAP kinasas y en la síntesis de prostaglandinas. Existen por lo menos dos receptores que median estas acciones, de los cuales el más estudiado es la proteína ligadora de esteroideas de respuesta rápida asociada a la membrana (1,25 D₃ MARRS).

La vitamina D y el sistema inmune

Durante muchos años se consideró que la vitamina D actuaba exclusivamente sobre el metabolismo óseo, regulando los niveles séricos de calcio. A principios de la década de 1980 se descubrió que los macrófagos de las enfermedades formadoras de granulomas podían generar 1,25(OH)₂ vitamina D, por lo que comenzaron a estudiarse las acciones de esta vitamina sobre el sistema inmune. Dos descubrimientos posteriores, la pre-

sencia de receptores de vitamina D en células inflamatorias humanas activadas y la capacidad de la vitamina D para inhibir la proliferación de linfocitos T, confirmaron el rol inmunomodulador de esta vitamina. Otras acciones no clásicas fueron estudiadas desde ese momento, con principal interés en las acciones angioproliferativas e inmunomoduladoras.⁵ La capacidad de la vitamina D de inhibir la proliferación celular cobró importancia por su potencial utilización en el tratamiento del cáncer. Sin embargo, este uso se vio limitado por sus efectos sobre el metabolismo del calcio. Desde entonces, se han estado desarrollando moléculas sintéticas que conserven la capacidad antiproliferativa e inmunosupresora de la vitamina D, pero que no aumenten los niveles séricos de calcio.

El sistema inmune innato

Definido de manera general, el sistema inmune innato comprende a todos los mecanismos que impiden la infección, pero que no requieren el reconocimiento específico del patógeno. En la piel, este sistema incluye la barrera química y física del estrato córneo y distintos tipos celulares como los queratinocitos, los neutrófilos y los macrófagos. Estas células participan secretando péptidos antimicrobianos y diversas citocinas, que desencadenan los procesos inflamatorios.⁶

Péptidos antimicrobianos

Los péptidos antimicrobianos son pequeños péptidos catiónicos que actúan eliminando bacterias, y desencadenan y coordinan múltiples respuestas del sistema inmune innato y adquirido. Entre estos péptidos, las catelicidinas son secretadas en la piel por los queratinocitos, las glándulas sebáceas, las glándulas eccrinas y los neutrófilos, y están relacionadas con diversas enfermedades cutáneas.

En los seres humanos sólo existe una catelicidina, el péptido LL-37, el cual se origina en una proteína precursora inactiva. Esta proteína, denominada hCAP 18, es procesada por serina proteasas para formar el péptido activo. El LL-37 tiene la capacidad de destruir las envolturas virales y paredes bacterianas formando poros, y tiene también actividad antifúngica. Además de eliminar patógenos en forma directa, el LL-37 actúa neutralizando el lipopolisacárido bacteriano, y funciona como factor quimiotáctico para neutrófilos y monocitos.⁷ Las catelicidinas también envían señales de alarma a células epiteliales y del sistema inmune, a través de la activación de péptidos formilo similar receptores de membrana, y receptores de membrana asociados a proteína G.⁸

La vitamina D participa en la regulación de la expresión de las catelicidinas, ya que el gen que las codifica posee un elemento de respuesta a vitamina D.⁹ En respuesta a heridas cutáneas, la liberación de TGF- β induce la expresión de CYP27B en los queratinocitos, con la consecuente formación local de 1,25 vitamina D. Ésta estimula la síntesis de LL-37, la cual protege

la herida contra infecciones bacterianas y estimula la producción de receptor similar Toll-2 y CD14, otros elementos importantes del sistema inmune innato.¹⁰ Además, en respuesta a la injuria, los queratinocitos secretan la quimiocina CCL27, la cual se une al receptor epidermotrópico CCR10 en los linfocitos T. Este receptor es inducido por la vitamina D y permite la migración de estas células a la piel, lo cual favorece la respuesta inmune.¹¹

Receptores de reconocimiento de patrones

La detección de los patógenos por las células del sistema inmune innato se lleva a cabo en parte por los receptores de reconocimiento de patrones (RRP). En la piel, estos receptores están presentes en células epiteliales y del sistema inmune, y son activados por patrones moleculares asociados a patógenos. Es decir, su activación no es producida por antígenos específicos sino por patrones moleculares conservados en las distintas especies de patógenos. Los receptores similar Toll son una de las principales familias de RRP, y su activación se ha relacionado al desarrollo de distintas enfermedades cutáneas. Existen 10 tipos de receptores similar Toll, y cada uno de ellos es activado por distintos tipos de moléculas. Aquellos que reconocen ácidos nucleicos son intracelulares, mientras que el resto se expresa en la membrana celular.

El receptor similar Toll tipo 2 es expresado en la superficie de las células del sistema inmune y es activado por la unión a lipoproteínas triaciladas, como las que contiene el *Mycobacterium tuberculosis*.¹² Recientemente se descubrió que el TLR2 ejerce sus acciones bactericidas mediante la activación del sistema de la vitamina D (**Figura 3**). Al activarse, este receptor induce la expresión del receptor de vitamina D y aumenta la síntesis de CYP27B1, lo cual produce el aumento en la concentración de 1,25 dihidroxivitamina D.¹³ En los monocitos, la activación de este sistema estimula la síntesis de LL-37, la cual tiene acción bactericida directa. Dado que la activación de las catelicidinas depende de la concentración de 25 hidroxivitamina D en plasma, su disminución podría favorecer el desarrollo de algunas enfermedades. Estas alteraciones podrían explicar el aumento de la susceptibilidad a desarrollar formas graves de tuberculosis en los pacientes de raza negra. En esta raza, el mayor contenido de melanina disminuye la fotosíntesis de vitamina D, y consecuentemente genera menor producción de catelicidinas. A su vez, la relación entre el sistema de la vitamina D y los receptores similar Toll daría una explicación a los tratamientos lumínicos para la tuberculosis utilizados a principios del siglo XX. Por la utilización de radiación ultravioleta para el tratamiento del lupus vulgar, Niels Finsen recibió el premio Nobel de Medicina en 1903.

La comprensión de los mecanismos antimicrobianos desencadenados por los receptores de reconocimiento de patrones y el sistema de la vitamina D ha permitido entender las diferencias interraciales en la susceptibilidad a infecciones, y abre puertas al posible rol modulador de la respuesta inmune innata para prevenir y tratar enfermedades infecciosas.

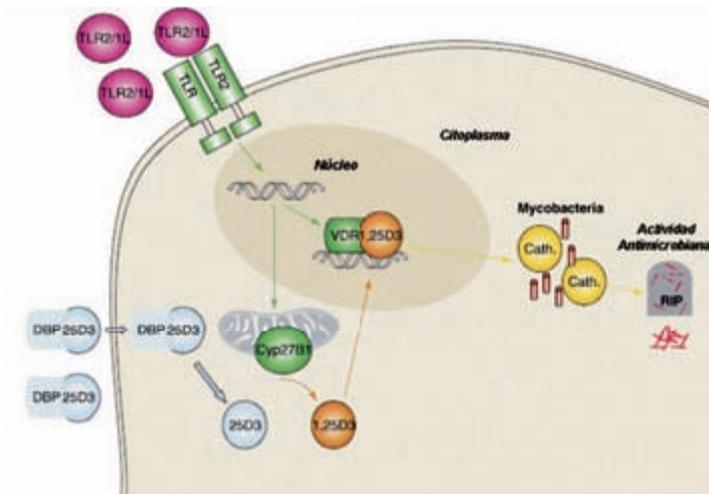


Figura 3. Acción bactericida de la vitamina D sobre las micobacterias. (Modificado de Liu PT, Krutzik SR, Modlin RL. Therapeutic implications of the TLR and VDR partnership. Trends Mol Med 2007;13:117-124.)

Células dendríticas

Las células dendríticas son células presentadoras de antígenos que se encuentran en distintos estadios de diferenciación en órganos linfoides y no linfoides, actuando como centinelas de señales de peligro. Luego de tener contacto con antígenos, migran hacia los ganglios linfáticos, donde interactúan con los linfocitos para desencadenar una respuesta inmune. Esta respuesta puede ser tanto inmunogénica como tolerogénica. Particularmente se observó que las células dendríticas indiferenciadas estimulan una respuesta tolerogénica al inducir un fenotipo regulador en los linfocitos que activa.¹⁴

Las células presentadoras de antígenos, y principalmente las células dendríticas, son blanco de la acción de la vitamina D tanto *in vitro* como *in vivo*. La vitamina D y sus análogos actúan sobre las células dendríticas inhibiendo la proliferación y síntesis de citocinas proinflamatorias. La 1,25(OH)₂VD₃ impide la diferenciación de los precursores de monocitos en células dendríticas inmaduras, e inhiben la capacidad de éstas de completar la diferenciación terminal. Esta maduración se impide al suprimir en forma paracrina la producción del componente RelB del factor nuclear kappa B.¹⁵ Además, la vitamina D disminuye tanto *in vitro* como *in vivo* la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad II y de moléculas coestimuladoras en la superficie de las células dendríticas (como CD40, CD80 y CD 86), inhibiendo así las señales de coestimulación necesarias para la activación completa de los linfocitos T.¹⁶

La acción de la vitamina D sobre las células dendríticas también disminuye la secreción de IL-12 y aumenta la producción de IL-10. La IL-12 es la principal responsable de determinar un patrón de respuesta de tipo Th1, por lo que, al inhibir esta citocina y estimular la síntesis de IL-10, se inclina la respuesta inmune hacia un patrón de tipo Th2.¹⁷ Estas acciones, sumadas a la inhibición de la maduración, son las responsables de la inducción de una respuesta tolerogénica. Además, la vitamina D y sus análogos tienen otras acciones que modifican la acción de las células dendríticas, como la inhibición de la síntesis de quimiocinas y la estimulación de la expresión del receptor

ILT3.¹⁸ Este receptor participa en la inducción de respuestas de tolerancia, ya que es necesario para la formación de linfocitos T reguladores.¹⁹ Existen dos subpoblaciones de células dendríticas, que se diferencian por expresar distintos receptores de reconocimiento de patrones y moléculas de coestimulación, y por secretar distintos tipos de citocinas. Éstas son las células dendríticas mieloides y las células dendríticas plasmocitoides, y la acción de la vitamina D es diferente en estas subpoblaciones celulares. Esta hormona actúa de manera selectiva sobre las células dendríticas mieloides, inhibiendo la síntesis de citocinas Th1 y promoviendo la formación de linfocitos T reguladores. Sin embargo, no actúa sobre las células dendríticas plasmocitoides. Éstas tienen la característica de promover la diferenciación de linfocitos CD4 vírgenes en linfocitos productores de IL-10 y linfocitos T reguladores. De esta manera, al no actuar sobre esta subpoblación de células dendríticas, la vitamina D favorece la respuesta tolerogénica.²⁰ Todas las acciones descritas sobre las células dendríticas y sus precursores inducen la formación de una respuesta tolerogénica, de tipo Th2, inhibiendo así los procesos inflamatorios.

El sistema inmune adquirido

La respuesta inmune adquirida se define como la capacidad de los linfocitos T y B de responder a antígenos específicos, presentados por distintas células del sistema inmune, mediante secreción de citocinas e inmunoglobulinas. El sistema endocrino de la vitamina D actúa sobre distintos procesos biológicos que regulan este tipo de inmunidad y participa en la diferenciación de los linfocitos y la polarización de la respuesta inflamatoria.

Linfocitos

Además de los efectos ejercidos a través de la modulación de la acción de las células dendríticas, la vitamina D actúa en forma directa sobre los linfocitos T inhibiendo la secreción de citocinas proinflamatorias como el interferón α (IFN- α) y la IL-2.²¹ Al actuar sobre el IFN- α bloquea la principal señal de retroalimentación hacia las células dendríticas, lo que genera una disminución en su capacidad de presentar antígenos a los linfocitos. La interleucina 2 es un estímulo autocrino para la proliferación linfocitaria, por lo que, al inhibirla, la 1,25 VD disminuye la activación y expansión clonal de los linfocitos. Al mismo tiempo, actúa sobre células vírgenes estimulando

la síntesis de IL-5 e IL-10, lo cual genera un fenotipo de respuesta Th2.²² A esta respuesta antiinflamatoria se suman los linfocitos T reguladores, los cuales son reclutados por la secreción de la quimiocina CCL22 secretada por las células dendríticas mieloides inmaduras. Además de reclutarlos, la vitamina D induce la formación de nuevos linfocitos T reguladores, y aumenta la capacidad inmunoreguladora de los ya existentes.²³ Estos linfocitos se caracterizan por secretar IL-10, y previenen el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

La acción de la vitamina D sobre el sistema inmune también afecta a la subpoblación de linfocitos Th17. Estos linfocitos T helper, recientemente descritos, se caracterizan por secretar IL-17 y participar en la patogenia de enfermedades autoinmunes. Para la formación de linfocitos Th17 a partir de linfocitos vírgenes, se requiere del estímulo de TGF- β e IL-6, en presencia de un medio rico en IL-23.²⁴ La vitamina D inhibe la secreción de IL-23 e IL-6, pero no la de TGF- β . Al cambiar las concentraciones de citocinas en el medio, se favorece la formación de linfocitos T reguladores, que requieren medios ricos en TGF- β para desarrollarse. De esta manera se favorece una respuesta tolerogénica también a este nivel.

Los linfocitos B también son blanco de la acción de la vitamina D. Sobre estas células, tiene efectos directos y potentes, estimulando la apoptosis, inhibiendo su proliferación y formación de células de memoria, y deteniendo la diferenciación a células plasmáticas y la síntesis de inmunoglobulinas.²⁵

En conclusión, todas las acciones de la vitamina D sobre el sistema inmune inhiben las respuestas proinflamatorias mediadas por los linfocitos Th1 y Th17, favoreciendo una respuesta antiinflamatoria y tolerogénica (Figura 4). Esta respuesta es llevada a cabo por células dendríticas tolerogénicas y por los linfocitos T reguladores y Th2, y es la base del uso de agonistas de la vitamina D en el tratamiento de las enfermedades inmunomediadas.

La vitamina D, el sistema inmune y las enfermedades de la piel

Además de tener una base genética, los factores ambientales juegan un rol esencial en el desarrollo de las enfermedades autoinmunes. Desde la década del 90, se han realizado muchas observaciones que promueven la idea que las alteraciones en la homeostasis de la vitamina D contribuyen a la génesis de las enfermedades autoinmunes. Tanto la ausencia o

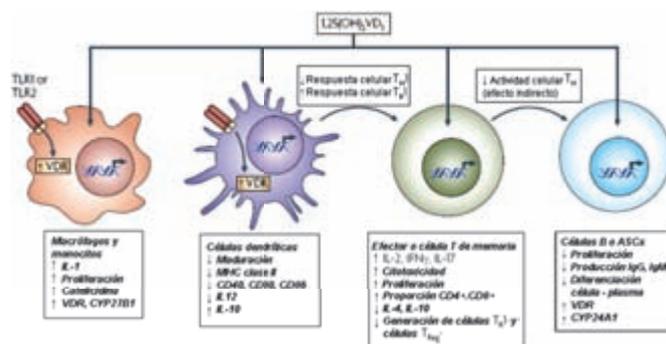


Figura 4. Acciones de la vitamina D sobre las células del sistema inmune. (Modificado de Moro JR, Iwata M, von Andriano UH. Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage. *Nat Rev Immunol.* 2008;8:685-98.)

deficiencia, como las utilizaciones farmacológicas de vitamina D, afectan las funciones del sistema inmune en distintos modelos animales de enfermedades inmuno-mediadas. En algunas enfermedades dermatológicas de origen inmune, también se han encontrado relaciones entre esta hormona y la patogenia de estas entidades.

Psoriasis

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta la piel y las articulaciones. Si bien su etiología no se ha dilucidado aún por completo, se sospecha un proceso autoinmune en un medio genéticamente predispuesto. Esta reacción autoinmune desencadena eventos inflamatorios que producen la activación de las subpoblaciones de linfocitos Th1 y Th17, las cuales a través de distintos mediadores generan las alteraciones cutáneas observadas en esta enfermedad.²⁶ Si bien mucho se ha estudiado sobre los procesos inflamatorios que se observan en la psoriasis, aún no se conoce cuáles son los eventos iniciales que activan la inflamación. En un estudio reciente, se descubrió que el péptido antimicrobiano LL-37, aislado en la piel de pacientes con psoriasis, forma complejos con el ADN humano que tienen la capacidad de activar las células dendríticas plasmocitoides. Estas células no son habitualmente activadas por ADN propio, pero al unirse al LL-37 estimulan al receptor similar Toll 9 y generan la liberación de interferón α .²⁷ A partir de esta molécula se estimulan las distintas cascadas inflamatorias que llevarán a la activación de los linfocitos Th1 y Th17. La piel de los pacientes con psoriasis presenta un aumento en la concentración de LL37, por lo que ante traumatismos cutáneos podrían formarse nuevos complejos ADN-LL37 que activen las cascadas inflamatorias que desencadenan la psoriasis. Estos eventos podrían explicar el fenómeno descrito por Koebner en la piel de pacientes que sufren psoriasis, por el cual surgen nuevas lesiones en áreas sometidas a presión o traumatismos.

Los efectos de la vitamina D sobre la inmunidad adquirida, principalmente la inhibición de la respuesta Th1-Th17 y el viraje hacia una respuesta Th2, explican por qué esta vitamina ha sido utilizada exitosamente en pacientes con psoriasis. Además, sus efectos sobre la proliferación y maduración de los queratinocitos actuarían revirtiendo las alteraciones observadas en la epidermis de estos pacientes. Sin embargo, por lo expuesto anteriormente, la vitamina D aumentaría la concentración del péptido LL-37 en la epidermis, estimulando así los eventos inflamatorios que desen-

cadena de la psoriasis.²⁸ Además al aumentar la concentración de la proteína kinasa C (PKC) por medio de sus acciones no genómicas, favorecería la proliferación y activación de los linfocitos. En un estudio reciente se demostró que la inhibición de la PKC produce importantes mejorías terapéuticas en pacientes con psoriasis.²⁹ Estos fenómenos explicarían la respuesta variable que se obtiene en el tratamiento tópico de la psoriasis con derivados de la vitamina D.

Vitiligo

El vitiligo es una enfermedad caracterizada por la aparición de máculas hipopigmentadas en la piel, secundarias a la destrucción de los melanocitos. Existen distintas teorías acerca de su origen, pero la hipótesis de una reacción autoinmune es la más aceptada en los últimos años.

La vitamina D estimula la diferenciación e inhibe la proliferación de muchos tipos de células tumorales, incluidas algunas líneas celulares de melanoma. En cultivos de melanocitos, la vitamina D aumenta el contenido y la actividad de tirosinasa y el número de melanocitos positivos con la tinción de DOPA. En un estudio reciente se demostró que actúa estimulando la producción del receptor de endotelina 3 en precursores melanocíticos pero no en melanocitos maduros. La estimulación del receptor de endotelina 3 favorece la síntesis de MITF, un factor de transcripción que regula la maduración de los melanocitos y la síntesis de tirosinasa. El hecho de que la repigmentación de las máculas de pacientes con vitiligo tratados con calcipotriol sea perifolicular sugiere que, al igual que lo observado *in vitro*, los análogos de la vitamina D actúan sobre las células troncales del bulbo piloso estimulando la maduración de melanocitos y la repigmentación, pero no actúan sobre melanocitos maduros.³⁰

Las acciones de la vitamina D sobre la respuesta autoinmune, que favorecerían una inhibición de la respuesta Th1 observada en estos pacientes,³¹ sumadas a las acciones de la vitamina D sobre los melanocitos, dan un fundamento al uso de calcipotriol en los pacientes con vitiligo. Además, podrían explicar en parte la mejoría en la repigmentación observada en pacientes que utilizan fototerapia con UVB en lugar de PUVA.³²

Rosácea

La rosácea es un trastorno inflamatorio crónico que se caracteriza por cursar con períodos de remisión y exacerbación. Afecta la región centrofacial, y clínicamente se presenta con eritema, telangiectasias, pápulas, pústulas, lesiones oculares y rinofima. A pesar de ser una entidad muy frecuente, su etiología y patogénesis no se conocen con precisión.

En un estudio reciente, se demostró que los pacientes que sufren rosácea tienen niveles aumentados de LL-37 en la superficie de la piel. Esta alteración se debe a trastornos en el procesamiento del péptido, por un aumento en la actividad serina proteasa en la superficie cutánea. El aumento de la concentración

de catelicidinas desencadena procesos inflamatorios que causan la aparición de eritema y telangiectasias, dos de las principales características de la rosácea.³³ La inhibición de la actividad serina proteasa producida por la minociclina podría explicar su eficacia en el tratamiento de las formas más inflamatorias de esta enfermedad.

El rol de la vitamina D en la génesis de esta enfermedad aún no es claro, pero se han encontrado polimorfismos del receptor de vitamina D en estos pacientes. La sobreactivación de este receptor favorecería el aumento de LL-37 y explicaría el inicio de las cascadas inflamatorias. El agravamiento de esta enfermedad con la exposición solar también podría ser causada por la estimulación local de la síntesis de 1, 25 VD.

Lupus eritematoso sistémico (LES)

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad autoinmune que compromete múltiples órganos y cursa con períodos de exacerbaciones y remisiones. Si bien su distribución es universal, esta enfermedad es tres veces más frecuente en afroamericanos que en caucásicos.³⁴ Además, en estos pacientes el inicio de la enfermedad es precoz y tienen mayor morbimortalidad. Si bien estas diferencias pueden explicarse parcialmente por factores genéticos y socioeconómicos, éstos no explican el aumento de la incidencia del lupus en estos pacientes en los últimos 20 años, ni las diferentes incidencias entre afroamericanos y negros de África occidental.

En modelos animales se ha demostrado un rol de la vitamina D en la prevención y el control del desarrollo de enfermedades autoinmunes. En el caso del lupus eritematoso sistémico, estudios recientes han sugerido una relación entre la deficiencia de vitamina D y el desarrollo de la enfermedad. Ensayos *in vitro* han demostrado además que el agregado de vitamina D revierte las alteraciones características del LES. Estos datos sugieren que las alteraciones inmunológicas producidas por el déficit de vitamina D podrían generar una disminución de la tolerancia inmunológica, permitiendo el desarrollo de esta enfermedad autoinmune en pacientes genéticamente predispuestos.³⁵ La menor concentración en plasma de vitamina D en pacientes de raza negra podría explicar el aumento de la incidencia y las características clínicas del LES en estos pacientes.

El déficit de vitamina D es frecuente en pacientes con LES, y esto se debe a las alteraciones metabólicas observadas en estos pacientes. El uso de esteroides en forma crónica altera el metabolismo de la vitamina D, las alteraciones renales disminuyen la producción de 1,25 dihidroxivitamina D y la fotosensibilidad lleva a los pacientes a tomar conductas que disminuyen la exposición al sol. Distintos estudios han encontrado una relación temporal entre el déficit de vitamina D y la presencia y la severidad de LES.³⁶ Sin embargo, los datos obtenidos en los estudios son retrospectivos, y en estudios de cohorte de pacientes sin enfermedades autoinmunes no se observó asociación entre el déficit de vitamina D y un mayor riesgo de desarrollar LES. Por lo tanto, si bien hay datos que sugieren que menores concentra-

ciones de vitamina D podrían favorecer el desarrollo de esta enfermedad, aún no es claro si el déficit de vitamina D precede y propicia la aparición de lupus, o si esta entidad genera alteraciones que provocan la disminución sérica de esta vitamina.

Teniendo en cuenta lo expuesto antes, las recomendaciones actuales sugieren estudiar y corregir posibles déficit de vitamina D en pacientes que sufren LES, por su posible relación con el desarrollo de la enfermedad y su grado de severidad.

Conclusión

El sistema de la vitamina D surgió hace millones de años y se fue adaptando durante la evolución a los hábitos de las distintas especies. En el ser humano, la adquisición de la fotoproducción cutánea de vitamina D surgió como una adaptación a la exposición solar. Clásicamente, esta vitamina se ha relacionado a la regulación del metabolismo óseo, pero recientemente se han descrito muchas otras funciones endocrinas y paracrinas, como la modulación del sistema inmune, y la regulación de la proliferación y maduración celular.³⁷

La modulación del sistema inmune ha cobrado mucha relevancia en los últimos años por sus posibles utilidades terapéuticas. Las alteraciones producidas en las células de la inmunidad adquirida favorecen el desarrollo de respuestas antiinflamatorias, y disminuyen su capacidad de proliferación en respuesta a antígenos. Sin embargo, la inhibición de la respuesta inflamatoria, de la presentación de antígenos y de la producción de anticuerpos en la superficie cutánea favorecería de alguna manera el desarrollo de enfermedades infecciosas. ¿Por qué un sistema preservado durante la evolución inhibe respuestas proinflamatorias en una de las principales barreras del organismo? La exposición permanente a nuevos antígenos produciría respuestas inmunes constantes, generando un ambiente rico en citocinas proinflamatorias que generarían alteraciones en el desarrollo normal de la piel. Favoreciendo el desarrollo de un ambiente antiinflamatorio, se induce la tolerancia a los antígenos de exposición frecuente, inhibiendo respuestas de contacto permanentes. Además, la exposición solar excesiva también induce inflamación, por lo que la activación de la vitamina D prevendría las reacciones provocadas por las quemaduras solares. En contraposición a estas acciones, la activación del sistema inmune innato, como sucede en las heridas cutáneas, previene el desarrollo de infecciones y equilibra en algún sentido las acciones de la vitamina D sobre la inmunidad adquirida. De esta forma, la inmunosupresión relativa del sistema inmune adquirido estaría contrarrestada por la estimulación de la inmunidad innata. Este equilibrio puede alterarse en ocasiones, provocando el desarrollo de enfermedades inflamatorias como la psoriasis, el lupus eritematoso y la rosácea.

Las acciones de la vitamina D en el sistema inmune adquirido también tendrían un rol modulador que permitiría controlar el desarrollo de enfermedades autoinmunes. Estas enfermedades se observan cada vez con mayor frecuencia en los países

desarrollados, y algunos autores justifican este aumento en la teoría de la higiene. De acuerdo con lo postulado en esta teoría, el desarrollo de los países ha generado avances en los sistemas de salud que limitan el número de infecciones a través de vacunaciones y mejoras sanitarias. A su vez esto evita la exposición a antígenos que permiten montar respuestas de tolerancia y favorece el desarrollo de enfermedades autoinmunes, las cuales han aumentado su frecuencia de aparición en las últimas décadas. Siguiendo esta teoría, las pautas de protección solar practicadas en estos países en los últimos años como forma de prevenir el cáncer de piel, sumadas al inadecuado aporte de vitamina D en la dieta, favorecerían la pérdida de la tolerancia inmune inducida por esta hormona. Los hallazgos de niveles disminuidos de esta vitamina en los pacientes con lupus eritematoso sistémico son un ejemplo de esta situación. En otras enfermedades inflamatorias como la artritis reumatoidea, la esclerosis múltiple y la enfermedad inflamatoria intestinal, también se han observado alteraciones similares en el estado de la vitamina D.

Todo lo expuesto anteriormente podría sugerir de alguna manera que evitar en exceso la exposición solar podría tener importantes consecuencias negativas para la homeostasis inmunológica cutánea. Esto ha generado importantes discusiones académicas acerca de los consejos y pautas de protección solar indicados por los dermatólogos. Recientemente, la Academia Norteamericana de Dermatología ha desarrollado una declaración en la cual recomienda que “debe obtenerse una cantidad adecuada de vitamina D en la dieta, la cual incluye alimentos ricos en vitamina D, alimentos fortificados con vitamina D y/o suplementos de vitamina D; no debe obtenerse de la exposición no protegida a radiaciones ultravioletas”. De esta manera, suplementos dietéticos aportarían la solución a las alteraciones producidas por la falta de vitamina D, sin producir los riesgos carcinogénicos de una exposición innecesaria a la luz solar.

Aún quedan muchas incertidumbres acerca de la relación de la vitamina D y el sistema inmune, pero los conocimientos actuales vislumbran importantes funciones en la inmunomodulación. Se han generado muchas expectativas alrededor de esta hormona, ya que podría suplir las funciones de los glucocorticoides sin producir sus conocidos y limitantes efectos adversos. Sin embargo, las alteraciones en el metabolismo óseo todavía limitan las indicaciones de los análogos sistémicos de la vitamina D. El desarrollo de nuevos análogos sintéticos sin acciones sobre el metabolismo del calcio podrían aportar una nueva opción a muchas enfermedades de origen inmunológico.

Agradecimientos

- Al Dr. Fernando Stengel, por sus comentarios y apoyo en la elaboración del artículo.
- A la Dra. María Inés Hernández, por sus aportes en la corrección del artículo.

Referencias

- Gamarra AI, Restrepo Suárez JF. Historia de la vitamina D. *Revista Colombiana de Reumatología* 2005;12:11-32.
- Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005;289:8-28.
- Anderson PA, May BK, Morris HA. Vitamin D metabolism: new concepts and clinical implications. *Clin Biochem Rev* 2003;24:13-26.
- Carlberg C, Seuter S. The Vitamin D receptor. *Dermatol Clin* 2007;25:515-523.
- Lemire JM, Adams JS, Sakai R, Jordan SC. $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D₃ suppresses proliferation and immunoglobulin production by normal human peripheral blood mononuclear cells. *J Clin Invest* 1984;74: 657-661.
- Schauber J, Gallo RL. The vitamin D pathway: a new target for control of the skin's immune response? *Exp Dermatol* 2008;17:633-639.
- Durr UHN, Sudheendra US, Ramamoorthy A. LL-37, the only human member of the cathelicidin family of antimicrobial peptides. *Biochimica et Biophysica Acta* 2006;1758:1408-1425.
- Liu PT, Krutzik SR, Modlin RL. Therapeutic implications of the TLR and VDR partnership. *Trends Mol Med* 2007;1:117-124.
- Wang TT, Nestel FP, Bourdeau V, Nagai Y, et al. Cutting edge: $1,25$ -dihydroxyvitamin D₃ is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. *J Immunol* 2004;173:2909-2912.
- Schauber J, Dorschner RA, Coda AB, Buchau AS, et al. Injury enhances TLR2 function and antimicrobial peptide expression through a vitamin D-dependent mechanism. *J Clin Invest* 2007;117:803-811.
- Sigmundsdottir H, Pan J, Debes GF, Alt C, et al. DCs metabolize sunlight-induced vitamin D₃ to 'program' T cell attraction to the epidermal chemokine CCL27. *Nat Immunol* 2007;8:285-293.
- Liu PT, Stenger S, Tang DH, Modlin RL. Cutting edge: Vitamin D-mediated human antimicrobial activity against *Mycobacterium tuberculosis* is dependent on the induction of cathelicidin 1. *J Immunol* 2007;179: 2060-2063.
- Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* 2006;311: 1770-1773.
- Jonuleit H, Schmitt E, Schuler G, Knop J, Enk AH. Induction of interleukin 10-producing, nonproliferating CD4(+) T cells with regulatory properties by repetitive stimulation with allogeneic immature human dendritic cells. *J Exp Med* 2000;192:1213-1222.
- Dong X, Lutz W, Schroeder TM, Bachman LA, et al. Regulation of RelB in dendritic cells by means of modulated association of vitamin D receptor and histone deacetylase 3 with the promoter. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:16007-16012.
- D'Ambrosio D, Cippitelli M, Cocciolo MG, Mazzeo D, et al. Inhibition of IL-12 production by $1,25$ -dihydroxyvitamin D₃. Involvement of NF- κ B downregulation in transcriptional repression of the p40 gene. *J Clin Invest* 1998;101:252-262.
- Penna G, Adorini L. $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D₃ inhibits differentiation, maturation, activation, and survival of dendritic cells leading to impaired alloreactive T cell activation. *J Immunol* 2000;164:2405-2411.
- Chang CC, Ciubotariu R, Manavalan JS, Yuan J, et al. Tolerization of dendritic cells by T(S) cells: the crucial role of inhibitory receptors ILT3 and ILT4. *Nat Immunol* 2002;3:237-243.
- Penna G, Roncari A, Amuchastequi S, Daniel KC, et al. Expression of the inhibitory receptor ILT3 on dendritic cells is dispensable for induction of CD4+Foxp3+ regulatory T cells by $1,25$ -dihydroxyvitamin D₃. *Blood* 2005;106:3490-3497.
- Penna G, Amuchastequi S, Giarratana N, Daniel KC, et al. $1,25$ -Dihydroxyvitamin D₃ selectively modulates tolerogenic properties in myeloid but not plasmacytoid dendritic cells. *J Immunol* 2007;178:145-153.
- van Etten E, Mathieu C. Immunoregulation by $1,25$ -dihydroxyvitamin D₃: Basic concepts. *J Steroid Biochem Molecular Biology* 2005;97:93-101.
- Adorini L, Penna G. Control of autoimmune diseases by the vitamin D endocrine system. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008;4:81.
- Barrat FJ, Cua DJ, Boonstra A, Richards DF, et al. In vitro generation of interleukin 10-producing regulatory CD4+ 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.
- Ouyang W, Kolls JK, Zheng Y. The biological functions of T helper 17 cell effector cytokines in inflammation. *Immunity* 2008;28:454-467.
- Chen S, Sims GP, Chen XX, Gu YY, et al. Modulatory effects of $1,25$ -dihydroxyvitamin D₃ on human B cell differentiation. *J Immunol* 2007;179: 1634-1647.
- Lowes MA, Bowcock AM, Krueger JG. Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature* 2007;445:866-873.
- Lande R, Gregorio J, Facchinetti V, Chatterjee B, et al. Plasmacytoid dendritic cells sense self-DNA coupled with antimicrobial peptide. *Nature* 2007;449:564-569.
- Ong PY, Ohtake T, Brandt C, Strickland I, et al. Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2002 10;34:1151-1160.
- Skvara H, Dawid M, Kleyn E, Wolff B, et al. The PKC inhibitor AEB071 may be a therapeutic option for psoriasis. *J Clin Invest* 2008;118:3151-3159.
- Watabe H, Soma Y, Kawa Y, Ito M, et al. Differentiation of murine melanocyte precursors induced by $1,25$ -dihydroxyvitamin D₃ is associated with the stimulation of endothelin B receptor expression. *J Invest Dermatol* 2002;119:583-589.
- Oyarbide-Valencia K, van den Boorn J, Denman CJ, Li M, et al. Therapeutic implications of autoimmune vitiligo T cells. *Autoimmun Rev* 2006;5:486-492.
- Yones SS, Palmer RA, Garibaldinos TM, Hawk JL. Randomized double-blind trial of treatment of vitiligo: efficacy of psoralen-UV-A therapy vs narrowband-UV-B therapy. *Arch Dermatol* 2007;143:578-584.
- Yamasaki K, Di Nardo A, Bardan A, Murakami M, et al. Increased serine protease activity and cathelicidin promotes skin inflammation in rosacea. *Nat Med* 2007;13:975-980.
- Kamen DL, Aranow C. The link between vitamin D deficiency and systemic lupus erythematosus. *Current Rheumatol Reports* 2008;10:273-280.
- Cutolo M, Otsa K. Vitamin D, immunity and lupus. *Lupus* 2008;17:6-10.
- Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Olivares N, Martínez-Berriotxo A, et al. Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus: prevalence, predictors and clinical consequences. *Rheumatology* 2008;47:920-923.
- Moro JR, Iwata M, von Andriano UH. Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage. *Nat Rev Immunol* 2008;8:685-698.

La vitamina D, el sistema inmune y las enfermedades de la piel

Vitamin D, immune system and skin diseases

Matías Maskin

Cuestionario de autoevaluación

(Señale las opciones correctas)

1. ¿Cuál es la principal fuente de vitamina D en el ser humano?

- a. Aportes nutricionales
- b. Fotosíntesis en la piel
- c. Síntesis hepática
- d. Síntesis renal

2. ¿Qué tipo de receptores tiene la vitamina D?

- a. Receptores intranucleares
- b. Receptores de membrana asociados a tirosina cinasa
- c. Receptores de membrana asociados a proteína G
- d. Receptores de membrana asociados canales de sodio

3. ¿Cuál es la forma biológicamente más activa de vitamina D?

- a. 25 hidroxí vitamina D
- b. Previtamina D3
- c. 1,25 dihidroxí vitamina D
- d. Ácido calcitroico

4. La vitamina D:

- a. Es estimulada por la activación del TLR2
- b. Estimula la síntesis de LL37
- c. Es inhibida por el TGF- β
- d. a y b son correctas

5. ¿Cómo produce la vitamina D la acción bactericida sobre el *M. tuberculosis*?

- a. Acción bactericida directa de la vitamina D
- b. Estimulación de macrófagos
- c. Síntesis de péptidos antimicrobianos
- d. Reclutamiento de linfocitos CD4

6. La acción de la vitamina D sobre las células dendríticas:

- a. Aumenta la secreción de citocinas proinflamatorias
- b. Aumenta la expresión de moléculas de coestimulación
- c. Aumenta la expresión de quimiocinas
- d. Genera una respuesta tolerogénica

7. Marque la respuesta correcta en relación con la acción de la vitamina D sobre los linfocitos:

- a. Induce la formación de linfocitos T reguladores
- b. No actúa sobre los linfocitos B
- c. Estimula la síntesis de IL-2
- d. Aumenta la expresión de interferón alfa

8. La vitamina D es utilizada en el tratamiento de la psoriasis porque:

- a. Aumenta la expresión de LL37
- b. Disminuye la expresión de linfocitos T reguladores
- c. Aumentan la síntesis de PKC
- d. Disminuye la expresión de citocinas Th1 y Th17

9. Marque la opción incorrecta acerca de las acciones de la vitamina D sobre los melanocitos:

- a. Actúa principalmente sobre melanocitos maduros
- b. Aumenta la actividad tirosinasa
- c. Estimula la maduración celular
- d. Estimula la expresión de MITF

10. Marque la opción incorrecta entre la asociación de LES y déficit de vitamina D

- a. La aparición del déficit de vitamina D siempre precede al LES
- b. El déficit de vitamina D se asocia a mayor severidad de la enfermedad
- c. El déficit de vitamina D en los pacientes con LES se debe a las alteraciones metabólicas de la enfermedad
- d. Los pacientes de raza negra tendrían mayor predisposición a padecer LES por presentar menor concentración en plasma de vitamina D