



**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO  
EL PAPEL FUNDAMENTAL DE LA VITAMINA  
D EN LA INMUNIDAD**

Autor: Julia Conde Sánchez

Fecha: Febrero 2019

Tutor: Lourdes Pérez-Olleros Conde

# ÍNDICE

1. RESUMEN .....	2
2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES.....	2
2.1. Vitamina D y su receptor .....	2
2.2. Niveles séricos óptimos de vitamina D.....	2
2.3. Hipovitaminosis de vitamina D en el país del sol .....	3
2.4. Implicaciones en la salud.....	3
3. OBJETIVOS .....	3
4. MATERIAL Y MÉTODOS .....	4
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	4
5.1. Síntesis y metabolismo de la vitamina D.....	4
5.2 Receptor de vitamina D (VDR).....	5
5.3. La vitamina D y el sistema inmune .....	5
5.3.1. Sistema inmune innato (SII): Actividad antimicrobiana .....	6
5.3.2. Sistema inmune adaptativo (SIA): vitamina D y autotolerancia .....	8
6. CONCLUSIONES .....	11
7. BIBLIOGRAFÍA .....	12

## **1. RESUMEN**

La vitamina D es una prohormona esencial para múltiples funciones del organismo. Entre ellas, se encuentra la ya muy conocida acción sobre la homeostasis del calcio y la mineralización ósea, y otra, no tan conocida pero igualmente importante, que consiste en la regulación de nuestro sistema inmunitario.

La investigación de las últimas décadas comenzó con el descubrimiento del receptor de vitamina D (VDR), y está enfocada en el estudio de los efectos de la activación de dicho receptor en tejidos extraóseos.

El VDR se expresa tanto en células del SSI (monocitos y macrófagos), como en células del SIA (linfocitos B y T). La activación del receptor como consecuencia de la unión a su ligando endógeno (1,25 dihidroxivitamina D<sub>3</sub>) tiene como resultado la modulación de la respuesta inmune, por dos efectos simultáneos: optimiza la respuesta frente a infecciones de la inmunidad innata, y limita la inmunidad adquirida evitando la inflamación excesiva, retardando la activación completa de células T y la proliferación celular exagerada, para evitar la inmunopatología.

Palabras clave: Vitamina D, VDR, 1,25 dihidroxivitamina D<sub>3</sub>, inmunidad, cateclidinas, interleucina, Th17, autoinmune.

## **2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES**

### **2.1. Vitamina D y su receptor**

La vitamina D es conocida por su papel en el metabolismo óseo. Es fundamental para el mantenimiento de la homeostasis del calcio, asegurando la absorción fisiológica del mismo por el intestino.

Su deficiencia tiene un gran impacto en enfermedades como el raquitismo y la osteomalacia. En los niños, el raquitismo fue epidémico en la mayoría de las ciudades industrializadas de Europa y Estados Unidos al final del siglo XIX <sup>1</sup>. Tras aquello, durante varias décadas, la vitamina D no ha vuelto a recibir atención, hasta el descubrimiento de su receptor nuclear.

El VDR (receptor nuclear de vitamina D) se expresa de forma ubicua en casi todas las células del cuerpo (tales como las células inmunes, vasculares o miocárdicas), lo que sugiere una implicación de sus efectos en varios otros sistemas aparte del músculo-esquelético. Algunos estudios muestran que alrededor del 3% del genoma humano está regulado por la hormona 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamina D<sub>3</sub>. Su déficit se considera ya una pandemia mundial <sup>2-5</sup>.

### **2.2. Niveles séricos óptimos de vitamina D**

Actualmente hay una gran controversia entre investigadores y sociedades científicas, para establecer cuáles son los niveles séricos óptimos de vitamina D (medida en forma de 25-hidroxivitamina D, cuya vida media es aproximadamente de dos a cuatro semanas) <sup>6</sup>.

Desde el grupo de trabajo de Metabolismo Mineral de la SEEN, se acepta que deben mantenerse unas concentraciones de entre 30 y 70 ng/ml <sup>7</sup>. Niveles por debajo de 20 ng/ml son indicativos de insuficiencia y por debajo de 10 ng/ml de deficiencia.

Estos valores son apoyados a su vez por la Fundación Internacional de Osteoporosis (IOF), por la Sociedad de Endocrinología de EE.UU. y por la de la Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM)<sup>2, 8</sup>.

### **2.3. Hipovitaminosis de vitamina D en el país del sol**

Al igual que en otros países mediterráneos, y a pesar de ser uno de los que cuentan con más horas de sol, en España existe una deficiencia de vitamina D en todas las edades estudiadas y en ambos sexos. En individuos mayores de 65 años se han descrito concentraciones de 25 hidroxivitamina D por debajo de 20ng/ml en un 80-100% de las personas, y en población menor de 65 años el déficit alcanza al 40% de la población española.

Las posibles causas de este fenómeno son que la mayor parte de España está por encima del paralelo 35°N (donde la posibilidad de sintetizar vitamina D es escasa en invierno y en primavera), y que las altas temperaturas del verano en determinadas zonas de España propician la ausencia de exposición al sol en personas especialmente vulnerables, como los ancianos<sup>9</sup>.

En el resto del mundo la situación es muy similar. Se ha descrito que el 88% de la población (niños, jóvenes, adultos, mujeres postmenopáusicas y ancianos) tiene concentraciones plasmáticas de 25 hidroxivitamina D por debajo de 30ng/mL, un 37% presenta valores por debajo de 20ng/mL y hasta un 7% niveles medios inferiores a 10ng/mL<sup>2, 10</sup>.

### **2.4. Implicaciones en la salud**

Además de las ya conocidas patologías óseas, su deficiencia se ha asociado con infecciones, cáncer, trastornos psiquiátricos, factores de riesgo cardiovasculares y enfermedades autoinmunes como la diabetes, el asma, la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico y la esclerosis múltiple.

Las funciones inmunoregulatoras de la vitamina D, contribuyen a la autotolerancia (evitando el desarrollo de enfermedades autoinmunes) y mejoran la respuesta inmune innata contra microorganismos. Se ha propuesto que la vitamina D al ser un secoesteroide puede disminuir la respuesta inmunológica de forma similar a los esteroides<sup>3, 11-13</sup>.

## **3. OBJETIVOS**

El objetivo de este trabajo de revisión bibliográfica es sintetizar la información existente en la literatura científica de los últimos años, sobre la Vitamina D y la expresión de su receptor (el VDR) en las células del sistema inmunitario. Se hablará extensamente de los diferentes niveles en los que influye su regulación, así como de las patologías (tanto de carácter infeccioso como autoinmune) que pueden desarrollarse o agravarse en situación de déficit de vitamina D.

## 4. MATERIAL Y MÉTODOS

La realización de este trabajo se llevó a cabo mediante la búsqueda bibliográfica de artículos científicos y publicaciones en las bases de datos PubMed, SciELO, Scencedirect, Elsevier, Medline y Uptodate.

Tras ello se realizó una selección y una síntesis toda la información recogida sobre la influencia de la vitamina D en la inmunomodulación: su deficiencia, su síntesis y su participación en trastornos infecciosos y proinflamatorios.

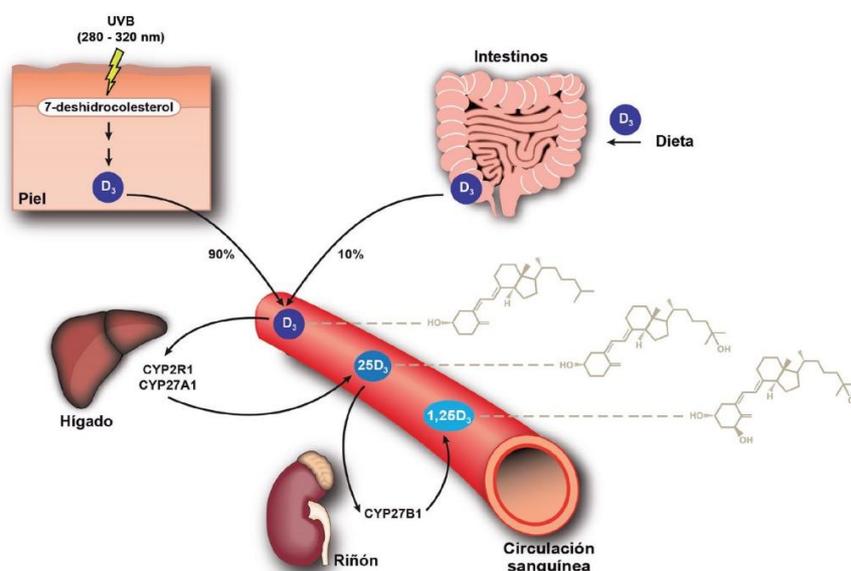
## 5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 5.1. Síntesis y metabolismo de la vitamina D

Nuestro organismo es capaz de obtener vitamina D tanto de forma endógena (por la acción los rayos UVB sobre el deshidrocolesterol de la piel, gracias a la cual obtenemos el 80%) como exógena, mediante la ingesta de alimentos ricos en vitamina D (lo que supondría el 20% restante).

La vitamina D, en cualquiera de sus dos formas (ergocalciferol o vitamina D<sub>2</sub>, colecalciferol o vitamina D<sub>3</sub>), es inactiva y, para ejercer sus funciones biológicas, necesita ser activada a su forma hormonal, a través de dos hidroxilaciones sucesivas <sup>14</sup>.

La primera hidroxilación tiene lugar en el hígado, donde la vitamina D se convierte en 25-hidroxitamina o calcidiol, que tiene una vida media larga (3-4 semanas) y hoy en día se considera el mejor marcador de los depósitos de vitamina D en el organismo <sup>15</sup>. La segunda hidroxilación tiene lugar tanto en el riñón como en numerosas células no renales que convierten la 25 hidroxitamina D en la 1,25-dihidroxitamina D o calcitriol (reacción que cataliza la enzima 1 $\alpha$ -hidroxilasa). Esta es la vitamina D hormona y, por tanto, el metabolito natural más activo <sup>16</sup>. El calcitriol producido por el riñón es transportado en la sangre principalmente por la proteína transportadora de vitamina D (DBP) aunque también se une a albúmina y lipoproteínas <sup>15, 17</sup>. (Fig 1).



**Figura 1:** Síntesis de vitamina D en su forma activa <sup>11</sup>.

## 5.2 Receptor de vitamina D (VDR)

Los VDR se han descrito en más de 30 tejidos diferentes, incluyendo el corazón, el intestino, el hígado, los riñones, los pulmones y distintas células del sistema inmunitario (timo, linfocitos T y B de la médula ósea). La 1,25 dihidroxivitamina D se une con el VDR, lo que desencadena la formación de heterodímeros con el receptor RXR de retinoides, que se unen con el ADN para dar lugar a la regulación de la transcripción de más de 200 proteínas involucradas no sólo en el metabolismo del calcio, sino también en la proliferación y diferenciación celular y en la función inmunitaria <sup>15</sup>.

Las acciones de la vitamina D en los diferentes órganos diana, clásicamente comprenden el intestino, donde aumenta la absorción de calcio y fósforo <sup>18</sup>; el hueso, donde aumenta tanto la resorción como la formación ósea; el riñón, donde estimula su propia síntesis y reabsorción y la paratiroides, donde inhibe la síntesis y la secreción de PTH <sup>19</sup>.

Los efectos no esqueléticos de la vitamina D no parecen controlados por el sistema calcio-vitamina D-hormona paratiroidea (PTH) <sup>20</sup>. En las células inmunes, la síntesis de CYP27B1 (que codifica la enzima 1 alfa hidroxilasa) responde a estímulos inflamatorios, tales como el lipopolisacárido (LPS) y citoquinas, monocitos y macrófagos, a diferencia de lo que ocurre con la producción renal de 25-dihidroxivitamina D<sub>3</sub> <sup>18</sup>.

## 5.3. La vitamina D y el sistema inmune

Tanto las células presentadoras de antígenos (células dendríticas) como los macrófagos y los linfocitos T y B expresan el VDR en forma constitutiva o después de su estimulación, con efectos autocrinos o paracrinos (Todas expresan el gen CYP27B1) <sup>15</sup>.

Para que la defensa contra la infección se inicie de manera eficaz es necesaria la participación de citocinas con función fundamentalmente proinflamatoria: el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), la interleucina 1  $\beta$  (IL-1  $\beta$ ), la interleucina 12 (IL-12), el interferón- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) y la interleucina 6 (IL-6). Dicha respuesta proinflamatoria inicial está controlada por moléculas inmunorreguladoras (citocinas antiinflamatorias): el antagonista del receptor de la IL-1 (IL-1 Ra), el factor transformador del crecimiento beta (TGF- $\beta$ ) y las interleucinas 4, 5, 10, 11 y 13. Los receptores específicos para la IL-1, el TNF y la IL-18 se comportan como inhibidores de sus respectivas citocinas proinflamatorias. En condiciones fisiológicas, todas estas moléculas sirven como inmunomoduladoras y, por lo tanto, limitan el efecto potencialmente dañino de la reacción inflamatoria. Sin embargo, en condiciones patológicas, la respuesta antiinflamatoria puede ser insuficiente para contrarrestar la actividad inflamatoria o, por el contrario, ser sobrecompensadora e inhibir el sistema inmune y dejar al huésped a merced de la infección <sup>21</sup>.

La vitamina D posee una doble acción: por una parte, promueve la defensa innata del huésped, permitiendo eliminar la infección rápidamente. Por otra parte, limita la inmunidad adquirida evitando la inflamación excesiva, retardando la activación completa de células T y la proliferación celular exagerada para evitar la inmunopatología <sup>22,23</sup>.

### 5.3.1. Sistema inmune innato (SII): Actividad antimicrobiana

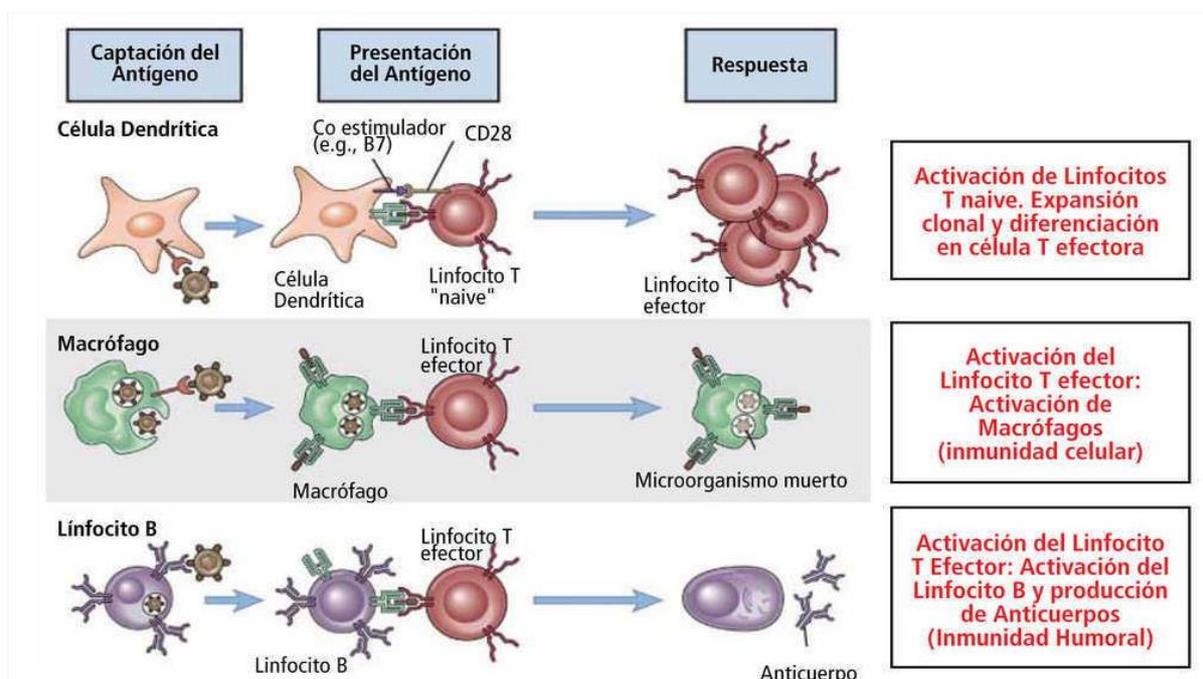
El SII es la primera línea de defensa del huésped. Se activa de manera rápida (precede a la Inmunidad Adaptativa) pero su especificidad es limitada. Está constituida por los siguientes componentes:

- 1.- Inmunidad de barrera: Formada por barreras naturales frente a microorganismos como son la piel y las mucosas.
- 2.- Inmunidad innata celular: Constituye la segunda línea defensiva. Está formada por células fagocíticas (neutrófilos, macrófagos y células dendríticas), y células NK (Fig. 2).

Los macrófagos y las células dendríticas (estas últimas presentes en mayor concentración en tejido linfático, órganos y mucosas) tienen la capacidad de reconocer antígenos de virus y bacterias, y presentarlos a los linfocitos, actuando así como nexo de unión entre la inmunidad inespecífica y la específica.

Los linfocitos NK, destruyen directamente las células infectadas por virus y por algunas bacterias, de forma inespecífica. Todas tienen en su superficie receptores tipo Toll, que reconocen de forma inespecífica bacterias, virus y hongos. Su activación induce señales intracelulares que favorecerán la expresión de péptidos antimicrobianos.

3.- Inmunidad innata humoral (o inmunidad humoral inespecífica): Uno de los componentes fundamentales es el sistema del complemento, cuyas funciones son potenciar la respuesta inflamatoria, facilitar la fagocitosis y dirigir la lisis de células, incluyendo la apoptosis. Los péptidos antimicrobianos, como catelicidinas y defensinas, también forman parte de la inmunidad innata humoral. Son secretados por macrófagos y neutrófilos, y su papel principal es la lisis directa de microorganismos. Poseen además propiedades quimiotácticas, que permiten modular el sistema inmune <sup>21</sup>.



**Figura 2:** Reacción de las células del sistema inmunitario frente a la infección <sup>21</sup>.

### Papel de la vitamina D en el sistema inmune innato.

En las tablas 1 y 2 se sintetizan los mecanismos por los cuales la vitamina D regula la respuesta inmune (tanto innata como adaptativa).

La interacción de la vitamina D con el VDR se vincula con la estimulación del procesamiento de los antígenos, la fagocitosis y la producción de TNF- $\alpha$  e IL-1-beta<sup>16</sup>.

	PAPEL EN LA INMUNIDAD	VITAMINA D
<b>Monocitos</b> <b>Macrófagos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fagocitosis y presentación de antígenos</li> <li>- Activación de la respuesta inflamatoria</li> <li>- Producción de péptidos antimicrobianos, como catelicidina y <math>\beta</math>2 defensina</li> <li>- Síntesis TNF- <math>\alpha</math>, IL-6, IL-1, interleucinas proinflamatorias</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Favorece la quimiotaxis</li> <li>- Favorece la fagocitosis y síntesis de péptidos antimicrobianos (cateclidina y defensinas)</li> <li>- Inhibe la producción de citoquinas proinflamatorias</li> </ul>
<b>Células</b> <b>Dendríticas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Presentación de antígenos por CMH II</li> <li>- Síntesis IL-12 proinflamatoria: activa los linfocitos Th1, Th2 y las células NK</li> <li>- Síntesis IL-10 antiinflamatoria</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Inhibe la maduración CD y CMH II (evita presentación AG a LT: CD tolerógenas)</li> <li>- Inhibe síntesis IL-12 (acción crítica para maduración de Th1)</li> <li>- Favorece IL-10: disminución actividad LT</li> </ul>
<b>Células</b> <b>NK</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Destrucción de células infectadas por virus o bacterias de forma inespecífica</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Induce su maduración</li> </ul>

**Tabla 1:** Inmunoregulación por la vitamina D en el SII<sup>3, 16, 24, 25</sup>.

Estudios recientes demuestran el importante papel clínico de la vitamina D en el sistema inmune, principalmente en los casos de infección del tracto respiratorio superior (como la tuberculosis), en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), en infección por HIV, en pacientes críticos y en infecciones respiratorias en niños<sup>26</sup>.

Ginde et al.<sup>27</sup> en un estudio realizado en los estados de Massachusetts y Colorado con una amplia población (n = 18.883 personas) en el marco la Tercera Encuesta Nacional de

Nutrición (2009), mostró una correlación inversa entre niveles de vitamina D e infección del tracto respiratorio superior, sobre todo en los casos de asma y EPOC.

En cuanto a la relación con la tuberculosis, se ha descrito tanto en estudios clínicos como en ensayos epidemiológicos que *M. tuberculosis* es inhibido por la exposición solar: es más frecuente en sujetos con raquitismo y en sujetos con fototipos más oscuros. Una de las posibles causas de este fenómeno es que *M. tuberculosis* puede ser destruido por acción de la cateclidina sintetizada por los macrófagos. Al activarse los receptores tipo Toll con la presencia del microorganismo, se produce una regulación al alza de los VDR y con ello un aumento de la síntesis de CYP27B1. Esto se traduce en una mayor concentración de 1,25 dihidroxivitamina D, la cual favorece la síntesis de cateclidina por parte de los macrófagos <sup>27</sup>.

### 5.3.2. Sistema inmune adaptativo (SIA): vitamina D y autotolerancia

El SIA se caracteriza por su gran especificidad, y por mejorar la capacidad defensiva frente a exposiciones sucesivas, gracias a su memoria frente a patógenos (que es también responsable de la reacción autoinmune). Sus principales elementos son linfocitos T y B, células encargadas de la defensa específica del sistema inmune. Presentan receptores en su membrana (el TCR en los linfocitos T y los anticuerpos en los linfocitos B), que les permiten reconocer una enorme variedad de patógenos.

Los linfocitos T y B se originan en médula ósea a partir de un progenitor linfoide común. La diferenciación hacia linfocitos B (productores de anticuerpos) se produce también en la médula ósea, pasando por distintos estadios, que se diferencian gracias a la expresión de moléculas de membrana. Los linfocitos T maduran en el timo, y al igual que los linfocitos B, pasan por distintos estadios caracterizados por una expresión diferencial de marcadores típicos. Ambos tipos de linfocitos sufren un proceso de selección durante su maduración, en el cual se eliminan por apoptosis los linfocitos autorreactivos <sup>28</sup>.

Los linfocitos T maduros, dependiendo de la función que realizan, se subdividen en: helper (CD4+), citotóxicos (CD8+) y reguladores (CD4+ CD25+). Los linfocitos T helper se subdividen en TH1, TH2 y TH17 dependiendo del patrón de citoquinas que secretan. Los linfocitos TH1 secretan IL-2 e IFN- $\gamma$  y participan en las respuestas celulares ayudando a macrófagos y células citotóxicas en la destrucción de patógenos intracelulares (virus, micobacterias...). Los linfocitos TH2, sin embargo, cooperan con los linfocitos B en las respuestas humorales frente a patógenos extracelulares (bacterias, helmintos...) y secretan IL-4, 5, 10 y 13. Las funciones de los T17 están orientadas a protección frente a bacterias extracelulares y hongos <sup>17, 28</sup>.

Los diferentes tipos de células colaboradoras se inactivan mutuamente, de modo que los TH1 (a través del IFN- $\gamma$ ) inhiben selectivamente la actividad de los TH2 y los TH17. A su vez, los TH2 inhiben la proliferación de los TH1 y los TH17 mediante la IL-10 y la IL-4, y los TH17 inhiben a TH1 y a TH2 <sup>29</sup>.

## Papel de la vitamina D en el sistema inmune adaptativo: Patología autoinmune

	PAPEL EN LA INMUNIDAD	VITAMINA D
<b>Linfocitos B</b>	- Producción de IgG e IgM	- Inhibe diferenciación a células plasmáticas y favorece apoptosis de las mismas
<b>Linfocitos T (CD8+)</b>	- Inducen a la apoptosis por el ligando Fas para la eliminación de LT autorreactivos	- Contribuye a la adquisición del estado de tolerancia periférica
<b>Th1 (CD4+)</b>	- Defensa frente a bacterias intracelulares y virus, respuesta inflamatoria - Respuestas de inmunidad celular - Síntesis IL-2 (Factor de crecimiento de LT) e IFN- $\gamma$ (activación de macrófagos)	- Favorece la síntesis de TGF- $\beta$ antiinflamatoria, que suprime acción proinflamatoria de Th1 - Favorece la síntesis de IL-10 antiinflamatoria por CD y así inhibe producción de IFN- $\gamma$ , IL-6, IL-2, y TNF $\alpha$ , proinflamatorias
<b>Th2 (CD4+)</b>	- Actuación en presencia de alérgenos y helmintos, respuesta no inflamatoria - Respuestas de inmunidad humoral - Síntesis de IL-4,5,10, y 13 antiinflamatorias	- Inhibe IL-12 y favorece la activación de Th2 frente a Th1
<b>Th17 (CD4+)</b>	- Defensa frente a bacterias extracelulares y hongos, inducen autoinmunidad - Síntesis de IL-17, IL-6, IL-13 proinflamatorias	- Inhibe IL-6, IL-17 y bloquea la función y diferenciación de Th17
<b>TREG (CD4+)</b>	- Mantenimiento de la tolerancia periférica a lo propio, regulación de Th17	- Favorece su maduración

**Tabla 2:** Inmunoregulación por la vitamina D en el SIA <sup>3,31-35</sup>

La vitamina D modula la inmunidad adquirida del huésped al actuar directamente sobre las células T, favoreciendo acciones antiinflamatorias, e indirectamente al impedir la maduración de las células dendríticas.

Además, favorece la tolerancia hacia antígenos propios a varios niveles: inhibe la hiperfunción de las células reguladoras Th17, favorece la maduración de los linfocitos T reguladores y estimula la apoptosis de linfocitos T autorreactivos.

### **1. Desregulación de las células colaboradoras TH17**

Diversos procesos patológicos de base inmune se deben a la desregulación de las células colaboradoras. El exceso de señales que generan los Th1 se asocia a procesos inflamatorios, mientras que el exceso de señales que generan los Th2 desencadena atopías, alergias y asma<sup>19</sup>. La hiperfunción de los Th17 se asocia a procesos inflamatorios crónicos y autoinmunes promovidos, fundamentalmente, por el efecto proinflamatorio de la IL-17<sup>36</sup>.

Hasta hace unos años se consideraba que los principales causantes del daño tisular en las enfermedades autoinmunes eran las células TH1, pero actualmente se considera que las TH17 son las principales inductoras de enfermedad autoinmune: migran más rápidamente que las TH1 a las zonas de la lesión y, una vez allí, organizan la respuesta inflamatoria y son capaces de reclutar a otras células complementarias, entre ellas, las propias TH1, que necesariamente deben colaborar con las TH17 para que se produzca la inflamación y destrucción tisular<sup>37</sup>.

Se ha implicado a la IL-17 de modo directo en el desarrollo de diversas enfermedades autoinmunes, entre ellas destaca la artritis reumatoide (AR), enfermedad en la que se ha encontrado que la expresión de IL-17 está elevada en las zonas afectadas<sup>33</sup>. El déficit vitamina D, además de potenciar la actividad de IL-1 y TNF- $\alpha$ , la IL-17 tiene una acción directa en la evolución del cuadro clínico, puesto que estimula la diferenciación de los osteoclastos y promueve la destrucción de cartílago y hueso<sup>38,39</sup>.

### **2. Desregulación de las células T reguladoras**

La vitamina D juega un papel relevante en el mantenimiento de la tolerancia periférica mediante el control de una pequeña población de células T circulantes denominadas células T reguladoras (Treg)<sup>40</sup>. Estas células activan o suprimen la función de otras células, controlando así el desarrollo de enfermedades autoinmunitarias (lupus, tiroiditis, diabetes tipo I y enfermedad inflamatoria intestinal entre otras) el rechazo de injertos, y pueden jugar un papel crítico en el control del asma y la alergia<sup>40</sup>.

La vitamina D favorece la maduración de los Treg, que regulan a los Th17, las principales inductoras de enfermedad autoinmune.

### **3. Ligando Fas para eliminación LT autoreactivos**

Aunque la apoptosis no se considera el principal origen de la autoinmunidad (en la que ocurre un fracaso de la tolerancia a los autoantígenos), juega un papel crucial en la homeostasia del sistema inmunitario a través de la regulación de la respuesta linfocitaria a antígenos extraños<sup>41</sup>.

La vitamina D favorece la vía Fas-Fas en los linfocitos T, que interviene en el mantenimiento de la tolerancia periférica a los antígenos propios (autotolerancia) mediante la apoptosis de los LT autoreactivos.

## **6. CONCLUSIONES**

La vitamina D juega un papel fundamental en la modulación del sistema inmune. Por ello es muy importante la recomendación de mantener unos niveles en sangre de 25 hidroxivitamina D de entre 30 y 70 ng/ml. Posee un efecto doble sobre el sistema inmune: Estimula la inmunidad innata en la respuesta frente a patógenos, y disminuye la activación de la inmunidad adquirida en el contexto de los procesos autoinmunitarios.

El mecanismo por el cual favorece la inmunidad frente a infecciones es la estimulación de la fagocitosis y la producción de péptidos antimicrobianos como cateclidina y beta defensinas por parte de los monocitos. En cuanto a la modulación de la inmunidad adquirida, la realiza de dos formas. Inhibe la activación de los linfocitos Th indirectamente, impidiendo la maduración de células dendríticas (presentan los antígenos a los linfocitos Th, activándolos), y actúa de forma directa sobre los linfocitos T favoreciendo la autotolerancia: inhibe la formación de IL-17, favorece la maduración de los LT reguladores, y promueve la apoptosis de los LT autorreactivos favoreciendo la vía Fas-Fas.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Rivas-Santiago B, Sada E, Hernández-Pando R, Tsusumi V. Péptidos antimicrobianos en la inmunidad innata de enfermedades infecciosas. *Salud Publica Mex.* 2006;48:62-71.
2. Navarro Valverde C, Quesada Gómez JM. Deficiencia de vitamina D en España: ¿realidad o mito? *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2014;6:1:5-10.
3. García-Carrasco M, Gálvez JL. Vitamina D y enfermedades autoinmunes reumáticas. *Reumatol Clin.* 2015;11(6):333-334.
4. Lama A. Hipovitaminosis D: ¿una pandemia mundial? *Rev Méd Chile.* 2009;137:990-991.
5. Gallego-González D, Mejía-Mesa S, Martínez-Sánchez LM, Rendón-Diez M. Hipovitaminosis D: una visión desde la clínica y la biología molecular. *MÉD. UIS.* 2017;30(1): 45-56.
6. Varsavsky M, Rozas P, Becerra A, Luque I, Quesada JM, et al. Recomendaciones de vitamina D para la población general. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2017;64(S1):7-14.
7. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:1911-1930.
8. Tajer CD. La epidemia del déficit de vitamina D y los estilos de la práctica clínica. *Rev argent cardiol.* 2012;80:94-101.
9. Binkley N, Novotny R, Krueger D, Kawahara T, Daida YG, Lensmeyer G, et al. Low vitamin D status despite abundant sun exposure. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:2130-5.
10. Hilger J, Friedel A, Herr R, Rausch T, Roos F, Wahl DA, et al. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. *Br J Nutr* 2014;111:23-45.
11. Julsgaard M, Christensen LA, Gibson PR, et al. Concentrations of adalimumab and infliximab in mothers and newborns, and effects on infection. *Gastroenterology.* 2016;151(1): 110-119.
12. Dawson-Hughes B. Vitamin D deficiency in adults: Definition, clinical manifestations, and treatment. *Uptodate.* [Internet]. 2018. [citado 2 oct 2018]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/vitamin-d-deficiency-in-adults-definition-clinical-manifestations-and-treatment#H1>
13. Vásquez D. La vitamina D y su importancia en la salud humana. *Rev Med.* 2013; 35(3):214-226.
14. Navarro-Moreno MA, Alía-Ramos P. Metabolismo óseo. Vitamina D Y PTH. *Endocrinol Nutr.* 2006; 53(3):199-208.
15. Álvarez-Hernández D, Naves Díaz M, Gómez Alonso C, Cannata Andía JB. Los polomorfismos del gen del receptor de la vitamina D (VDR) modulan la respuesta a la vitamina D de forma tejido-específica. *REEMO.* 2007;16: 1 :20-27
16. Gómez de Tejada MJ. Acciones extraóseas de la Vitamina D. *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2014; 6(Supl 1):S11-18.
17. Negri AL, Fradinger E. Nuevos factores que intervienen en la regulación de la 1 alfa hidroxilasa renal de la vitamina D. *Nefrología.* 2005; 25: 602-607.
18. López P, Segredo AM, García AJ. Estrategia de renovación de la atención primaria de salud en Cuba. *Rev Cubana de Salud Pública.* 2014; 40(1):75-84.
19. Dusso AS. El sistema hormonal de la vitamina D lo que sabemos y lo que nos queda por saber. *Nefrología Sup Ext* 2011;2(5):37-43.

20. Peelen E, Knippenberg S, Muris AH, Thewissen M, Smolders J, Tervaert JW et al (2011) Effects of vitamin D on the peripheral adaptive immune system: a review. *Autoimmun Rev* 10(12):733-743.
21. P. Toche. Visión panorámica del sistema inmune. *Rev Med Clin Condes*. 2012; 23(4): 446-457.
22. White JH. Vitamin D metabolism and signaling in the immune system. *Rev Endocr Metab Disord*. 2012;13: 21-29.
23. Von Essen MR, Kongsbak M, Schjerling P, Olgaard K, Odum N, Geisler C. Vitamin D controls T cell antigen receptor signaling and activation of human T cells. *Nat Immunol*. 2010;11:344-349.
24. Hossein-nezhad A, Holick MF. Vitamin D for health: a global perspective. *Mayo Clin Proc*. 2013;88(7):720-55.
25. De Pablo R, Montserrat J, Prieto A, Reyes E, Álvarez de Mon M, García M. Balance entre citocinas pro y antiinflamatorias en estados sépticos. *Med Intensiva*. 2005;29(3):151-158.
26. Seguro H, Cárdenas G, Burgos R. Nutrientes e inmunidad. Revisión bibliográfica. *Nutr Clin Med*. 2016; X (1): 1-19.
27. Ginde A, Mansbach JM, Camargo CA. 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(4):384-390.
28. González-Fernández A, Fernández E, Lorenzo S. Linfocitos T y B. Clasificación. Receptores. Generación de diversidad: mecanismos moleculares. Capacidades funcionales. *Prog Form Med Cont Acred*. 2005; 9(33): 2162-2173
29. Bettelli E, Korn T, Kuchroo VK. Th17: The third member of the effector T cell trilogy. *Curr Opin Immunol*. 2007;19:652-657.
30. Cubides HH, Mora M C, Parra LV, Londono J. Perfil de citosinas relacionadas con linfocitos Th17: rol fisiopatológico y potencial uso como biomarcadores de actividad del lupus eritematoso sistémico. *Rev. Colomb Reumatol*. 2015;22(4): 217-224.
31. Jeffery LE, Wood AM, Qureshi OS, Hou TZ, Gardner D, Briggs Z, et al. Availability of 25-hydroxyvitamin D (3) to APCs controls the balance between regulatory and inflammatory T cell responses. *J Immunol*. 2012;189: 5155-64.
32. Sigmundsdottir H, Pan J, Debes GF, Alt C, Habtezion A, Soler D, et al. DCs metabolize sunlight-induced vitamin D3 to 'program' T cell attraction to the epidermal chemokine CCL27. *Nat Immunol*. 2007;8(3):285-293.
33. Aarvak, M. Chabaud, P. Miossec, J.B. Natvig IL-17 is produced by some proinflammatory Th1/Th0 cells but not by Th2 cells. *J Immunol*. 1999; 162(3): 1246-1251.
34. García R, Ayala P, Acosta N. Alteración en la regulación de la apoptosis vía Fas/FasL en cáncer gástrico. *Rev. Cienc. Salud. Bogotá*. 2009; 7(1): 83-94.
35. Abbas AK, Murphy KM, Sher A. Functional diversity of helper T lymphocytes. *Nature*. 1996; 383: 787-793
36. Korn T, Oukka M, Kuchroo V, Bettelli E. Th17 cells: Effector T cells with inflammatory properties. *Sem. Immunol*. 2007; 19: 362-371.
37. Serrano A. Celulas colaboradoras (TH1, TH2, TH17) y reguladoras (Treg, TH3, NKT) en la artritis reumatoide. *Reumatol Clin*. 2009; 5 :1-5.
38. Lubberts E, Koenders MI, Van den Berg W.B. The role of T-cell interleukin-17 in conducting destructive arthritis: Lessons from animal models. *Arthritis Res Ther*. 2005, 7:29-37.
39. Bush KA, Farmer KM, Walker JS, Kirkham BW. Reduction of joint inflammation and bone erosion in rat adjuvant arthritis by treatment with interleukin-17 receptor IgG1 Fc fusion protein. *Arthritis Rheum*. 2002; 46:802-805.

40. Siachoque H, Satisteban N, Iglesias-Gamarra A. Linfocitos T reguladores: subpoblaciones, mecanismo de acción e importancia en el control de la autoinmunidad. Rev Colomb Reumatol. 2011;18: 3: 203-220.
41. Debesa A, Álvarez R, Puente Y, Stewart G, Casas E. Relación de la apoptosis y autoinmunidad. AMC [Internet]. 2007 [citado 26 ene 2019]; 11(1). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1025-02552007000100021&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552007000100021&lng=es)