

## Vitamin D ve İmmün Sistem

### Vitamin D and the Immune System: Medical Education

Dr. Ömür ARDENİZ<sup>a</sup>

<sup>a</sup>İç Hastalıkları,  
Allerji ve Klinik İmmünoloji BD,  
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İZMİR

Geliş Tarihi/Received: 20.02.2007  
Kabul Tarihi/Accepted: 16.04.2007

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Dr. Ömür ARDENİZ  
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
İç Hastalıkları,  
Allerji ve Klinik İmmünoloji BD, İZMİR  
tanmehomu@yahoo.com

**ÖZET** Vitamin D, normal bir kemik gelişimi ve kalsiyum-fosfor homeostazisi için elzem olan bir vitamindir. Ancak 1980' li yıllardan beri yürütülen araştırmalar, vitamin D'nin hormonal sistemlerle yakın ilişkisi olduğunu, hücre farklılaşması, çoğalması üzerinde önemli etkileri olduğunu ortaya koymuştur. Bunun ötesinde, klinik pratikte önemli yansımalar bulacağı şüphe götürmeyen immünomodülatör fonksiyonlara sahip olduğu da belirlenmiştir. D vitamin eksikliği, enfeksiyonlara ve otoimmün hastalıklara yatkınlık yanı sıra malignite insidansında artış ile ilişkili bulunmuştur. Gerek in vitro ve gerekse in-vivo çalışmaların sonuçları, vitamin D'nin ileride otoimmün hastalıkların tedavisinde ve transplantasyon uygulamalarında, rejeksiyonunun önlenmesi ve graft ömrünün uzatılmasında kullanılabileceği umudunu vermektedir. Kalselik etkiden arındırılmış bazı D vitamin analogları, psöriazis gibi otoimmün hastalıkların tedavisinde başarıyla kullanılmaktadır. Vitamin D, enfeksiyonlara ve sekonder malignitelere yatkınlık doğuran klasik immünsüpresif ajanlara alternatif bir immünomodülatör olarak, gelecek tedavi protokollerinde yer alabilme potansiyeli taşımaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Kalsitriol; 24,25-dihidroksi kolekalsiferol reseptörü

**ABSTRACT** Vitamin D plays important role in calcium homeostasis and bone metabolism. However, the researches performed during the past twenty years revealed that it also has a significant immunomodulatory effect. D vitamin deficiency has been shown to be related to increased tendency for development of several autoimmune diseases such as type 1 diabetes and inflammatory bowel diseases. D vitamin deficiency has also been associated with increased risk of development of infections such as tuberculosis and malignancy. In experimental models, it has been found to be successful in reducing the risk of graft rejection. D vitamin has been found to have salutary effects on renal allograft function. The findings of the researches indicate that vitamin D might have a role as an alternative and safer treatment modality in many autoimmune diseases and transplantation practice.

**Key Words:** Calcitriol; 24,25-dihydroxycholecalciferol receptor; receptors, calcitriol

**Türkiye Klinikleri J Med Sci 2008, 28:198-205**

1980'li yıllardan itibaren yürütülen çalışmalar, vitamin D'nin, kalsiyum homeostazisi ve kemik metabolizması dışında hücre farklılaşması, proliferasyon inhibisyonu ve immünmodülasyonu içine alan çok önemli biyolojik etkileri olduğunu ortaya koymuştur. D vitamininin aktif formu olan 1,25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>'ün çoğu biyolojik etkisi, yüksek afiniteli vitamin D reseptör (VDR) varlığını gerektirir. Vitamin D, hücresele reseptörüne bağlanma sonrası, bu biyolojik etkilere aracılık edecek genlerin transkripsiyonlarını regüle eder. Ancak VDR'nin, 1,25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> bağımlı olan ve olmayan etki-

leri mevcut olduğu gibi, aktif D vitamininin de VDR bağımlı ve bağımsız etkileri gösterilmiştir.<sup>1</sup> VDR, antijen sunan hücrelerce (makrofajlar ve dendritik hücreler) yapısal olarak sergilenirken, lenfositlerde aktivasyonu takiben sergilenir.<sup>2</sup>

VDR'ler, steroid hormonlar için nükleer reseptör süperaillesine üyedir ve ligandla aktive olan bir transkripsiyon faktörü gibi görev yapar. Ligand ile bağlanma neticesi, VDR'de yapısal değişiklik meydana gelir ve retinoid X reseptör (RXR) ile heterodimer oluşturur. Vitamin D<sub>3</sub> aracılı etkiler, ligand-VDR-RXR kompleksinin, vitamin D ilişkili genlerin promotör bölgelerinde bulunan, vitamin D'ye yanıt veren elemanlar "vitamin D responsive elements (VDRE)" olarak adlandırılan bölgelere bağlanması ile ortaya çıkar.<sup>2</sup> Vitamin D<sub>3</sub> ayrıca NF-AT, NF-KB ve SMAD aileleri gibi transkripsiyon faktörlerinin aktivitesini etkileyebilir ve bunun sonucunda immün sistem üzerinde önemli etkilere aracılık edebilir.<sup>3</sup>

VDR aracılı 1,25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>'e verilen yanıtın derecesi, hücrel VDR içeriği, genetik ve post-translasyonel VDR modifikasyonları ve nükleer koregülatörlerin mevcudiyet ve aktivasyon durumları ile ilişkilidir.<sup>1</sup> VDR polimorfizmleri, enfeksiyon, otoimmünite ve maligniteye yakınlıkla ilişkilendirilmiştir.<sup>4</sup>

Aktif formun sentezinde görev yapan 1 $\alpha$  hidroksilaz enzimi, postat, meme, kolon, akciğer, pankreas beta hücresi, monositler, gibi birçok hücre ve dokuda gösterilmiştir.<sup>5</sup> Bu saptama, 1,25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>'ün, hücre proliferasyon ve farklılaşmasının regülasyonunda, otokrin ve parakrin fonksiyonları olabileceğini işaret etmektedir.

## 1, 25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> VE T LENFOSİTLER

VDR'lerinin, T lenfositlerde yüksek konsantrasyonda mevcut olduğu gösterilmiş, aktive T lenfositlerinin önemli miktarda VDR içerdiği saptanmıştır.<sup>6,7</sup> En yüksek konsantrasyon olgunlaşmamış timositlerde ve olgunlaşmış sitotoksik T lenfositlerindedir.<sup>8</sup> CD4<sup>+</sup> T lenfositler daha az olmakla birlikte yine de anlamlı oranda VDR taşır.<sup>8</sup>

1,25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> varlığı, ölçülebilir reseptör konsantrasyonunda artışa neden olmuştur ve bu muh-

temelen reseptörün stabilitesinde artışla ilişkilidir.<sup>9</sup> Antijen ile uyarılmış insan ve mürin T lenfositlerinin proliferasyonları ve sitokin sekresyonları, in-vitro 1,25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>'ün eklenmesiyle inhibe edilir.<sup>2</sup> D vitamin eksikliği bulunan farelerde, dinitrobenzene gecikmiş tip aşırı duyarlık yanıtlarında bozulma belirlenmiştir ve bu yanıt D vitamin replasmanı ile de baskılanabilmiştir.<sup>8,10</sup> Bu da 1,25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>'ün T hücre aracılı immün yanıtlar üzerinde modülatör etkileri olduğunu göstermektedir. Gerek D vitamini yokluğu ve gerekse yüksek düzeyde D vitamini varlığında, immün yanıtlarda anormallik gözlenebilmektedir.

Uyarılmamış (naive) yardımcı T hücreler (Th) ve sitotoksik T hücreler (Tc), mikroçevrenin etkisiyle Th1/Tc1 veya Th2/Tc2 tip hücreye farklılaşırlar. Th1/Tc1 hücreler (T yardımcı hücre/T sitotoksik hücre 1), IFN- $\gamma$ , IL-2 ve TNF- $\alpha$  sekrete eder. Th1 hücrelerce self-proteinlere yönelik immün yanıt, otoimmün hastalıklara ve graft reddine neden olmaktadır.<sup>11</sup> Tip-1 diyabet ve inflamatuvar bağırsak hastalıkları, Th1 hücre aracılı otoimmün hastalıklardır.<sup>2</sup>

Th2/Tc2 hücreler (T yardımcı hücre/T sitotoksik hücre 2), IL-4, IL-5 ve IL-13 sekrete eder.<sup>11,12</sup> Th2 hücre gelişiminde en önemli rol oynayan sitokin IL-4, Th1 hücre farklılaşmasında ise IL-12'dir.<sup>13</sup> Murin veya insan periferik kan mononükleer hücre (PKMH) kültürlerine eklenen 1,25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>'ün, Th1 sitokin sekresyonunu baskıladığı gösterilmiştir.<sup>14</sup>

In-vitro 1,25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> muamelesi sonrası, yüksek oranda IL-4, IL-5 ve IL-10 sentezleyen Th2 fenotipinde T hücre popülasyonu gelişimi rapor edilmiştir.<sup>3</sup> Bu deviasyon büyük oranda IL-4 bağımlıdır ve 1,25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> aracılı IL-4 up-regülasyonu üzerinden otoimmünite gelişiminin süpresyonu in-vivo olarak da doğrulanmıştır.<sup>15</sup> Th2 hücre artışına Th2 spesifik transkripsiyon faktörleri olan GATA-3 ve c-maf ekspresyonunda artış eşlik etmektedir.<sup>2</sup>

Th1 lenfositlerin majör sitokinleri olan IFN- $\gamma$  ve IL-2'nin transkripsiyonu, 1,25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> tarafından engellenmekte, vitamin D sinyalizasyon yokluğunda, T hücrelerde Th1 fenotipi yönünde kayma olmaktadır.<sup>16,17</sup>

D vitamini aracılı IL-2 sekresyonunun inhibisyonu, ligand ile bağlı VDR-RXR kompleksinin, IL-2 promotör bölgesinde NF-AT transkripsiyon faktörünün bağlandığı bölge ile birleşmesi yoluyla gerçekleşir.<sup>18</sup> IFN- $\gamma$  transkripsiyonu ise, ligandla bağlı VDR-RXR kompleksinin, promotör bölgede bulunan VDRE ile direkt etkileşimi neticesi engellenir.<sup>19</sup>

1,25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> varlığında Th2/Tc2 hücre paterninin Th1/Tc1 hücrelere baskın gelmesinde, Th1/Tc1 süpresyonu ile birlikte, D vitamininin IL-4 ile indüklenen Th2/Tc2 farklılaşması üzerindeki indükleyici etkisi beraber rol oynamaktadır.<sup>20</sup> 1,25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> varlığında indüklenen IL-4 pozitif hücrelerin önemli miktarda IL-6 sergilediği belirlenmiştir. D vitamini tarafından indüklenen ve belirgin IL-6 sergileyen bu T lenfosit alt grubu Th1/Tc1 veya Th2/Tc2 alt grubunda yer almamaktadır.<sup>20</sup> IL-6 Th1 farklılaşmasını inhibe ederken, T lenfositlerinde IL-4 sergilenmesini uyarmak yoluyla da Th2 hücre farklılaşmasını indükler.<sup>21</sup> O nedenle D vitamininin immünomodülatör etkilerinde, IL-6 üreten bu özel T hücre popülasyon gelişiminin önemli rol oynadığı düşünülmektedir.<sup>20</sup>

Erken çocukluk döneminde uygulanan D vitamini tedavisinin juvenil diyabet gelişimini engellediği, fakat aynı zamanda ileri dönemde allerjik hastalık gelişim riskini de arttırdığı yönünde veriler mevcuttur.<sup>22</sup>

B lenfositlerinde, VDR sergilemesi tam olarak gösterilemediği için, B hücre fonksiyonları üzerinde etkisi olmadığı düşünülmektedir.<sup>23</sup>

## VİTAMİN D VE ANTİJEN SUNAN HÜCRELER

VDR, antijen sunan hücrelerde yapısal olarak sergilenmektedir ve vitamin D<sub>3</sub>'ün primer hedeflerinden biri de antijen sunucu hücre grubudur.<sup>2</sup> Vitamin D sentezinde görev yapan 1 $\alpha$  hidroksilaz enzimi böbrekte, PTH ve D vitamininin kendisi tarafından kontrol edilirken; makrofajlarda ise IFN- $\gamma$  başta olmak üzere immün sinyallerin regülasyonu altında görev görmektedir.<sup>2</sup>

Makrofajlarca üretilen 1,25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>, negatif feed-back etkiye sahip değildir ve bu da makrofaj aktivite artışının gözlemlendiği patolojilerde, klinik

anlamli sonuçlar doğurabilen hiperkalsemi mekanizmasını açıklamaktadır.<sup>2</sup> Dendritik hücrelerde de 1 $\alpha$  hidroksilaz enzim aktivitesi negatif feed-back kontrolden yoksundur.<sup>24</sup> Aktive olmuş ve farklılaşmış monositlerde, 1,25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> degradesyonunda majör rol oynayan 24-hidroksilaz enzimi aracılı yıkıma karşı direnç mevcuttur.<sup>2</sup> Bu dirençte IFN- $\gamma$  rol oynamaktadır. Makrofajlarca üretilen 1,25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>, IFN- $\gamma$ 'nın fonksiyonlarına aracılık eden "Signal Transducers and Activators of Transcription (STAT-1)" molekülünün meydana getirdiği etkiler ile sinerjistik etkiler doğurur.<sup>25</sup>

Vitamin D<sub>3</sub>, siklin bağımlı kinaz inhibitörü olan p 21'in gen transkripsiyonunu indükler ve böylece monosit-makrofaj seride farklılaşmayı sağlar.<sup>1</sup> 1,25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>, antibakteriyel, antitümör ve antiviral etkilerinde kritik rol oynayan bir transkripsiyon faktörü olan C/EBP $\beta$ 'yi indükler.<sup>1</sup> Monosit-makrofaj seri hücrelerde, C/EBP $\beta$ 'nin indüksiyonu, monositlerin makrofajlara farklılaşmasında, bakteriyel enfeksiyonlara karşı korunmada ve tümör gelişiminin engellenmesinde rol oynar.<sup>26</sup>

1,25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> ile muamele edilen monositlerde, MHC-sınıf II sergilemesi anlamli oranda azalır.<sup>2</sup> Bu monositlerde, optimal bir T hücre aktivasyonu için elzem olan CD40, CD80, CD86 gibi eşuyan reseptörlerin sergilemeleri de baskılanır.<sup>27</sup> Buna karşılık, antitümör etkiye ve mikobakteriyel enfeksiyonla mücadelede rol oynayan kemotaktik ve fagositik aktivitelerinde artış gözlenir.<sup>27</sup>

Vitamin D eksikliği ile giden raşitizmde, rekürrent enfeksiyonların varlığı, vitamin D'nin immün sistemin işleyişi üzerindeki etkilerini destekler niteliktedir.<sup>28</sup> Vitamin D eksikliği ile tüberküloz enfeksiyonuna yatkınlık gelişimi arasında ilişki bildirilmiştir.<sup>29,30</sup> Yoğun melanin pigmenti nedeniyle ultraviyole bağımlı D vitamini sentez yetenekleri belirgin azalmış olan Afrika kökenli Amerikalı bireylerde, tüberküloz enfeksiyonuna artmış bir duyarlılık yanı sıra, tüberküloz enfeksiyonunun seyri de daha ağır olmaktadır.<sup>31</sup> VDR yoksun (knock-out) farede, vahşi tip fareye kıyasla, *Schistosoma mansoni* enfeksiyonunu takiben artmış granülatöz inflamasyon bildirilmiştir.<sup>32</sup>

1,25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> hücre içi patojenlere karşı antimikrobiyal aktivitede önemli rol oynayan "Toll Like Receptor (TLR)"lerin koreseptörü olarak görev gören CD14'ün sergilenmesini indükler.<sup>33</sup> CD14, TLR-4 ile birlikte, makrofajlarca, bakteriyel lipopolisakkarit (LPS=endotoksin)'e yönelik immün yanıtın indüklenmesinde önemli rol oynamaktadır.<sup>34</sup> TLR'nin lipopolisakkarit ile uyarılması, katelisinidin antimikrobiyal peptid "cathelicidin antimicrobial peptid=camp" ve defensin β2 gibi antimikrobiyal peptidlerin sergilenmesini uyarır.<sup>35</sup> Enfeksiyonlara karşı primer savunmada rol oynayan, camp ve defensin β2 genlerinin promotör bölgeleri, VDRE bölgeleri içermektedir.<sup>36</sup>

Makrofajlarda TLR'lerin aktivasyonu, VDR sergilenmesini artırır ve bu yolla antimikrobiyal peptidlerin sentezinde indüksiyon yapar.<sup>31</sup> Afrika kökenli Amerikalı bireylerde, 1,25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> uygulaması, TLR aracılı katelisinidin mRNA sergilenme artışını restore etmiştir.<sup>31</sup> VDR antagonist uygulaması, katelisinidin mRNA indüksiyonunda %80'nin üzerinde ve antimikrobiyal aktivitede %70 oranında azalmaya yol açmıştır.<sup>31</sup> Bu veriler, insan makrofajlarında TLR aracılı antimikrobiyal yolların aktivasyonunun, VDR ve 1,25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> aracılı olduğunu açıkça vurgulamaktadır.

1,25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>, LPS ile birlikte veya tek başına, nötrofillerde de camp sergilenmesini indüklemektedir.<sup>36</sup> Camp, antibiyotiğe dirençli patojenlere karşı savunmada temel rol oynamaktadır ve hayvan modellerinde de sepsise karşı direnci arttırdığı gösterilmiştir.<sup>37</sup> Camp ayrıca epitelyal yara iyileşmesini de hızlandırmaktadır.<sup>38</sup> Bu veriler, vitamin D<sub>3</sub> analoglarının, fırsatçı patojen enfeksiyonlarına ve sepsise karşı savunmada yeri olabileceğini vurgulamaktadır.

T hücre aktivasyonunda rol oynayan sitokinlerin antijen sunan hücrelerce sekresyonu da 1,25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> tarafından inhibe edilir.<sup>2</sup> Monosit ve makrofajlarca TNF-α sentezi de 1,25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> tarafından regüle edilmektedir.<sup>2</sup> Kemik iliğinin olgunlaşmamış hücrelerinde 1,25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> ile karşılaşma sonrası, TNF-α sentezi artarken; PKMH'ler gibi daha matür hücrelerde TNF-α üre-

timinde azalma saptanmıştır.<sup>39,40</sup> IL-12 sekresyonu NF-κB yoluyla üzerinden engellenir.<sup>41</sup>

1,25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>'ün, dendritik hücre matürasyonunu, VDR bağımlı mekanizmayla engellediği, kültür ortamında, monositlerin, tip-1 interferon aracılığı ile dendritik hücreye farklılaşmayı gösterilmiştir.<sup>42,43</sup> Bu dendritik hücrelerin, lenf bezlerine göç etmelerinde rol oynayan kemokinlere migrasyon yanıtlarının defektif olduğu belirlenmiştir. Bu çalışma, D vitamininin, dendritik hücre fonksiyonları üzerinde önemli etkileri olduğunu ortaya koymuştur.

D vitamini ile muamele sonrası, dendritik hücrelerin antijen sunma fonksiyonları, MHC sınıf II ve eşuyanar molekül sergilemeleri, dendritik hücrelerden IL-12 sekresyonu baskılanmaktadır.<sup>1</sup> Bununla birlikte IL-10 üretimi ise uyarılır.<sup>42</sup> Dendritik hücre farklılaşmasının baskılanması ve aktivasyonunun engellenmesi, tolerojenik dendritik hücre fenotipinin gelişimini uyarır. Tolerojenik fenotip, azalmış eşuyanar molekül sergilemesi ve azalmış IL-12 sekresyonu ile karakterizedir.<sup>44</sup> D vitamini, dendritik hücrelerde apoptozu indükler.<sup>42</sup> VDR yoksun farelerin, lenf bezlerinde, olgun dendritik hücrelerin sayısında artma belirlenmiştir.<sup>43</sup> Tüm bu etkiler neticesi, T hücrelerin fonksiyonları ve aktivasyonu üzerinde de süpresif etki sağlanır.<sup>45</sup>

1,25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> ile muamele edilmiş dendritik hücrelerin bulunduğu in vitro kültür koşullarında, T hücrelerde proliferasyon ve sitokin üretiminde belirgin azalma belirlenmiştir.<sup>42</sup> 1,25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> ile muamele edilmiş dendritik hücrelerle inkübasyon sonrası, otoreaktif T hücrelerinden IFN-γ sekresyonunda azalma saptanmıştır.<sup>46</sup>

D vitamininin immünomodülatör etkileri, çeşitli otoimmün hastalıkların tedavisinde ve transplantasyon modellerinde, graft rejeksiyon gelişimini önlemede kullanılmasını gündeme getirmiş ve çoğu deney modelinde etkinliği kanıtlanmıştır.

In vitro koşullarda immünomodülatör etki 10<sup>-10</sup> ve daha yüksek konsantrasyonlarda belirlenmektedir.<sup>2</sup> Hiperkalsemi, hiperkalsüri, renal kalsifikasyon gibi yan etkiler, klinik kullanımı kısıtlayan neden-

lerdir. O nedenle immünomodülatör etkiye sahip olduğu halde, daha az hiperkalsemik potansiyele sahip olan D vitamin analoglarının üretimi gündeme gelmekte ve bu ürünler çeşitli otoimmün hastalıklarda ve transplantasyon modellerinde denenmektedir.

## OTOİMMÜN HASTALIKLARDA VİTAMİN D'NİN KULLANIMI

Non-obez diyabetik (NOD) farelerde, 1,25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> ve analoglarının kullanımı ile tip-1 diyabet gelişimi engellenebilmiştir.<sup>47</sup> NOD farede, in utero dönemde ve yaşamın ilk 100 günü içinde, vitamin D eksikliği, tip-1 diyabetin daha erken presente olmasına ve daha agresif seyretmesine neden olmuştur.<sup>48</sup> NOD farede, 1,25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> ve analoglarının kullanımı, başlangıç fazında görülen insülitis tablosunun klinik diyabete ilerlemesini engellemektedir.<sup>2</sup>

Yaşamın erken döneminde vitamin D eksikliği veya raşitizm gelişen çocuklarda, daha ileri dönemde diyabet geliştirme risklerinde 3 misli artış olduğu belirlenmiştir.<sup>49</sup> Buna karşılık, yaşamın erken döneminde D vitamin alımı ile tip-1 diyabet gelişme riski arasında da ters ilişki gösterilmiştir.<sup>50</sup>

NOD farede, D vitamin tedavisi ile regülatör hücrelerde artma ve lenfositlerde Th1 fenotipinden Th2 fenotipine kayma belirlenmiştir. Koruyucu Th2 popülasyon sadece beta hücreleri çevresinde değil, periferik immün sistemde de saptanmıştır.<sup>15</sup> D vitamini verilen NOD farenin, diyabete spesifik bir otoantijen ile immünizasyonu sonrası, direne eden lenf bezlerinden izole edilen lenfositlerde artmış IL-4 ve azalmış IFN- $\gamma$  üretimi, in vitro ve in vivo olarak gösterilmiştir.<sup>15</sup> D vitamini ile indüklenen bu immün yanıt, pankreatik otoantijenlere sınırlıdır ve ovalbumin gibi adacık hücre ile ilişkisi olmayan bir antijenle immünizasyon sonrası gözlenmez. D vitamin uygulaması ile lenfositlerde ve dendritik hücrelerdeki defektif apoptoz duyarlılığının restore edilmesi, otoreaktif T hücre klonlarının eliminasyonunu uyararak, otoimmün diyabet gelişimine

karşı koruyucu rol oynar.<sup>2</sup> Uzun dönem koruma sağlayan ve tip-1 diyabet gelişimi öncesi uygulanan steroidler de benzer mekanizmayla etkili olmaktadır.<sup>2</sup>

1,25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> ve analoglarının, deneysel otoimmün ansefalomiyelit ve lpr/lpr farede sistemik lupus eritematozus gelişimini de önlediği, vitamin D'nin deneysel otoimmün ansefalomiyeliti baskılamasının kalsiyum diyeti ile mümkün olduğu belirlenmiştir.<sup>51-53</sup> Kollajenle indüklenen artrit, Heymann nefriti ve inflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) da D vitamin uygulamasının başarılı olduğu diğer otoimmün antitelere dir.<sup>54-56</sup>

İBH'ler, Kuzey Amerika ve Kuzey Avrupa gibi D vitamini sentezi için gerekli olan ultraviyole ışınlarından yeteri kadar yararlanılamayan enlemlerde daha fazla saptanmaktadır.<sup>55</sup> 1,25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> deneysel modellerde İBH gelişimini önleyebilmiştir.<sup>50</sup>

İBH'de, Th1 tip sitokin salınımı (IL-2, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ) mevcuttur.<sup>56</sup> IL-10 yoksun fareler, Crohn's hastalığı benzeri bir tablo geliştirmekte ve bu nedenle, İBH ile ilgili çalışmalarda kullanılmaktadır.<sup>57</sup> Vitamin D eksikliğinin, IL-10 yoksun farelerde enterokolit semptomlarını alevlendirdiği ve 1,25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> tedavisinin, 2 hafta içinde klinik düzelme sağladığı rapor edilmiştir.<sup>55</sup> Bu çalışma, D vitamini düzeyi ile İBH gelişimi arasındaki ilişkiyi ortaya koyan ilk deneysel modeldir.

VDR/IL-10 yoksun fareler, yaşamlarının 3. haftasında ağır kolit geliştirmekte ve 8. haftada ölmektedirler.<sup>32</sup> Bu farelerin kolonlarının histopatolojik incelemesinde, ağır inflamasyon ve epitel hiperplazisi belirlenmiş ve bu çalışmada, VDR yokluğunun, gastrointestinal sistemde, Th1 aracılı ağır inflamasyona neden olduğu gösterilmiştir.

Psöriazis, D vitamin tedavisinin başarılı bulunduğu ve Th1 immün yanıt artışı ile karakterize bir otoimmün hastalıktır.<sup>58</sup> Topikal bir D vitamin analogu olan 22-Oxa-1 alpha, 25- D<sub>3</sub> (maxacalcitol) psöriazis tedavisinde etkili bulunmuştur.<sup>59</sup>

## TRANSPLANTASYON MODELLERİNDE D VİTAMİNİ UYGULAMALARI VE KLİNİĞE YANSIMASI

D vitamini, tolerojenik dendritik hücre gelişimini uyarması yoluyla, T hücre aktivasyonu ve çoğalmasını engellemesi, CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> düzenleyici T hücre gelişimini uyarması, transplantasyon toleranmasının gelişiminde önemli rol oynamaktadır.<sup>2</sup>

1,25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>'nin immünsüpresif etkinliğinde, optimal T hücre aktivasyonunda kritik rol oynayan eşuyaran molekül sergilenmesini engelleme si, önemli bir etkidir.<sup>42</sup> 1,25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>'nin, dendritik hücrelerin antijen sunma yeteneklerini baskılaması, apoptozu indüklemesi yanı sıra, IL-12 sekresyonunun inhibisyonu, buna karşılık IL-10 sekresyonunun uyarılması gibi etkilerden sorumludur.<sup>2</sup>

D vitamini ve analoglarının, graft rejeksiyonunu önleme ve yaşam sürelerini arttırmadaki başarısı, sıçan ve fare transplant modellerinde çalışılmıştır. Kalp, karaciğer, böbrek ve pankreas greftlerinde gerek akut ve gerekse kronik rejeksiyon gelişimi baskılanmaktadır.<sup>44,60-62</sup>

D vitamini ile tedavi edilen hastalarda, renal graft kayıp hızında yavaşlama belirlenmiştir.<sup>63</sup> Kronik allograft nefropatisinde, temel rol oynayan sitokin TGF-β1'dir. Renal allograftta TGF-β1 üretimi, fibrozisi ve damar intimasına, düz kas hücre migrasyonu yoluyla da vaskülopatiyi uyarır.<sup>64</sup> TGF-β1'in etkilerine aracılık eden Smad 3 molekülünün, VDR ile etkileştiği gösterilmiştir.<sup>65</sup> Vitamin D uygulamasının, TGF-β1 aracılı etkileri, VDR ve Smad 3 düzeylerini etkilemek yoluyla zayıflattığı, in vivo olarak belirlenmiştir.<sup>65</sup> Bu veriler, vitamin D analoglarının fibrozis ile seyreden renal patolojilerin tedavisinde yeri olabileceğini düşündürmektedir.

1,25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>'nin, B ve T lenfositler üzerinde selektif inhibitör etkili mikofenolat mofetil ile kombine kullanımı tam uyumsuz adacık hücre allograftına toleransı indüklemektedir.<sup>44</sup> Graft çevresinde dendritik hücre ve makrofaj birikimini engellemiş, antijen sunan hücrelerde eşuyaran

molekül sergilenmesini, tedavinin kesilmesinden 100 gün sonrasına kadar baskılayabilmiştir.<sup>44</sup> Transplant direne eden lenf bezlerindeki, CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> düzenleyici T hücrelerde artış gözlenmiştir. Toleran fareden elde edilen ve naif syngeneik fareye transfer edilen CD4<sup>+</sup> T hücreler, grafta yönelik rejeksiyonu engelleyebilmiştir.

Allojenik kemik iliği naklinde, konak dendritik hücrelerinin inaktivasyonu, Graft-vs-Host hastalığının engellenmesinde öne sürülen bir mekanizmadır.<sup>42</sup> D vitamin analoglarının, sıçan modelinde, akut Graft-vs-Host hastalığı gelişimi üzerine inhibitör etkisi gösterilmiştir.<sup>66</sup>

Rejeksiyonun önlenmesinde rutinde kullanılan immünsüpresif ajanlardan farklı olarak, D vitamin analoglarının, fırsatçı mikroorganizma enfeksiyonlarına eğilim yaratmaması ve bunun ötesinde enfeksiyonlara direnci artırması, ileride potansiyel birer tedavi aracı olarak protokollerde yer almasını sağlayabilir.

## ASTIM VE VİTAMİN D

Astım, Th2 tip sitokin üretimi ile karakterize, aşırı mukus üretimi, bazal membran kalınlaşması ve artmış havayolu aşırı duyarlılığına neden olan, kronik bir havayolu inflamasyonudur.<sup>67</sup> Th2 hücreleri tarafından üretilen IL-4, IL-5 ve IL-13, deneysel astım modellerinde, astım ciddiyeti ile ilişkilidir.<sup>68</sup> 1,25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>, IL-4 üretimini uyarır ve Th2 tip transkripsiyon faktör GATA-3 ekspresyonunu aktive eder.<sup>2</sup> GATA-3 sergilemesi astım ile ilişkili gösterilmiştir.<sup>69</sup>

Ovalbumin ile indüksiyon uygulanan VDR yoksun farelerde astım semptomları görülmektedir.<sup>70</sup> Bu farelerde histopatolojik değerlendirme ile vahşi-tip farelere kıyasla çok daha az sayıda eozinofil ve T hücre infiltrasyonu belirlenmiştir. VDR yoksun farede, inflamatuvar hücrelerin akciğere göçünde azalma olması, immün hücrelerin akciğere trafiğinde, VDR'nin önemli olduğunu göstermektedir. Ancak dikkat çeken nokta, bu farelerin total IgE düzeylerindeki yüksekliktir. Bu da IgE yanıtlarının kontrolünde VDR'nin rolü olduğunu düşündürmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005;289:F8-28.
2. van Etten E, Mathieu C. Immunoregulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3: basic concepts. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005;97:93-101.
3. Boonstra A, Barrat FJ, Crain C, Heath VL, Savelkoul HF, O'Garra A. 1 $\alpha$ ,25-Dihydroxyvitamin D3 has a direct effect on naive CD4(+) T cells to enhance the development of Th2 cells. *J Immunol* 2001;167:4974-80.
4. Uitterlinden AG, Fang Y, van Meurs JB, van Leeuwen H, Pols HA. Vitamin D receptor gene polymorphisms in relation to Vitamin D related disease states. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004;89-90:187-93.
5. Hewison M, Zehnder D, Chakraverty R, Adams JS. Vitamin D and barrier function: a novel role for extra-renal 1  $\alpha$ -hydroxylase. *Mol Cell Endocrinol* 2004;215:31-8.
6. Provedini DM, Tsoukas CD, Deftos LJ, Manolagas SC. 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptors in human leukocytes. *Science* 1983; 221:1181-3.
7. Manolagas SC, Provedini DM, Tsoukas CD. Interactions of 1,25-dihydroxyvitamin D3 and the immune system. *Mol Cell Endocrinol* 1985;43:113-22.
8. DeLuca HF, Cantorna MT. Vitamin D: its role and uses in immunology. *FASEB J* 2001;15: 2579-85.
9. Wiese RJ, Uhland-Smith A, Ross TK, Prah JM, DeLuca HF. Up-regulation of the vitamin D receptor in response to 1,25-dihydroxyvitamin D3 results from ligand-induced stabilization. *J Biol Chem* 1992;267:20082-6.
10. Yang S, Smith C, DeLuca HF. 1  $\alpha$ , 25-Dihydroxyvitamin D3 and 19-nor-1  $\alpha$ , 25-dihydroxyvitamin D2 suppress immunoglobulin production and thymic lymphocyte proliferation in vivo. *Biochim Biophys Acta* 1993; 1158:279-86.
11. Janeway CA, Travers P, Walport M, Shlomchik MJ. *Autoimmunity and transplantation. Immunobiology the Immun System in Health and Disease*. 6th ed. New-York and London: Garland Science Publishing; 2005. p. 557-608.
12. Kemeny DM, Noble A, Holmes BJ, Diaz-Sanchez D. Immune regulation: a new role for the CD8+ T cell. *Immunol Today* 1994;15:107-10.
13. O'Garra A, Murphy K. Role of cytokines in determining T-lymphocyte function. *Curr Opin Immunol* 1994;6:458-66.
14. Lemire JM, Archer DC, Beck L, Spiegelberg HL. Immunosuppressive actions of 1,25-dihydroxyvitamin D3: preferential inhibition of Th1 functions. *J Nutr* 1995;125(6 Suppl):1704S-8S.
15. Overbergh L, Decallonne B, Waer M, Rutgeerts O, Valckx D, Casteels KM, et al. 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D3 induces an autoantigen-specific T-helper 1/T-helper 2 immune shift in NOD mice immunized with GAD65 (p524-543). *Diabetes* 2000;49:1301-7.
16. Mahon BD, Wittke A, Weaver V, Cantorna MT. The targets of vitamin D depend on the differentiation and activation status of CD4 positive T cells. *J Cell Biochem* 2003;89:922-32.
17. Cantorna MT, Zhu Y, Froicu M, Wittke A. Vitamin D status, 1,25-dihydroxyvitamin D3, and the immune system. *Am J Clin Nutr* 2004;80(6 Suppl):1717S-20S.
18. Takeuchi A, Reddy G.S, Kobayashi T, Okano T, Park J, Sharma S. Nuclear factor of activated T cells (NFAT) as a molecular target for 1,25-dihydroxyvitamin D3-mediated effects. *J Immunol* 1998;160:209-18.
19. Cippitelli M, Santoni A. Vitamin D3: a transcriptional modulator of the interferon-gamma gene. *Eur J Immunol* 1998;28:3017-30.
20. Thien R, Baier K, Pietschmann P, Peterlik M, Willheim M. Interactions of 1  $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D3 with IL-12 and IL-4 on cytokine expression of human T lymphocytes. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:683-9.
21. Diehl S, Rincón M. The two faces of IL-6 on Th1/Th2 differentiation. *Mol Immunol* 2002; 39:531-6.
22. Wjst M, Dold S. Genes, factor X, and allergens: what causes allergic diseases? *Allergy* 1999;54:757-9.
23. Veldman CM, Cantorna MT, DeLuca HF. Expression of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) receptor in the immune system. *Arch Biochem Biophys* 2000;374:334-8.
24. Hewison M, Freeman L, Hughes SV, Evans KN, Bland R, Eliopoulos AG, et al. Differential regulation of vitamin D receptor and its ligand in human monocyte-derived dendritic cells. *J Immunol* 2003;170:5382-90.
25. Vidal M, Ramana CV, Dusso AS. Stat1-vitamin D receptor interactions antagonize 1,25-dihydroxyvitamin D transcriptional activity and enhance stat1-mediated transcription. *Mol Cell Biol* 2002;22:2777-87.
26. Ji Y, Studzinski GP. Retinoblastoma protein and CCAAT/enhancer-binding protein beta are required for 1,25-dihydroxyvitamin D3-induced monocytic differentiation of HL60 cells. *Cancer Res* 2004;64:370-7.
27. Xu H, Soruri A, Gieseler RK, Peters JH. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 exerts opposing effects to IL-4 on MHC class-II antigen expression, accessory activity, and phagocytosis of human monocytes. *Scand J Immunol* 1993;38:535-40.
28. Hayes CE, Nashold FE, Spach KM, Pedersen LB. The immunological functions of the vitamin D endocrine system. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 2003;49:277-300.
29. Sasidharan PK, Rajeev E, Vijayakumari V. Tuberculosis and vitamin D deficiency. *J Assoc Physicians India* 2002;50:554-8.
30. Stead WW, Senner JW, Reddick WT, Lofgren JP. Racial differences in susceptibility to infection by *Mycobacterium tuberculosis*. *N Engl J Med* 1990;322:422-7.
31. Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutik SR, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* 2006;311:1770-3.
32. Froicu M, Weaver V, Wynn TA, McDowell MA, Welsh JE, Cantorna MT. A crucial role for the vitamin D receptor in experimental inflammatory bowel diseases. *Mol Endocrinol* 2003;17:2386-92.
33. Kelsey SM, Makin HL, Macey MG, Newland AC. Gamma interferon augments functional and phenotypic characteristics of vitamin D3-induced monocytoid differentiation in the U937 human leukaemic cell line. *Leuk Res* 1990;14:1027-33.
34. Abbas AK, Lichtman AH. *Innate immunity. Cellular and Molecular Immunology*. 5th ed. Philadelphia: Pennsylvania; 2005. p. 283.
35. Medzhitov R. Toll-like receptors and innate immunity. *Nat Rev Immunol* 2001;1:135-45.
36. Wang TT, Nestel FP, Bourdeau V, Nagai Y, Wang Q, Liao J, et al. Cutting edge: 1,25-dihydroxyvitamin D3 is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. *J Immunol* 2004;173:2909-12.
37. Saiman L, Tabibi S, Starner TD, San Gabriel P, Winokur PL, Jia HP, et al. Cathelicidin peptides inhibit multiply antibiotic-resistant pathogens from patients with cystic fibrosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:2838-44.
38. Heilborn JD, Nilsson MF, Kratz G, Weber G, Sørensen O, Borregaard N, et al. The cathelicidin anti-microbial peptide LL-37 is involved in re-epithelialization of human skin wounds and is lacking in chronic ulcer epithelium. *J Invest Dermatol* 2003;120:379-89.
39. Hakim I, Bar-Shavit Z. Modulation of TNF- $\alpha$  expression in bone marrow macrophages: involvement of vitamin D response element. *J Cell Biochem* 2003;88:986-98.
40. Giovannini L, Panichi V, Migliori M, De Pietro S, Bertelli AA, Fulgenzi A, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D(3) dose-dependently inhibits LPS-induced cytokines production in PBMC modulating intracellular calcium. *Transplant Proc* 2001;33:2366-8.

41. D'Ambrosio D, Cippitelli M, Cocciolo MG, Mazzeo D, Di Lucia P, Lang R, et al. Inhibition of IL-12 production by 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>. Involvement of NF- $\kappa$ B downregulation in transcriptional repression of the p40 gene. *J Clin Invest* 1998;101:252-62.
42. 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;164:2405-11.
43. Gauzzi MC, Purificato C, Donato K, Jin Y, Wang L, Daniel KC, et al. Suppressive effect of 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> on type I IFN-mediated monocyte differentiation into dendritic cells: impairment of functional activities and chemotaxis. *J Immunol* 2005;174:270-6.
44. Gregori S, Casorati M, Amuchastegui S, Smiroldo S, Davalli AM, Adorini L. Regulatory T cells induced by 1  $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> and mycophenolate mofetil treatment mediate transplantation tolerance. *J Immunol* 2001;167:1945-53.
45. Mathieu C, Adorini L. The coming of age of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) analogs as immunomodulatory agents. *Trends Mol Med* 2002;8:174-9.
46. van Halteren AG, Tysma OM, van Etten E, Mathieu C, Roep BO. 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> or analogue treated dendritic cells modulate human autoreactive T cells via the selective induction of apoptosis. *J Autoimmun* 2004;23:233-9.
47. Mathieu C, Waer M, Laureys J, Rutgeerts O, Bouillon R. Prevention of autoimmune diabetes in NOD mice by 1,25 dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>. *Diabetologia* 1994;37:552-8.
48. Giulietti A, Gysemans C, Stoffels K, van Etten E, Decallonne B, Overbergh L, et al. Vitamin D deficiency in early life accelerates Type 1 diabetes in non-obese diabetic mice. *Diabetologia* 2004;47:451-62.
49. Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, Järvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 2001;358:1500-3.
50. Harris S. Can vitamin D supplementation in infancy prevent type 1 diabetes? *Nutr Rev* 2002;60:118-21.
51. Lemire JM, Archer DC. 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> prevents the in vivo induction of murine experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Clin Invest* 1991;87:1103-7.
52. Lemire JM, Ince A, Takashima M. 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> attenuates the expression of experimental murine lupus of MRL/l mice. *Autoimmunity* 1992;12:143-8.
53. Cantorna MT, Humpal-Winter J, DeLuca HF. Dietary calcium is a major factor in 1,25-dihydroxycholecalciferol suppression of experimental autoimmune encephalomyelitis in mice. *J Nutr* 1999;129:1966-71.
54. Larsson P, Mattsson L, Klareskog L, Johnsson C. A vitamin D analogue (MC 1288) has immunomodulatory properties and suppresses collagen-induced arthritis (CIA) without causing hypercalcaemia. *Clin Exp Immunol* 1998;114:277-83.
55. Cantorna MT, Munsick C, Bemiss C, Mahon BD. 1,25-Dihydroxycholecalciferol prevents and ameliorates symptoms of experimental murine inflammatory bowel disease. *J Nutr* 2000;130:2648-52.
56. Niessner M, Volk BA. Altered Th1/Th2 cytokine profiles in the intestinal mucosa of patients with inflammatory bowel disease as assessed by quantitative reversed transcribed polymerase chain reaction (RT-PCR). *Clin Exp Immunol* 1995;101:428-35.
57. MacDonald TT. Inflammatory bowel disease in knockout mice. *Gastrointest Inflamm* 1994;4:261-3.
58. Lew W, Bowcock AM, Krueger JG. Psoriasis vulgaris: cutaneous lymphoid tissue supports T-cell activation and "Type 1" inflammatory gene expression. *Trends Immunol* 2004;25:295-305.
59. Morimoto S, Yoshikawa K, Kozuka T, Kitano Y, Imanaka S, Fukuo K, et al. An open study of vitamin D<sub>3</sub> treatment in psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol* 1986;115:421-9.
60. Hullett DA, Cantorna MT, Redaelli C, Humpal-Winter J, Hayes CE, Sollinger HW, et al. Prolongation of allograft survival by 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>. *Transplantation* 1998;66:824-8.
61. Redaelli CA, Wagner M, Tien YH, Mazzucchelli L, Stahel PF, Schilling MK, et al. 1  $\alpha$ ,25-Dihydroxycholecalciferol reduces rejection and improves survival in rat liver allografts. *Hepatology* 2001;34:926-34.
62. Redaelli CA, Wagner M, Günter-Duwe D, Tian YH, Stahel PF, Mazzucchelli L, et al. 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> shows strong and additive immunomodulatory effects with cyclosporine A in rat renal allotransplants. *Kidney Int* 2002;61:288-96.
63. Aschenbrenner JK, Hullett DA, Heisey DM, Pirsch JD, Sollinger HW, Becker BN. 1,25 dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> has salutary effects on renal allograft function. *J Transplant* 2000;69:229-36.
64. Branton MH, Kopp JB. TGF- $\beta$  and fibrosis. *Microbes Infect* 1999;1:1349-65.
65. Yanagisawa J, Yanagi Y, Masuhiro Y, Suzawa M, Watanabe M, Kashiwagi K, et al. Convergence of transforming growth factor- $\beta$  and vitamin D signaling pathways on SMAD transcriptional coactivators. *Science* 1999;283:1317-21.
66. Pakkala I, Taskinen E, Pakkala S, Räisänen-Sokolowski A. MC1288, a vitamin D analog, prevents acute graft-versus-host disease in rat bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001;27:863-7.
67. Haczku A, Takeda K, Redai I, Hamelmann E, Cieslewicz G, Joetham A, et al. Anti-CD86 (B7.2) treatment abolishes allergic airway hyperresponsiveness in mice. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(5 Pt 1):1638-43.
68. Webb DC, McKenzie AN, Koskinen AM, Yang M, Mattes J, Foster PS. Integrated signals between IL-13, IL-4, and IL-5 regulate airways hyperreactivity. *J Immunol* 2000;165:108-13.
69. Nakamura Y, Ghaffar O, Olivenstein R, Taha RA, Soussi-Gounni A, Zhang DH, et al. Gene expression of the GATA-3 transcription factor is increased in atopic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103(2 Pt 1):215-22.
70. Wittke A, Weaver V, Mahon BD, August A, Cantorna MT. Vitamin D receptor-deficient mice fail to develop experimental allergic asthma. *J Immunol* 2004;173:3432-6.