

ROLA WITAMINY D₃ W PREWENCJI ORAZ TERAPII COVID-19

The role of vitamin D₃ in prevention and treatment of COVID-19

Kinga Kamińska, Marcelina Tchurzyk, Małgorzata Grzesiak (Kraków)

Streszczenie

W czasie pandemii koronawirusa SARS-CoV-2 oraz ogromnej zachorowalności i umieralności na COVID-19 na całym świecie, a także przy braku w pełni skutecznego systemu leczenia, poszukuje się czynników mogących wspierać funkcje odpornościowe organizmu. Jednym z nich może być witamina D₃, która dzięki swojemu wszechstronnemu działaniu już od wielu lat budzi powszechne zainteresowanie wśród lekarzy i naukowców. Intensywnie prowadzone w ostatnich latach badania pokazują, że witamina D₃ może chronić przed zakażeniem koronawirusem oraz wpływać pozytywnie na przebieg choroby COVID-19 poprzez oddziaływanie na procesy zapalne i autogafię, produkcję czynników przeciwwirusowych czy zapobieganie wnikaniu wirusa przez nabłonek pęcherzyków płucnych. Uważa się również, że niedobór witaminy D₃ zwiększa ryzyko infekcji SARS-CoV-2, a u osób chorujących na COVID-19 sprzyja zgonom lub ciężkiemu jej przebiegowi. W niniejszej pracy opisano wpływ witaminy D₃ na układ odpornościowy i oddechowy, których prawidłowe działanie jest kluczowe podczas zakażenia SARS-CoV-2.

Abstract

During the SARS-CoV-2 coronavirus pandemic, enormous morbidity and mortality from COVID-19 around the world and in the absence of an effective treatment system, the searching for factors which are able to support the immune functions was performed. One of them may be vitamin D₃, which pleiotropic action has raised common interest among doctors and scientists from many years. Recently the extensive research has shown that vitamin D₃ may protect people against coronavirus infection and may influence positively the course of COVID-19 disease by the influence on inflammatory processes and autophagy, the production of antiviral agents and prevention of virus entry through the alveolar epithelium. It is also believed that vitamin D₃ deficiency increases the risk of SARS-CoV-2 infection. Furthermore, vitamin D₃ deficiency conduces to death or the disease severe course in people suffering from COVID-19. This manuscript describes the effect of vitamin D₃ on the immune and respiratory systems, which proper functioning is critical during SARS-CoV-2 infection.

Wstęp

W 2019 roku w miejscowości Wuhan w Chinach po raz pierwszy odnotowano pojawienie się nowej odmiany koronawirusa, nazwanego później drugim koronawirusem ciężkiego ostrego zespołu oddechowego – SARS-CoV-2 (ang. *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*), który powoduje chorobę COVID-19 (ang. *coronavirus disease 19*). Szybkość

oraz łatwość transmisji wirusa, w powiązaniu z wieloma przypadkami śmiertelnymi wśród zakażonych, spowodowały ogłoszenie przez Światową Organizację Zdrowia wystąpienia pandemii, począwszy od dnia 11 marca 2020 roku [32]. SARS-CoV-2 zaliczany jest do linii β -koronawirusów. Wśród sposobów jego transmisji wyróżnia się przede wszystkim drogę kropelkową, przez spojówkę oka, bezpośredni kontakt między osobami czy nawet drogę fekalno-oralną [16].

Podobnie jak inne koronawirusy, SARS-CoV-2 posiada materiał genetyczny w postaci jednoniciowego RNA (ang. *single strand RNA*, ssRNA) oraz otoczkę o średnicy 50–200 nm. W jego budowie molekularnej można także wyróżnić białka strukturalne w postaci glikoproteiny powierzchniowej (ang. *spike*, S), białka płaszczka (ang. *envelope*, E), białka błonowego (ang. *membrane*, M) oraz białka nukleokapsydu (ang. *nucleocapsid*, N). Białko nukleokapsydu N występuje w połączeniu z RNA koronawirusa i uczestniczy w jego replikacji oraz pełni rolę ochronną materiału genetycznego. W skład otoczki koronawirusa wchodzi białka S, E oraz M. Białko błonowe M odpowiada za kształt otoczki i jest głównym białkiem macierzy koronawirusa, natomiast białko płaszczka E jest najmniejszym ze wszystkich białek strukturalnych i uczestniczy m.in. w uwalnianiu czynników prozapalnych [18]. Za interakcję koronawirusa z komórkami gospodarza odpowiada glikoproteina powierzchniowa S, składająca się z podjednostek S1 oraz S2, która nadaje mu charakterystyczny kształt korony słonecznej. Łącząc się z receptorem enzymu konwertazy angiotensyny typu 2 (ang. *angiotensin converting enzyme 2*, ACE2), umożliwia ona wniknięcie wirusa do komórek nabłonka pęcherzyków płucnych, a tym samym rozprzestrzenianie się wirusa w organizmie. Podwyższoną ekspresję ACE2 wykazują komórki nabłonka pęcherzyków płucnych, jelit, nerek czy naczyń krwionośnych, przez co są szczególnie podatne na atak koronawirusa [18]. Wczesne symptomy zakażenia SARS-CoV-2 nie są specyficzne, ale do najczęstszych klinicznych objawów COVID-19 należą: suchy kaszel, gorączka, bóle mięśni i zmęczenie [34]. W najcięższych przypadkach może dojść do wystąpienia zapalenia płuc, a uszkodzenie tkanki płucnej może ostatecznie prowadzić do zespołu ostrej niewydolności oddechowej (ang. *acute respiratory distress syndrome*, ARDS), który jest częstą przyczyną zgonów wśród osób powyżej 60. roku życia ze schorzeniami współwystępującymi [16]. Inne powikłania mogą obejmować uszkodzenia wielu narządów, w tym nerek, serca oraz mózgu, a także sepsę czy zespół uwalniania cytokin (ang. *cytokine release syndrome*, CRS) [8, 34].

Obecnie poszukuje się skutecznej metody zapobiegania rozprzestrzenianiu się SARS-CoV-2. Niestety izolacja nadal pozostaje jednym z najefektywniejszych sposobów walki z pandemią [35]. Wśród terapii przeciwko COVID-19 wymienia się te bezpośrednio skierowane przeciwko wirusowi lub wpływające na symptomy związane z zakażeniem [18]. Skutecznym sposobem w prewencji COVID-19 jest wprowadzenie szczepionek. Jednak

zdolność wirusa SARS-Cov-2 do ulegania częstym mutacjom wiąże się z obawami dotyczącymi długotrwałej efektywności szczepień [9]. Obecnie stosowane terapie przeciwko COVID-19 mogą być bezpośrednio skierowane przeciwko wirusowi lub wpływać na symptomy związane z zakażeniem i neutralizować powikłania związane z chorobą [18]. W zależności od przebiegu choroby wykorzystuje się różne metody terapii. W łagodnym oraz umiarkowanym przebiegu COVID-19 używane są często przeciwciała monoklonalne, których większość skierowana jest przeciwko glikoproteinie S koronawirusa, dzięki czemu przeciwdziałają jego wniknięciu do wnętrza komórek. W przypadku ciężkiego lub krytycznego przebiegu COVID-19 mogą być wykorzystane m.in. niektóre leki immunosupresyjne, w tym baricytynib, który jest selektywnym inhibitorem tyrozynowych kinaz JAK 1 i 2 oraz hamuje odpowiedź odpornościową związaną z zapaleniem, a także niektóre kortykosteroidy, tj. deksametazon, wykazujące działanie przeciwzapalne i immunosupresyjne [18, 41]. Ciężkie powikłania związane z przebiegiem COVID-19 skłaniają jednak do poszukiwania alternatywnych metod terapeutycznych [9]. Coraz częściej próbuje się wprowadzać wspomagającą suplementację substancjami wykazującymi właściwości antywirusowe, takimi jak kwas askorbinowy, cynk czy witamina D₃ [18]. Wiele badań wskazuje na związek pomiędzy niedoborem witaminy D₃ a podwyższonym ryzykiem infekcji, cięższym przebiegiem choroby oraz wyższą śmiertelnością z powodu COVID-19 [9, 15, 33]. Niniejszy artykuł ma na celu przedstawienie najnowszych doniesień dotyczących roli witaminy D₃, jaką może ona spełniać w prewencji oraz terapii COVID-19, ze szczególnym uwzględnieniem jej wpływu na układ odpornościowy i oddechowy.

Witamina D₃ – metabolizm i źródła

Witamina D należy do rozpuszczalnych w tłuszczach organicznych związków sekosteroidowych. Sam termin odnosi się do dwóch izoform witaminy D w postaci: witaminy D₂ (ergokalcyferolu) oraz witaminy D₃ (cholekalcyferolu) [10]. Witamina D₃ może być dostarczana do organizmu wraz z dietą (20%) zawierającą takie produkty spożywcze jak: jajka, ryby, mięso i inne (Tab. 1). Jednak większość witaminy D₃ pochodzi z endogennej syntezy w skórze (80%) pod wpływem światła słonecznego o długości fali 280–315 nm [28]. Jej prekursorem jest 7-dehydrocholesterol znajdujący się w keratynocytach naskórka. Pod wpływem promieniowania

ultrafioletowego (UVB) następuje jego izomeryzacja do cholekalcyferolu, który następnie ulega dwóm procesom hydroksylacji. Najpierw w wątrobie zostaje przekształcony do 25-hydroksycholekalcyferolu (25(OH)D₃, kalcydiol), a później w nerkach do 1,25-dihydroksycholekalcyferolu (1,25(OH)₂D₃, kalcytriol) przez enzym 1 α -hydroksylazę (CYP27B1). Głównym metabolitem witaminy D₃ krążącym we krwi jest kalcydiol, a pomiar jego stężenia w surowicy krwi jest często wykorzystywany

Szerokie omówienie roli witaminy D₃ w organizmie możemy też znaleźć w artykule opublikowanym we Wszechświecie w roku 2020 [24].

Poziom witaminy D₃ w organizmie a COVID-19

Poziom witaminy D₃ we krwi jest uzależniony zarówno od suplementacji czy odpowiedniej diety, jak i endogennej syntezy po ekspozycji na promieniowanie UVB [29]. Dane literaturowe wskazują,

Tab. 1. Zawartość witaminy D w wybranych produktach spożywczych. Na podstawie Rusinska i wsp. 2018 [26].

Wybrany produkt	Poziom witaminy D [IU/100 g]
węgorz świeży	1200
łosoś świeży	100-250
śledź w oleju	808
dorsz świeży	40
grzyby shiitake	100
żółtko jaja	54
ser żółty	7,6-28

Tab. 2. Zaopatrzenie organizmu w witaminę D₃ w postaci stężenia 25(OH)D₃ w surowicy krwi. Na podstawie Rusinska i wsp. 2018 [26].

Rodzaj zaopatrzenia	Stężenie 25(OH)D ₃ w surowicy krwi [ng/ml]
deficyt	0-20
suboptymalne	>20-30
optymalne	>30-50
toksyczne	>100

do oznaczania poziomu witaminy D₃ w organizmie (Tab. 2). Natomiast kalcytriol jest aktywną postacią witaminy D₃, posiadającą własny receptor (ang. *Vitamin D Receptor*, VDR) zlokalizowany w jądrze komórkowym lub w błonie komórkowej, dzięki któremu może on wpływać na komórki docelowe [10]. Biologiczną aktywność kalcytriol wykazuje przede wszystkim poprzez odpowiedź genomową, gdzie wpływa na ekspresję ponad 200 genów związanych głównie z regulacją gospodarki wapniowo-fosforanowej, a także z proliferacją komórek układu odpornościowego czy prawidłową funkcją śródbłonna [17, 26]. Witamina D₃ pełni w organizmie również rolę immunomodulatora, zarówno odpowiedzi wrodzonej, jak i nabytej układu odpornościowego [28].

że nawet prawidłowo zbilansowana dieta nie jest wystarczająca do zapewnienia optymalnego stężenia witaminy D₃ w organizmie [30], a endogenna synteza może ulegać zmianie w zależności od wielu czynników, w tym szerokości geograficznej, pory roku i dnia czy pogody. Ponadto synteza witaminy D₃ jest osłabiana poprzez stosowanie filtrów przeciwsłonecznych, ubiór zasłaniający znaczną część ciała oraz zanieczyszczenie powietrza [12, 29]. Dodatkowo osoby o ciemniejszej karnacji, otyłe, a także w podeszłym wieku są częściej narażone na deficyty witaminy D₃. Szacuje się, że u osób starszych, w porównaniu z młodymi osobami dorosłymi, endogenna synteza witaminy D₃ zmniejsza się o ponad 50% [12]. Dane bezpośrednio

dotyczące Polski wskazują, że 90% osób z różnych grup wiekowych wykazuje niedobór witaminy D₃ o zróżnicowanym stopniu [26]. Wytyczne dotyczące zaopatrzenia organizmu w witaminę D₃ na podstawie stężenia kalcydiolu w surowicy krwi oraz jej rekomendowaną suplementację z uwzględnieniem wieku dla Europy Środkowej przedstawiono w Tabeli 2 i w Tabeli 3.

nie wyższy w rejonach z przewagą osób rasy czarnej, niż w tych z większością ludności rasy białej [37]. Należy również zauważyć, że obiektywne dane wykazują, iż Afroamerykanie mają niższy poziom witaminy D₃ we krwi w porównaniu z populacją białą [5]. Również dane z Wielkiej Brytanii i Stanów Zjednoczonych Ameryki Północnej wskazują, że osoby rasy czarnej oraz żółtej są bardziej narażone na wystąpie-

Tab. 3. Zalecana dzienna suplementacja witaminą D₃ w zależności od wieku. Na podstawie Rusinska i wsp. 2018 [26].

Wiek	Zalecana dawka witaminy D ₃ [IU]
0-6 miesięcy	400
6-12 miesięcy	400-600
2-18 lat	600-1000
> 18 lat	800-2000

Istnieje wiele danych literaturowych, które wskazują na prewencyjną rolę witaminy D₃ w zachorowalności na COVID-19. Uważa się, że przetrwanie wirusa SARS-CoV-2 w sezonach z niskimi temperaturami jest większe, co wydaje się być przyczyną wzrostu zachorowalności w okresie zimowym. W tym czasie występuje także krótsza ekspozycja na promieniowanie słoneczne, co się wiąże z niższym poziomem witaminy D₃ [7]. Tak więc podczas obecnie trwającej pandemii wysunięto hipotezę mówiącą o większej zachorowalności na COVID-19 i większej liczbie zgonów w regionach, w których średni poziom witaminy D₃ jest niski [11]. Zgodnie z tym, w okresie zimy w Chinach odnotowano częstsze przypadki zgonów u osób w starszym wieku (14,8% dla osób w wieku 80 lat i starszych), u mężczyzn (2,8% zgonów względem 1,7% u kobiet) i u osób z chorobami współistniejącymi (starszy wiek, więcej chorób przewlekłych). Kolejne badania wykazały statystycznie istotną korelację między niższymi wskaźnikami śmiertelności z powodu COVID-19 a szerokością geograficzną. Sugeruje to zależność między ekspozycją na światło słoneczne, a co za tym idzie, syntezą witaminy D₃ a zmniejszoną śmiertelnością [35]. Ważnym czynnikiem jest też przynależność do grupy etnicznej. Obecnie wskaźniki zachorowalności i śmiertelności z powodu COVID-19 są wysokie u Afroamerykanów i osób rasy czarnej w wielu częściach świata. Badania prowadzone na społeczności amerykańskiej przez Uniwersytet Johna Hopkinsa w Baltimore pokazały, że wskaźnik infekcji jest ponad 3-krotnie wyższy, a wskaźnik śmiertelności 6-krot-

nie cięższych objawów COVID-19 w porównaniu z osobami rasy białej [40].

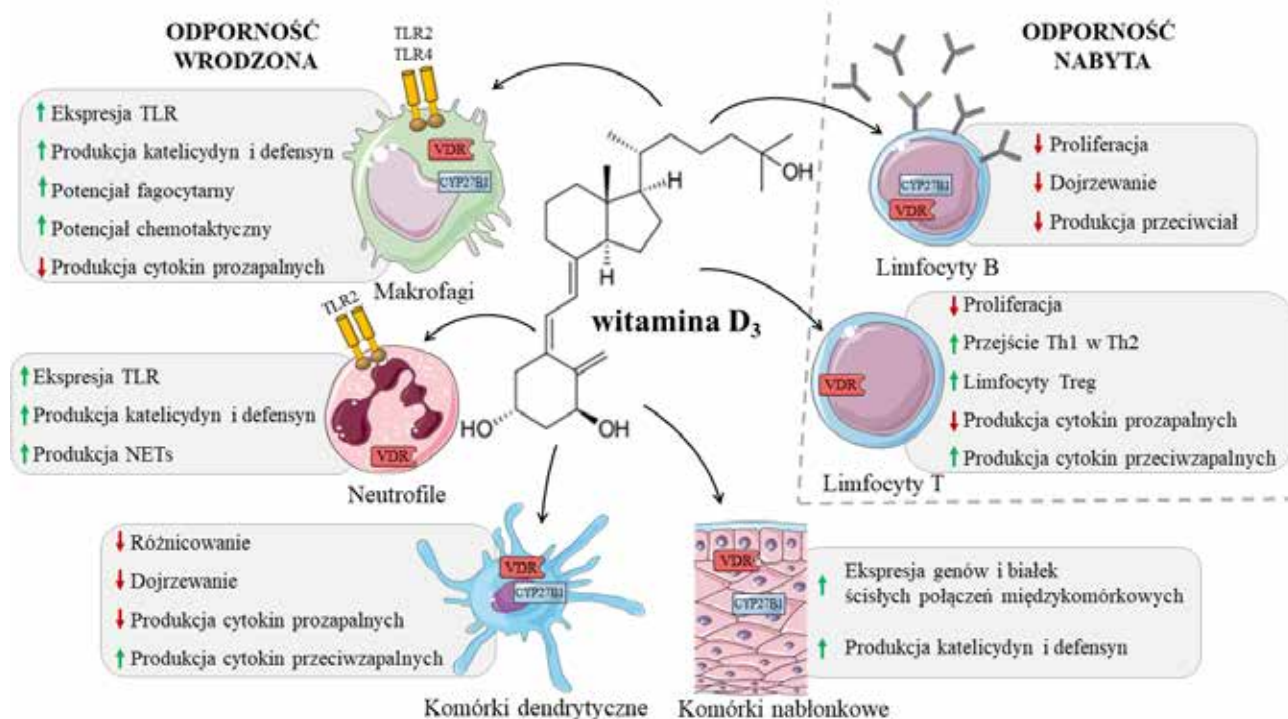
Witamina D₃ a układ immunologiczny

Pandemia koronawirusa SARS-CoV-2 spowodowała zwiększone zainteresowanie wpływem suplementacji witaminy D₃ i dostarczyła nowych badań świadczących, że może ona wspomagać odpowiedź wrodzoną organizmu w przypadku przedostania się wirusa do dróg oddechowych [15]. Witamina D₃ ma ogromny wpływ na układ immunologiczny i uznawana jest za czynnik przeciwzapalny oraz immunosupresyjny. Jej właściwości immunomodulacyjne są wynikiem obecności VDR w wielu komórkach układu odpornościowego, umożliwiającego komórkowe działanie witaminy D₃. Co więcej, komórki prezentujące antygen, tj. makrofagi, komórki dendrytyczne oraz limfocyty B, posiadają również enzym CYP27B1 i w związku z tym są zdolne do konwersji kalcydiolu do aktywnego biologicznie kalcytriolu [3]. Kalcytriol prowadzi do aktywacji receptorów VDR, które tworzą heterodimer z receptorem kwasu 9-*cis* retinowego (RXR), ten zaś z kolei wpływa na białka wrodzonej i nabytej odporności (m.in. limfocyty T regulatorowe, defensyny, cytokiny, receptory rozpoznające patogeny). Szacuje się, że kilkaset genów, w tym wiele genów ulegających ekspresji w komórkach układu odpornościowego, odpowiada na witaminę D₃ [4]. Badania wykazały, że ekspresja enzymu CYP27B1 i synteza kalcytriolu są podstawową cechą prawidłowego rozwoju komórek układu odpornościowego, a więc witamina D₃ może wpływać

na działanie tych komórek. Kolejne prace pokazały, że komórki nabłonkowe, które są główną barierą między środowiskiem a organizmem, również wykazują ekspresję enzymu CYP27B1 (Ryc. 1). Nabłonki jako pierwsze reagują na pojawiające się patogeny, co prowadzi do aktywacji komórek dendrytycznych oraz makrofagów, a także wspomagają rekrutację neutrofilów i limfocytów T do miejsca infekcji. Witamina D₃ odgrywa ważną rolę w utrzymaniu struktury i funkcji bariery nabłonkowej poprzez indukcję ekspresji genów i białek ścisłych połączeń międzykomórkowych [3]. Odpowiedź immunologiczna jest osłabiona w warunkach niedoboru witaminy D₃, ponieważ mniej kalcydiolu jest dostępne do syntezy kalcytriolu, co może prowadzić do upośledzenia wrodzonej odpowiedzi immunologicznej [14].

Witamina D₃ odgrywa również kluczową rolę w odpowiedzi nabytej organizmu, która odpowiada za ukierunkowaną walkę z patogenami. W jej skład wchodzi limfocyty T i limfocyty B. Witamina D₃ odpowiada za przejście limfocytów T pomocniczych

i prezentować na swojej powierzchni VDR. Po przyłączeniu się witaminy D₃, limfocyty Th przechodzą szereg przemian prowadzących do produkcji swoistych interleukin odpowiedzialnych za namnażanie limfocytów T cytotoksycznych (Tc) i limfocytów B. Te z kolei są głównym uderzeniem odpowiedzi nabytej, prowadzącym do eliminacji patogenów z organizmu człowieka [28]. Ponadto suplementacja witaminy D₃ zwiększa liczbę limfocytów T regulatorowych (Treg) odpowiedzialnych za hamowanie nadmiernej reakcji przeciwzapalnej. Witamina D₃ hamuje proliferację limfocytów T i B, produkcję przeciwciał przez limfocyty B oraz różnicowanie komórek dendrytycznych. Zatem witamina D₃ hamuje stan zapalny, w którym pośredniczą limfocyty T i promuje proliferację komórek Treg, prowadząc do jego tłumienia. W ciężkich przebiegach COVID-19 obserwuje się zmniejszoną liczbę limfocytów Th, limfocytów Treg oraz limfocytów B. Sugeruje się, że witamina D₃ może mieć korzystny wpływ w zwalczaniu zakażenia SARS-CoV-2 [19].



Ryc. 1. Wpływ witaminy D₃ na komórki układu odpornościowego. CYP27B1 - enzym 1 α -hydroksylaza; NETs - zewnątrzkomórkowe sieci neutrofilowe; Th1 - limfocyty pomocnicze typu 1; Th2 - limfocyty pomocnicze typu 2; TLR - receptor Toll-podobny; Treg - limfocyty T regulatorowe; VDR - receptor witaminy D₃; \uparrow - wzrost; \downarrow - spadek. Schemat własny na podstawie Bilezikian i wsp. 2020 [3] i Malaguarnera 2020 [19]. Do przygotowania ryciny wykorzystano <https://smart.servier.com> (SMART Sevier Medical Art).

(Th) do aktywnej postaci, która za pomocą wydzielanych cytokin pobudza pozostałe komórki układu immunologicznego do odpowiedzi przeciwko patogenom. Limfocyty Th, w wyniku zetknięcia się z patogenem prezentowanym przez komórki dendrytyczne lub makrofagi, zaczynają się namnażać

Witamina D₃ jest ważnym elementem w procesie zabijania bakterii fagocytowanych przez makrofagi. Główna część tego działania bakteriobójczego dotyczy indukcji katelicyn i defensyn przez kalcytriol. Są to peptydy, które inaktywują drobnoustroje, działają bakteriobójczo oraz neutralizują toksyny.

Chociaż przeciwdrobnoustrojowa funkcja katelicydyn i defensyn jest kluczowa, białka te pełnią wiele innych funkcji, w tym działają przeciw-wirusowo, szczególnie przeciwko otoczkowym wirusom, takim jak wirus SARS-CoV-2. Blokują one wnikanie wirusa do komórek, a także hamują jego replikację [1]. Peptydy te indukują również cytokiny prozapalne, stymulują chemotaksję neutrofilii, monocytów, makrofagów i limfocytów T w miejscu infekcji oraz promują usuwanie patogenów układu oddechowego poprzez indukcję apoptozy i autofagii zakażonych komórek nabłonka. Komórkowe wytwarzanie katelicydyn i defensyn zależy od VDR i enzymu CYP27B1, których ekspresja jest zwiększona po interakcji patogenów z błonowymi receptorami rozpoznającymi patogeny, np. receptorem Toll-podobnym 2 (ang. *toll-like receptors 2*, TLR2) czy receptorem Toll-podobnym 4 (ang. *toll-like receptors 4*, TLR4) [1]. Oprócz wzmacniania funkcji przeciwdrobnoustrojowych makrofagów, witamina D₃ wspomaga zabijanie patogenów poprzez stymulację neutrofilii. Dzieje się to poprzez wpływ witaminy D₃ na szereg mechanizmów, które obejmują zwiększoną ekspresję TLR2, produkcję katelicydyn i defensyn w ziarnistościach oraz wzrost uwalniania zewnątrzkomórkowych sieci neutrofilowych (ang. *neutrophil extracellular traps*, NETs), stanowiących kluczowy mechanizm obronny przed patogenami [19] (Ryc. 1). Z drugiej jednak strony, nadmierne tworzenie sieci NET przyczynia się do uwalniania cytokin i inicjacji reakcji zapalnych sprzyjających mikrozakrzepicy, która może doprowadzić do długotrwałego uszkodzenia narządów układu oddechowego, sercowo-naczyniowego i wydalniczego. Ponadto sugeruje się, że podawanie witaminy D₃ w ciężkim stadium zakażenia SARS-CoV2 może indukować stan tolerancji na infekcję, co przyczynia się do nieskutecznego lub nawet szkodliwego jej działania [19].

Kolejną istotną funkcją witaminy D₃ jest promowanie autofagii - procesu, w którym fagocytowe cząstki wirusów mogą zostać strawione lizosomalnie [6]. Autofagia jest podstawowym procesem biologicznym, który utrzymuje homeostazę komórkową poprzez wewnątrzkomórkowe rozkładanie uszkodzonych organelli i fragmentów komórki. Indukcja autofagii jest kluczową odpowiedzią komórki na witaminę D₃, przy czym zarówno kalcydiol, jak i kalcytriol, zwiększają ekspresję białka LC3 - jednego z najważniejszych markerów autofagii [21]. Specyficzne mechanizmy, za pomocą których witamina D₃ promuje autofagię, obejmują regulację szlaku mTOR (ang. *mammalian target*

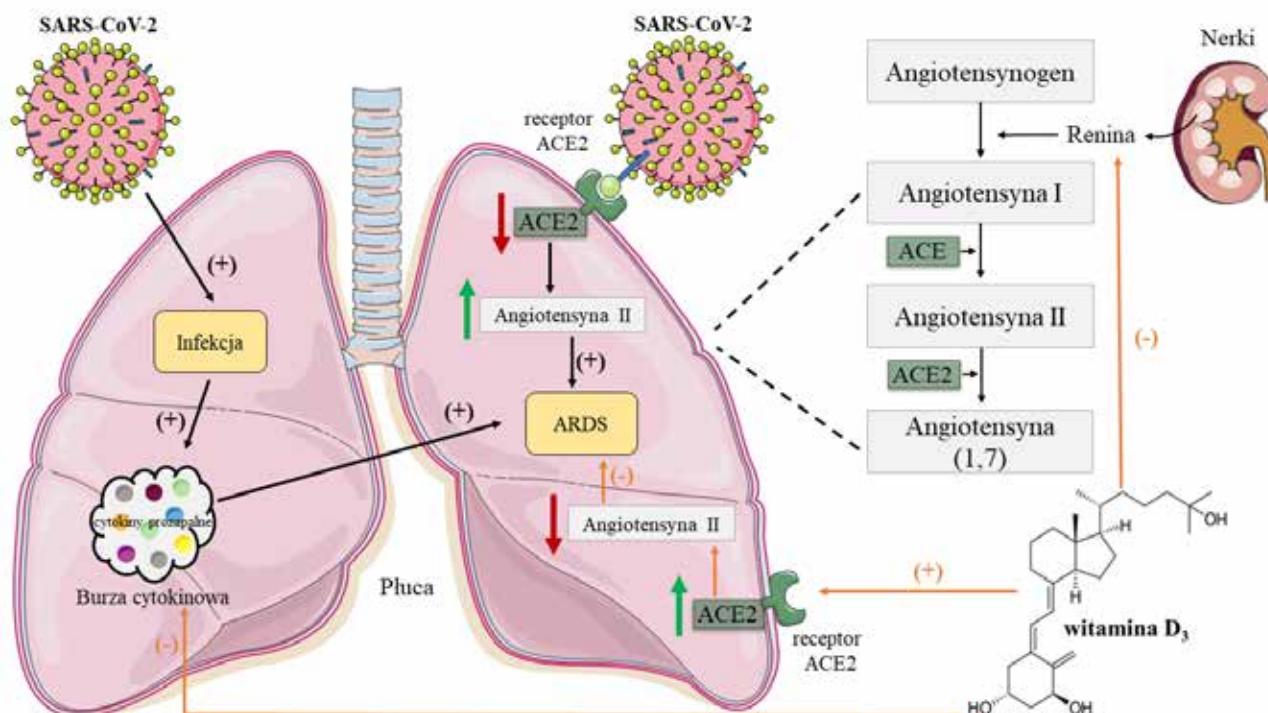
of rapamycin) hamującego autofagię oraz indukcję białka bekliny 1 i kinazy 3-fosfatydyloinozitolu (ang. *phosphoinositide 3-kinase*, PI3K). Poza natychmiastową regulacją szlaków związanych z indukcją autofagii, witamina D₃ może również stymulować tworzenie autofagosomów, aby pośrednio ułatwić usuwanie wirusa poprzez indukcję ekspresji katelicydyny, co z kolei stymuluje kluczowe czynniki autofagii, takie jak beklina 1 [21]. Zatem odpowiedni poziom witaminy D₃ może z jednej strony wzmacniać odporność organizmu, obniżając ryzyko zachorowania na COVID-19, a z drugiej strony może występować jako czynnik modulujący odpowiedź immunologiczną organizmu.

Witamina D₃ a układ oddechowy

Drogi oddechowe ze względu na swoją dużą powierzchnię stanowią główne miejsce inwazji wirusa SARS-CoV-2. Z tego względu znaczna część badań koncentruje się na potencjalnym wpływie witaminy D₃ na ryzyko wystąpienia i nasilenia zaburzeń oddechowych związanych z COVID-19. Sugeruje się, że niedobór witaminy D₃ może być związany ze zwiększoną zachorowalnością na COVID-19, a nawet śmiertelnością z powodu niewydolności układu oddechowego [31]. Badania wskazują, że układ renina-angiotensyna jest jedną ze ścieżek odgrywających istotną rolę we wnikaniu wirusa do komórek nabłonkowych pęcherzyków płucnych, wskutek czego bardzo często dochodzi do ostrego uszkodzenia płuc i/lub ARDS, rozregulowania odpowiedzi immunologicznej i aktywacji szlaków krzepnięcia krwi [23]. Wirus SARS-CoV-2 infekuje komórki nabłonka pęcherzyków płucnych poprzez wiązanie swojego białka kolca do receptora ACE2. Badania dowiodły, że ACE2 ulega ekspresji głównie w komórkach nabłonka pęcherzyków płucnych typu II, natomiast w bardzo małych ilościach znajduje się na powierzchni komórek nabłonka błony śluzowej jamy ustnej czy nosa, wskazując, że to płuca są głównym celem koronawirusa [39]. Oprócz działania jako receptor dla SARS-CoV-2, ACE2 konwertuje angiotensynę II do angiotensyny (1–7), która jako ligand wiąże się z receptorem MAS sprzężonym z białkiem G. Utworzony kompleks ACE2/angiotensyna (1–7)/MAS przeciwdziała negatywnym skutkom układu renina-angiotensyna i wywiera działanie przeciwzapalne [27]. Dodatkowo wykazano, że infekcja SARS-CoV-2 może zmniejszać ekspresję ACE2 w komórkach, prowadząc do ostrego uszkodzenia płuc z powodu nadmiernej akumulacji toksycznej angiotensyny II w komórkach pęcherzyków płucnych [2].

Oprócz komórek nabłonkowych dróg oddechowych w obronę przeciwwirusową w płucach zaangażowane są także makrofagi oraz komórki dendrytyczne. Komórki te posiadają enzym CYP27B1, zatem mają potencjał do syntezy aktywnej formy witaminy D₃. Co więcej, posiadają one błonowe receptory rozpoznające patogeny, tj. TLR, dzięki którym rozpoznawane jest wirusowe RNA [13]. W badaniach prowadzonych

typu II, które są głównym celem koronawirusa [25]. Ludzkie komórki pęcherzykowe typu II poddane działaniu kalcytriolu wykazują zwiększoną ekspresję VDR i białka B związanego z surfaktantem, co wskazuje na rolę witaminy D₃ w zmniejszaniu napięcia powierzchniowego i zapobieganiu zapadaniu się ścian pęcherzyków płucnych w przebiegu COVID-19 [22] (Ryc. 2).



Ryc. 2. Rola witaminy D₃ w patofizjologii płuc w COVID-19. ACE - konwertaza angiotensyny; ACE2 - konwertaza angiotensyny typu 2; ARDS - zespół ostrej niewydolności oddechowej; ▲ - wzrost; ▼ - spadek; (+) - stymulowanie; (-) - hamowanie. Strzałki pomarańczowe oznaczają wpływ witaminy D₃, a strzałki czarne oznaczają wpływ koronawirusa SARS-CoV-2. Do przygotowania ryciny wykorzystano <https://smart.servier.com> (SMART Sevier Medical Art.).

na zwierzętach witamina D₃ znacząco osłabiała uszkodzenia płuc indukowane lipopolisacharydem (ang. *lipopolysaccharide*, LPS). Jest to interesujące, ponieważ LPS zwiększa ekspresję reniny i angiotensyny II w płucach, co sprzyja zapaleniu. Kalcytriol chroni przed ostrym uszkodzeniem płuc poprzez modulację ekspresji układu renina-angiotensyna, w tym enzymu ACE2 w tkance płuc [36]. Zatem witamina D₃ redukuje zwiększoną ekspresję reniny i angiotensyny II, a tym samym znacznie ogranicza uszkodzenie płuc. Sugeruje się, że witamina D₃ promuje aktywność ACE2, co potwierdzają badania, w których leczenie kalcytriolem znacząco zwiększyło ekspresję transkryptu dla VDR i ACE2, prowadząc do zmniejszenia ekspresji angiotensyny II, a w konsekwencji do tłumienia stanu zapalnego [38]. Kolejne badania pokazały, że witamina D₃ stymuluje syntezę surfaktantu w komórkach pęcherzykowych

Kolejnym patofizjologicznym mechanizmem infekcji SARS-CoV-2 zaangażowanym w ARDS jest tzw. „burza cytokinowa”. Wynika ona z deregulacji wrodzonej odpowiedzi immunologicznej pod wpływem zakażenia koronawirusem. Jest to gwałtowna reakcja immunologiczna, w której dochodzi do niekontrolowanego uwolnienia dużych ilości cytokin prozapalnych, tj. interferonu α (IFN- α), interferonu γ (IFN- γ), interleukiny 6 (IL-6), interleukiny 8 (IL-8), interleukiny 12 (IL-12), interleukiny 18 (IL-18), interleukiny 33 (IL-33), czynnika martwicy nowotworu α (TNF- α) i chemokin (np. CCL2, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10). Prowadzi to do nieprawidłowej aktywacji nabytego szlaku immunologicznego i niesie ze sobą wysokie ryzyko śmierci [3]. Na uwagę zasługuje potencjalna rola witaminy D₃ w modulowaniu tych patofizjologicznych aspektów burzy cytokinowej. Witamina D₃ może

wpływać na odpowiedź makrofagów, zapobiegając uwalnianiu przez nie zbyt wielu chemokin i cytokin prozapalnych, a więc bierze udział w zmniejszeniu produkcji TNF α , IL-6, IL-8, IL-12 czy IFN- γ . Może również bezpośrednio hamować czynnik transkrypcyjny NF κ B (ang. *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*), co w konsekwencji prowadzi również do obniżenia syntezy cytokin prozapalnych. Równocześnie witamina D₃ może promować wytwarzanie cytokin przeciwzapalnych, w tym interleukiny 10 (IL-10). Dodatkowo tłumi ona proliferację limfocytów T, prowadząc do przejścia limfocytów T pomocniczych typu 1 (Th1) do typu 2 (Th2). Takie działanie witaminy D₃ skutkuje również niższym poziomem cytokin prozapalnych [11, 20] (Ryc. 2).

Podsumowanie

Pomimo wprowadzenia szczepionek przeciwko koronawirusowi SARS-CoV-2, nadal stanowi on zagrożenie zdrowia oraz życia ludzi w skali globalnej. Ciągłe poszukuje się więc dodatkowych metod prewencyjnych i terapeutycznych w lecze-

niu wywoływanej przez niego choroby COVID-19. Liczne doniesienia wskazują na istnienie związku między niedoborem witaminy D₃ a wyższym ryzykiem infekcji SARS-CoV-2, groźniejszym dla zdrowia przebiegiem COVID-19 oraz wyższą śmiertelnością wśród zakażonych. Witamina D₃ jest związkiem wykazującym działanie wielokierunkowe w organizmie. Coraz częściej wskazuje się na jej rolę wspomagającą i modulacyjną, zarówno w układzie immunologicznym, jak i oddechowym, których prawidłowe działanie jest kluczowe podczas zakażenia SARS-CoV-2. Witamina D₃ wpływa na takie procesy jak: fagocytoza, autofagia, chemotaksja, produkcja cytokin, chemokin czy katelicyn i defensyn, które są bezpośrednio zaangażowane w walkę z koronawirusem. Reguluje ona również funkcje nabłonków płucnych, zapobiegając wniknięciu SARS-CoV-2 do organizmu oraz zmniejsza uszkodzenia płuc. W związku z tym można potwierdzić wysoki potencjał prewencyjny i terapeutyczny witaminy D₃ w zakażeniu i chorobie spowodowanej SARS-CoV-2. Jednak dalsze prace potwierdzające skuteczne działanie witaminy D₃ w chorobie COVID-19 są niezbędne.

Bibliografia:

1. Ahmed A., Siman-Tov G., Hall G., Bhalla N., Narayana A. (2019) Human antimicrobial peptides as therapeutics for viral infections. *Viruses*, 11: 704.
2. Arnold R.H. (2020) COVID-19 – Does this disease kill due to imbalance of the renin angiotensin system (ras) caused by genetic and gender differences in the response to viral ace 2 attack? *Heart, Lung and Circulation*, 29: 964–972.
3. Bilezikian J.P., Bikle D., Hewison M., Lazaretti-Castro M., Formenti A. M., Gupta A. i wsp. (2020) Mechanisms in endocrinology: Vitamin D and COVID-19. *European Journal of Endocrinology*, 183: 133–147.
4. Bishop E.L., Ismailova A., Dimeloe S., Hewison M., White J.H. (2021) Vitamin D and immune regulation: antibacterial, antiviral, anti-inflammatory. *JBMR Plus*, 5: 1–23.
5. Bodnar L.M., Simhan H.N., Powers R.W., Frank M.P., Cooperstein E., Robert J.M. (2007) High prevalence of vitamin D insufficiency in black and white pregnant women residing in the northern United States and their neonates. *Journal of Nutrition*, 137: 447–452.
6. Campbell G.R., Spector S.A. (2012) Vitamin D inhibits human immunodeficiency virus type 1 and *Mycobacterium tuberculosis* infection in macrophages through the induction of autophagy. *PLoS Pathogens*, 8: E1002689.
7. Cannell J.J., Vieth R., Umhau J.C., Holick M.F., Grant W.B., Madronich S., Garland C.F., Giovannucci E. (2006) Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiology and Infection*, 134: 1129–1140.
8. Chen T., Wu D., Chen H., Yan W., Yang D., Chen G., Ma K., i wsp. (2020) Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: Retrospective study. *The BMJ*, 368.
9. Crafa A., Cannarella R., Condorelli R.A., Mongioi L.M., Barbagallo F., Aversa A., La Vignera S., Calogero A.E. (2021) Influence of 25-hydroxy-cholecalciferol levels on SARS-CoV-2 infection and COVID-19 severity: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*, 37: 100967.

10. Grafka M., Łopucki J., Kuna J., Kuna A., Pęksa B. (2019) Rola witaminy D w organizmie. *Diagnostyka Laboratoryjna*, 55: 55–60.
 11. Grant W.B., Lahore H., McDonnell S.L., Baggerly C.A., French C.B., Aliano J.L., Bhatto H.P. (2020) Evidence that vitamin d supplementation could reduce risk of influenza and covid-19 infections and deaths. *Nutrients*, 12: 998.
 12. Griffin G., Hewison M., Hopkin J., Kenny R., Quinton R., Rhodes J., Subramanian S., Thickett D. (2020) Vitamin D and COVID-19: Evidence and recommendations for supplementation. *Royal Society Open Science*, 7: 201912.
 13. Hansdottir S., Monick M.M., Hinde S.L., Lovan N., Look D.C., Hunninghake G.W. (2008) Respiratory epithelial cells convert inactive vitamin d to its active form: potential effects on host defense. *Journal of Immunology*, 181: 7090–7099.
 14. Hewison M. (2010) Vitamin D and the intracrinology of innate immunity. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 321: 103–111.
 15. Jolliffe D.A., Camargo C. A., Sluyter J.D., Aglipay M., Aloia J.F., Ganmaa D., Bergman P., i wsp. (2021) Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: a systematic review and meta-analysis of aggregate data from randomised controlled trials. *The Lancet. Diabetes and Endocrinology*, 9: 276–292.
 16. Kakodkar P., Kaka N., Baig M. (2020) A comprehensive literature review on the clinical presentation, and management of the pandemic coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Cureus*, 12: 7560.
 17. Kim D.H., Meza C.A., Clarke H., Kim J.S., Hickner R.C. (2020) Vitamin D and endothelial function. *Nutrients*, 12: 575.
 18. Lamberghini F., Testai F. D. (2021) COVID-2019 fundamentals. *Journal of the American Dental Association*, 152: 354–363.
 19. Malaguarnera L. (2020) Vitamin D3 as potential treatment adjuncts for COVID-19. *Nutrients*, 12: 3512.
 20. Mohan M., Cherian J.J., Sharma A. (2020) Exploring links between Vitamin D deficiency and covid-19. *PLoS Pathogens*, 16: E1008874.
 21. Mushegian A.A. (2017) Autophagy and vitamin D. *Science Signaling*, 10: 471.
 22. Phokela S.S., Peleg S., Moya F.R., Alcorn J.L. (2005) Regulation of human pulmonary surfactant protein gene expression by $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D₃. *American Journal of Physiology. Lung Cellular and Molecular Physiology*, 289: 617–626.
 23. Quesada-Gomez J.M., Entrenas-Castillo M., Bouillon R. (2020) Vitamin D receptor stimulation to reduce acute respiratory distress syndrome (ARDS) in patients with coronavirus SARS-CoV-2 infections: Revised Ms SBMB 2020_166. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 202: 105719.
 24. Regulska M. (2020) Różne oblicza „witaminy słońca”. *Wszechświat*, 121: 115–126.
 25. Rehan V.K., Torday J.S., Peleg S., Gennaro L., Vouros P., Padbury J., Sunita Rao D., Satyanarayana Reddy G. (2002) $1\alpha,25$ -Dihydroxy-3-epi-vitamin D₃, a natural metabolite of $1\alpha,25$ -dihydroxy vitamin D₃: Production and biological activity studies in pulmonary alveolar type II cells. *Molecular Genetics and Metabolism*, 76: 46–56.
 26. Rusińska A., Płudowski P., Walczak M., Borszewska-Kornacka M., Bossowski A., Chlebna-Sokół D., Czech-Kowalska J. i wsp. (2018) Zasady suplementacji i leczenia witaminą D-nowelizacja 2018 r. *Postępy Neonatologii*, 24: 1–24.
 27. Santos R.A.S., Sampaio W.O., Alzamora A.C., Motta-Santo D., Alenina N., Bader M., Campagnole-Santo M.J. (2018) The ACE2/Angiotensin-(1-7)/Mas axis of the renin-angiotensin system: Focus on Angiotensin-(1-7). *Physiological Reviews*, 98: 505–553.
 28. Sassi F., Tamone C., D’Amelio P. (2018) Vitamin D: Nutrient, hormone, and immunomodulator. *Nutrients*, 10: 1656.
 29. Sawicki K., Skawiński W. (2021) Witamina D₃—fundamentalny komponent zdrowia człowieka oraz potencjalny suplement w zapobieganiu i terapii COVID-19. *Medycyna Ogólna i Nauki o Zdrowiu*, 27: 227–234.
 30. Spiro A., Buttriss J.L. (2014) Vitamin D: An overview of vitamin D status and intake in Europe. *Nutrition Bulletin*, 39: 322–350.
-

31. Tricco A.C., Lillie E., Zarin W., O'Brien K.K., Colquhoun H., Levac D., Moher D. i wsp. (2018) PRISMA extension for scoping reviews (PRISMA-ScR): Checklist and explanation. *Annals of Internal Medicine*, 169: 467–473.
32. Van Damme W., Dahake R., Delamou A., Ingelbeen B., Wouter E., Vanham G., Van de Pas R. i wsp. (2020) The COVID-19 pandemic: Diverse contexts; Different epidemics - How and why? *BMJ Global Health*, 5: 1–16.
33. Vasheghani M., Jannati N., Baghaei P., Rezaei M., Aliyari R., Marjani M. (2021) The relationship between serum 25-hydroxyvitamin D levels and the severity of COVID-19 disease and its mortality. *Scientific Reports*, 11: 1–11.
34. Wang Y., Wang Y., Chen Y., Qin Q. (2020) Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures. *Journal of Medical Virology*, 92: 568–576.
35. Whittemore P.B. (2020) COVID-19 fatalities, latitude, sunlight, and vitamin D. *American Journal of Infection Control*, 48: 1042–1044.
36. Xu J., Yang J., Chen J., Luo Q., Zhang Q., Zhang H. (2017) Vitamin D alleviates lipopolysaccharide-induced acute lung injury via regulation of the renin-angiotensin system. *Molecular Medicine Reports*, 16: 7432–7438.
37. Yancy C.W. (2020) COVID-19 and African Americans. *JAMA*, 323: 1891–1892.
38. Yang J., Jun X.U., Zhang H. (2016) Effect of vitamin D on ACE2 and vitamin D receptor expression in rats with LPS-induced acute lung injury. *Chinese Journal of Emergency Medicine*, 25: 1284–1289.
39. Zou X., Chen K., Zou J., Han P., Hao J., Han Z. (2020) Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Frontiers in Medicine*, 14: 185–192.

Źródła internetowe

40. ICNARC Report on COVID-19 in Critical Care. [dostęp: 17 kwietnia 2020], <<https://www.icnarc.org/Our-Audit/Audits/Cmp/Reports>>
41. WHO Therapeutics and COVID-19: living guideline. [dostęp: 14 stycznia 2022], <<https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2022.1>>

mgr Kinga Kamińska, lic. Marcelina Tchurzyk, dr hab. Małgorzata Grzesiak, Zakład Endokrynologii, Instytut Zoologii i Badań Biomedycznych, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie. E-mail: kinga.kaminska@doctoral.uj.edu.pl; ORCID: 0000-0003-0780-8881 (K. Kamińska). E-mail: marcelina.tchurzyk@student.uj.edu.pl (M. Tchurzyk). E-mail: m.e.grzesiak@uj.edu.pl. ORCID: 0000-0002-2972-1755 (M. Grzesiak)