

Universidad Nacional de la Plata (Argentina)
Facultad de Ciencias Médicas
Cátedra de Patología B (UNLP)

Acción de la vitamina D3 en el sistema inmune

Dra. Silvia Coronato Solari,¹ Dra. Graciela Laguens Calabrese² y Dra. Vanda T. Di Girolamo Massimi²

Resumen

Desde el año 1980 se conoce que la vitamina D3, además de su función reguladora en la homeostasis del calcio y fósforo, tiene un papel relevante en la modulación de la respuesta inmune. Su acción se ejerce a través de la unión con su receptor nuclear e interviene activando factores de transcripción. El receptor se encuentra presente en células de diferentes tejidos y del sistema inmune como las células dendríticas, macrófagos y linfocitos T. En el sistema inmune produce inhibición de la diferenciación y maduración de las células dendríticas, interfiriendo en su capacidad presentadora de antígenos a los linfocitos T específicos. Produce además disminución de la transcripción de genes que codifican interleuquina 2, interleuquina 12, interferón γ y factor de necrosis tumoral α produciendo un desequilibrio entre los linfocitos T auxiliares Th 1 y Th 2. La actividad inmunorreguladora de la vitamina D3 podría ser utilizada como estrategia terapéutica en enfermedades autoinmunes y en la producción de tolerancia a injertos.

Palabras clave: vitamina D3, calcitriol, células dendríticas, autoinmunidad, trasplante.

La vitamina D es una de las hormonas más antiguas, presente en las formas de vida primitivas y que ha perdurado por más de 750 millones de años. El fitoplancton, el zooplancton y la mayor parte de las plantas y animales que están expuestos a los rayos solares, tienen la capacidad de sintetizarla. Su presencia es de vital importancia para la formación y mantenimiento del esqueleto, dado que interviene en la homeostasis del calcio.

Es una hormona esteroide que se encuentra en forma inactiva en el organismo y debe ser activada para ser funcional. Es hidroxilada en el hígado a 25-hidroxivitamina D3 (25-OH-D3), que es la forma circulante y es convertida a la forma activa $1\alpha,25$ -dihidroxivitamina D3 ($1,25$ -(OH) $_2$ D3, calcitriol o vitamina D3 (VD3) en el túbulo contorneado proximal del riñón, por acción de la enzima 1α -hidroxilasa.

El metabolito actúa directamente en las células intestinales incrementando la absorción de calcio y fósforo hacia el plasma. Produce la movilización del calcio desde el hueso en presencia de hormona paratiroidea y aumenta la reabsorción del mismo en el túbulo distal renal. De esta manera se produce

sobresaturación de calcio (Ca) y fósforo (P) en el plasma en niveles necesarios para la mineralización del esqueleto y para la prevención de la tetania hipocalcémica. La producción de VD3 es regulada por las necesidades de Ca y P del organismo. Cuando hay disminución de Ca en el plasma, se estimula la secreción de hormona paratiroidea, que se une con los osteoclastos del hueso y al tubo proximal del riñón donde estimula a la enzima 1α -hidroxilasa. La hipercalcemia y la alta concentración en plasma de VD3, suprimen la expresión génica de la enzima, efecto dependiente del receptor para VD3 (VDR). La vitamina actúa a través de este receptor y la capacidad de las células de responder a la vitamina se relaciona tanto con el receptor como con la existencia de vías intracelulares que puedan elaborar una respuesta mediada por el receptor o con la posibilidad de utilizar otras vías alternativas de señalización.¹

El receptor para VD3 pertenece a la familia de receptores nucleares de hormona tiroidea, subfamilia de receptor retinoideo y funciona como un hetero-dímero con el receptor X retinoideo (RXR). La unión del receptor con el ligando induce cambios conformacionales en el receptor que llevan a la hetero-dimerización con el RXR y forma el complejo VDR/RXR/co-factor, que se une con la vitamina D en la región promotora de genes que regulan la transcripción.²⁻⁴

El VDR modula la transcripción génica actuando sobre factores de transcripción como NFAT, NFkB y la familia de factores SMAD.⁵ Se expresa en las células de diferentes tejidos como intestino, riñón, huesos, piel, islotes del páncreas, glándula paratiroides, promielocitos y además se ha detectado en queratinocitos y células del sistema inmune. También se comprobó la presencia de la forma activa de la vitamina D en el núcleo de estas células.

Efectos de la vitamina d en las células del sistema inmune

Hasta el año 1980 se consideraba que las únicas funciones de la VD3 eran las relacionadas con el metabolismo del Ca y P, considerándose necesaria para la prevención del raquitismo en niños, osteomalacia en el adulto y la tetania hipocalcémica. Actualmente se sabe que interviene en otros procesos biológicos, incluyendo la modulación de la respuesta inmune a través de la interacción con el receptor específico que se expresa constitutivamente en células presentadoras de antígenos (CPA) como células dendríticas (CD) y macrófagos y en linfocitos T.^{6,7}

La evidencia de que los linfocitos poseen receptor para VD3 fue determinada en 1985 por *Manolagas* y colaboradores.⁸ En el año 2000 *Veldman* y colaboradores determinaron que los linfocitos T CD8+, activados o no, son los que expresan mayor concentración de VDR. Los linfocitos CD4+ y los macrófagos lo poseen en menor cantidad, pero igualmente significativa, mientras que en los linfocitos B la expresión es escasa.⁹

Aún antes de detectarse la existencia de este receptor en las células inmunes, se sabía que la VD3 inhibía la proliferación de linfocitos T inducida por antígenos y la producción de citoquinas.⁴ Sin embargo, no se sabía si esta acción era ejercida directamente sobre los linfocitos T o a través de su acción sobre las CPA, al inhibir su diferenciación y maduración. El trabajo de *Penna* y *Adorini*, en 1999, apoya esta

última hipótesis, dado que esta hormona actúa sobre la diferenciación, maduración, activación y sobrevida de las células dendríticas.¹⁰

Un avance importante en el papel que cumple la VD3 en el sistema inmune se demostró en trabajos experimentales, utilizando ratones incapaces de sintetizar VD3 por ausencia de 1α -hidroxilasa, los cuales presentaron una disminución significativa de linfocitos CD4 y CD8 en sangre periférica.¹¹

Inhibición de la diferenciación y maduración de CD

Las células progenitoras de los monocitos sanguíneos son capaces de diferenciarse en una variedad de células altamente especializadas como macrófagos, CD y osteoclastos, dependiendo de la estimulación adecuada y de los factores presentes en el micro-ambiente.

Los monocitos CD14+ obtenidos de sangre periférica y cultivados con factor estimulante de colonias (GM-CSF) e interleuquina 4 (IL-4), dan origen a una población homogénea de CD inmaduras, caracterizadas por su alta capacidad de capturar antígenos. Sin embargo, necesitan madurar para realizar la presentación antigénica a linfocitos T específicos. Este proceso de maduración implica el aumento de la expresión de moléculas clase II del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) y de la expresión de las moléculas co-estimuladoras B7-1, B7-2 y CD40.¹²

Los monocitos y las CD son muy sensibles a VD3 *in vitro*. Estas células expresan VDR y 1α -hidroxilasa y esta co-expresión interviene en la regulación autocrina y paracrina de la función de las CD. La VD3 cumple un papel importante en la capacidad de los monocitos de la sangre para diferenciarse en CD o en macrófagos, tanto al nivel fenotípico como funcional. En cultivos de monocitos el agregado de VD3 en la etapa inicial del cultivo, produce un bloqueo parcial en la diferenciación hacia CD inmaduras. En cultivos de CD inmaduras inhibe la maduración, con disminución de la expresión de moléculas co-estimuladoras y puede revertir parcialmente la diferenciación.¹³ La acción inhibitoria es debida a la interferencia en las vías de señalización que llevan a la producción de citoquinas; puntualmente inhibe la transcripción de IL-12 en las CD y macrófagos. Se postula que la acción es debida a que el complejo VDR, compite con el sitio promotor para p40 del activador de transcripción NFkB, regulador de la maduración de CD.

Esta inhibición de la síntesis de IL-12 se acompaña de un aumento de la producción de IL-10, que causa disminución de la actividad de células T. La falta de diferenciación y maduración de las CD, así como la modulación de su activación y sobrevida por la VD3, lleva a la aparición de CD con un fenotipo tolerógeno. Estos efectos se observan *in vivo* en modelos experimentales con trasplantes alogeneicos. En tratamientos cortos con VD3, la hormona es responsable de inducir LT regulatorios CD4+CD25+, células que serían responsables de mediar la tolerancia a los trasplantes.^{4,14}

Acción sobre linfocitos t

Los linfocitos CD4 + se pueden dividir en Th1 y Th2, según el perfil de citoquinas que elaboran después de la estimulación antigénica. La subpoblación Th1 produce interferón γ (INF γ) e IL-2 y se relaciona con las respuestas de inmunidad celular. La subpoblación Th2 produce IL-4, IL-5 e IL-13 y se relaciona con la inmunidad humoral.⁵

Como hemos expresado anteriormente, la VD3 puede regular a los linfocitos T directa o indirectamente, a través de la modulación de las CPA. Al inhibir la maduración de las CD se reduce la producción de IL-12, cuya acción es crítica para la maduración de linfocitos Th1. La VD3 reprime la transcripción de los genes que codifican la IL-2 e IFN- γ , citoquinas que definen el perfil de linfocitos Th1. La hormona se une con el receptor e inhibe la transcripción del factor NF-AT que es un activador del promotor de los genes que codifican IL-2.¹⁵ Por otra parte, activa los genes GATA-3 y c-maf, promotores de la transcripción de citoquinas características de linfocitos Th2.⁵ En cultivos de linfocitos se ha observado que la presencia de la hormona aumenta la producción de IL-4, IL-5 e IL-10.

La VD3 estimula la secreción de TGF- β que suprime las acciones pro-inflamatorias de los linfocitos Th1. Este balance a favor de los Th2 provee las bases moleculares para una potencial terapéutica utilizando VD3 y sus análogos en enfermedades autoinmunes mediadas por linfocitos Th1.¹

Efecto sobre la apoptosis

El papel de los receptores y señales de muerte celular (Fas-Fas L) es importante para el mantenimiento de la homeostasis de linfocitos T y la regulación de la respuesta inmune. La unión Fas- Fas L induce apoptosis o muerte celular programada. A través de este proceso se eliminan los linfocitos T auto-reactivos y se desarrolla tolerancia a los propios antígenos. Las alteraciones en este sistema contribuyen a la aparición de enfermedades autoinmunes órgano-específicas.¹⁶

La apoptosis de la población madura de CD y de linfocitos T reactivos es aumentada por la VD3. Experimentos *in vitro* han demostrado aumento de la apoptosis en cultivos de CD maduras con VD3, después de 24 horas de incubación. La presencia de CD en estado inmaduro o su muerte producida por apoptosis, contribuye a la adquisición del estado de tolerancia periférica.¹

Síntesis de vd3 por las células del sistema inmune

Las CD son capaces de sintetizar VD3 *in vitro* como consecuencia del aumento de la expresión de la enzima α -hidroxilasa y esto influye en la regulación de los linfocitos T. Por lo tanto, puede hablarse de una regulación autocrina y paracrina. Esta síntesis de VD3, aumenta a medida que las CD van madurando a partir de monocitos. La habilidad de una célula de producir la vitamina depende de la presencia de la enzima, la accesibilidad al sustrato adecuado y los efectos de competición de enzimas inhibitorias.

Existen diferencias marcadas entre la producción de la vitamina en el riñón y la producción por parte de

las CD y los macrófagos. En primer lugar, estas células responden a estímulos pro-inflamatorios con un aumento de la síntesis. Los túbulos renales no responden a estos estímulos, pero son sumamente sensibles a los efectos regulatorios negativos de la vitamina.¹

Los macrófagos activados también son capaces de sintetizar y secretar vitamina D3 en su forma activa, ya que poseen la enzima 1 α -hidroxilasa. Aunque esta es similar a la enzima de los túbulos renales, su regulación parece estar mediada directamente por señales inmunes, como la secreción de IFN- γ . La regulación en baja de la enzima, por la acumulación del producto final, no parece ser un método de regulación en macrófagos, por lo tanto, puede observarse hipercalcemia en situaciones donde hay una sobreactivación de los mismos, como sucede en enfermedades granulomatosas como sarcoidosis y tuberculosis.⁴

Vd3 y enfermedades autoinmunes

Las propiedades inmunorreguladoras de la VD3 y específicamente su papel en la maduración de las CD, volviéndolas tolerógenas, el aumento de linfocitos T reguladores y la inhibición que ejerce en el desarrollo de linfocitos Th1, posibilitan su uso terapéutico en enfermedades autoinmunes.¹⁷

En animales de experimentación, el uso de la VD3 puede atenuar las manifestaciones del lupus eritematoso sistémico (LES),¹⁸ la encefalomiелitis autoinmune,^{19,20} la artritis inducida por colágeno,²¹ la enfermedad inflamatoria del intestino²² y la tiroiditis autoinmune.²³

Los ratones diabéticos no obesos (NOD) desarrollan espontáneamente diabetes tipo 1 y se utilizan como modelo experimental para el estudio de esta enfermedad autoinmune. En ratones NOD tratados con VD3, se ha podido inducir CDs tolerógenas y aumentar la cantidad de células reguladoras CD4+ CD25+, con aumento del fenotipo Th2 y, por lo tanto, prevenir el desarrollo de la enfermedad.²⁴⁻²⁶

In vitro se ha demostrado que la VD3 o sus análogos pueden inhibir la formación de auto-anticuerpos en LES, ya que inducen la apoptosis de linfocitos B activados.²⁷

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel, mediada por linfocitos Th1, que afecta al 2 % de la población. La remisión de la enfermedad es difícil de lograr en pacientes con psoriasis moderada o severa. La aplicación de esteroides ha sido la terapia convencional, pero los efectos colaterales como atrofia de piel, telangiectasias y púrpura, producen serios inconvenientes. Actualmente se usan tópicos con VD3 o sus análogos, ya que evitan estas complicaciones indeseables. Efectos sinérgicos se logran con combinaciones de VD3 y drogas antiinflamatorias y su eficiencia es comparable a la de los esteroides.²⁸

Hay trabajos realizados en pacientes con diabetes tipo II en los cuales se comprobó una disminución importante en la resistencia a la insulina después de realizar un mes de tratamiento con VD3 por vía oral.²⁹ Se requieren investigaciones exhaustivas que confirmen estos hallazgos.

En enfermedades autoinmunes que presentan disminución de niveles sanguíneos de VD3, por ejemplo, artritis reumatoidea, esclerosis múltiple o enfermedad inflamatoria intestinal, la administración de la vitamina ha causado una mejoría en la evolución de la enfermedad, aunque son necesarios estudios confirmatorios.³⁰

Como método paliativo se la utiliza en pacientes con LES y fibromialgia. Estos pacientes no pueden exponerse al sol, ya que se exacerban los síntomas de su enfermedad, por lo tanto, tienen niveles sanguíneos bajos de VD3.³¹

Vitamina d3 y trasplantes

La utilización de diversas drogas inmunosupresoras para el trasplante de células y órganos constituye una modalidad terapéutica en uso y en constante evolución. En el campo de la trasplantología se busca obtener una buena tolerancia inmune, sin necesidad de usar estas drogas que suelen producir efectos adversos en el huésped.³²

El uso de la VD3 ha logrado prevenir el rechazo agudo y crónico de aloinjertos, en una variedad de modelos experimentales. Las dosis farmacológicas de la VD3 utilizadas para generar un potente efecto inmunomodulador producen, sin embargo, remodelación ósea indeseable y una hipercalcemia letal en los animales. Estos efectos negativos pueden evitarse con la síntesis de un análogo sintético de la VD3 con menor efecto calcémico y mayor acción inmunomoduladora. Por otro lado, se ha utilizado la combinación de VD3 con drogas inmunosupresoras como Ciclosporina A y Rapamicina a bajas dosis.³³

Aunque se ha postulado que la VD3 puede ejercer directamente su acción inmunosupresora sobre los linfocitos T, se ha comprobado tanto *in vitro* como *in vivo*, que dicha acción se debería a la disminución en la expresión de las moléculas co-estimuladoras en las CPA cruciales para la presentación antigénica.

Utilizando VD3 o sus análogos, se ha demostrado una disminución en la expresión B7.2 en los monocitos humanos de sangre periférica, necesaria para el desarrollo una respuesta inmune T *helper* 1/T *helper* 2. Este mecanismo de inhibición en la activación de linfocitos T/CPA dependiente podría contribuir en el manejo terapéutico de enfermedades autoinmunes y en la prolongación en la supervivencia de los trasplantes.³⁴

Con la administración combinada de VD3 y Mycophenolate mofetil, que es un potente agente inmunosupresor, se ha podido lograr una larga supervivencia de injertos de células insulares pancreáticas en ratones NOD. Las CD4 y macrófagos de los ratones tratados presentan baja expresión de las moléculas co-estimuladoras CD40, CD80, CD86 y bajos niveles de IL-12 en comparación con las CD4 y macrófagos de ratones con signos de rechazo. En los ratones tratados, la respuesta de linfocitos T CD4+ se caracteriza por una baja producción de INF- γ y un incremento de linfocitos T reguladores CD4+CD25+. Transfiriendo esta población celular reguladora a ratones singéuticos, se impide en el 100 % el rechazo de células insulares.³⁵

Otros trabajos experimentales han mostrado que la VD3 y sus análogos prolongan la supervivencia de aloinjertos en una variedad de modelos experimentales incluyendo corazón, hígado, piel e intestino delgado.⁴

En estos momentos, la utilización de la VD3 y sus análogos que controlan la diferenciación celular y ejercen una actividad inmunorreguladora, constituye una potencial estrategia terapéutica para facilitar la tolerancia inmune y prevenir el rechazo crónico del trasplante.³⁶

Summary

Action of vitamin D3 on the immune system

Since 1980, it is known that vitamin D3 not only has a regulating function in the homeostasis of calcium and phosphorus, but it also plays an important role in the modulation of the immune response. Its action is exerted by joining its nuclear receptor, and it intervenes by activating transcription factors. The receptor is found in cell of different tissues and of the immune system, such as the dendritic cells, macrophages and T lymphocytes. In the immune system, it produces inhibition of the differentiation and maturation of the dendritic cells, interfering in their capacity for presenting antigens to specific T lymphocytes. It also reduces the transcription of genes encoding interleukin 2, interleukin 12, interferon and tumoral necrosis factor, bringing about an imbalance between the auxiliary Th 1 and Th 2 T lymphocytes. The immunorregulating activity of vitamin D3 may be used as a therapeutical strategy in autoimmune diseases and to enhance graft tolerance.

Key words: Vitamin D3, calcitriol, dendritic cells, autoimmunity, transplant

Referencias bibliográficas

1. Hewison M, Freeman L, Hughes S, 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(11):5382-90.
2. Bettoun D, Burris T, Houck K, Buck DW 2nd, Stayrook KR, Khalifa B, et al. Retinoid X receptor is a nonsilent major contributor to vitamin D receptor-mediated transcriptional activation. *Mol Endocrinol* 2003;1(11):2320-8.
3. Wu-Wong JR, Tian J, Goltzman D. Vitamin D analogs as therapeutic agents: A clinical study update. *Curr Opin Investig Drugs* 2004;5(3):320-6.
4. Mathieu Ch, Adorini L. The coming of age of 1,25-dihydroxyvitamin D3 analogs as immunomodulatory agents. *Trends Mol Med* 2002;8(4):174-9.

- Boonstra A, Barrat FJ, Crain Ch, Heath VL, Savelkoul HF, O'Garra A. $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D3 has a direct effect on naïve CD4⁺ T cells to enhance the development of Th2 cells. *J Immunol* 2001;167(9):4974-80.
6. Deluca H, Cantorna M. Vitamin D: Its role and uses in immunology. *FASEB J* 2001;15(14):2579-85.
7. Lin R, White JH. The pleiotropic actions of vitamin D. *BioEssays* 2004;26:21-8.
8. Manolagas SC, Provvedini D, Tsoukas CD. Interactions of $1,25$ -dihydroxyvitamin D3 and the immune system. *Mol Cell Endocrinol* 1985;43:113-22.
9. Veldman CM, Cantorna MT, Deluca HF. Expresión of $1,25$ -dihydroxyvitamin D3 receptor in the immune system. *Arch Biochem Biophys* 2000;374:334-8.
10. Penna G, Adorini L. $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D3 inhibits differentiation, maturation, activation, and survival of dendritic cells leading to impaired alloreactive T cell activation. *J Immunol* 2000;164(5):2405-11.
11. Yang S, Smith C, Deluca HF. Vitamin D deficiency suppresses cell-mediated immunity in vivo. *Arch Biochem Biophys* 1993;303:98-106.
12. Berger T, Feuerstein B, Strasser E, Hirsch U, Schreiner D, Schuler G, et al. Large-scale generation of mature monocyte-derived dendritic cells for clinical application in cell factories. *J Immunol Methods* 2002;268:31-40.
13. Lyakh LA, Sanford M, Chekol S, Young H, Robert AB. TGF- β and Vitamin D3 utilize distinct pathways to suppress IL-12 production and modulate rapid differentiation of human monocytes into CD83⁺ dendritic cells. *J Immunol* 2005;174:2061-70.
14. Griffin M, Lutz W, Phan V, Bachman LA, McKean DJ, Kumar R. Potent inhibition of dendritic cell differentiation and maturation by vitamin D analogs. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;270:701-8.
15. Cantorna M. Vitamin D and autoimmunity: Is vitamin D status an environmental factor affecting autoimmune disease prevalence? *Proc Soc Exp Biol Med* 2000;223(3):230-3.
16. Cippitelli M, Fionda C, Di Bona D, Di Rosa F, Lupo A, Piccoli M, et al. Negative regulation of CD95 ligand gene expresión by vitamin D3 in T lymphocytes. *J Immunol* 2002;168:1154-66.
17. Adorini L, Giarratana N, Penna G. Pharmacological induction of tolerogenic dendritic cells and regulatory T cells. *Sem Immunol* 2004;16:127-34.
- 18.

19. Koizumi T, Nakao Y, Matsui T, Nakagawa T, Matsuda S, Komoriya K, et al. Effects of corticosteroid and 1,24R-dihydroxy-vitamin D3 administration on lymphoproliferation and autoimmune disease in MRL/MP-1pr/lpr mice. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1985;77:396-404.
20. Mattner F, Smiroldo S, Galbiati F, Muller M, Di Lucia P, Poliani PL, et al. Inhibition of Th1 development and treatment of chronic-relapsing experimental allergic encephalomyelitis by a non-hypercalcemic analogue of 1,25-dihydroxyvitamin D(3). *Eur J Immunol* 2000;30(2):498-508.
21. Lemire JM, Archer DC. 1,25-dihydroxyvitamin D3 prevents the in vivo induction of murine experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Clin Invest* 1991;87(3):1103-07.
22. 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(2):277-83.
23. 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(11):2648-52.
24. Pani MA, Regulla K, Segni M, Krause M, Hofmann S, Hufner M, et al. Vitamin D 1alpha-hydroxylase (CYP1alpha) polymorphism in Graves' disease, Hashimoto's thyroiditis and type 1 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol* 2002;146(6):777-81.
25. Mathieu C, Waer M, Laureys J, Rutgeerts O, Bouillon R. Prevention of autoimmune diabetes in NOD mice by 1,25 dihydroxyvitamin D3. *Diabetologia* 1994;37(6):552-8.
26. Mathieu C, Waer M, Casteels K, Laureys J, Bouillon R. Prevention of type I diabetes in NOD mice by nonhypercalcemic doses of a new structural analog of 1,25-dihydroxyvitamin D3, KH1060. *Endocrinol* 1995;36(3):866-72.
27. Gregori S, Giarratana N, Smiroldo S, Uskokovic M, Adorini L. A 1alpha,25-dihydroxyvitamin D (3) analog enhances regulatory T-cells and arrests autoimmune diabetes in NOD mice. *Diabetes* 2002;51(5):1367-74.
28. Linker-Israeli M, Elstner E, Klinenberg JR, Wallace DJ, Koeffler HP. Vitamin D(3) and its synthetic analogs inhibit the spontaneous in vitro immunoglobulin production by SLE-derived PBMC. *Clin Immunol* 2001;99(1):82-93.
29. Lebwohl M, Menter A, Koo J, Feldman SR. Combination therapy to treat moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2004;50(3):416-30.
30. Borissova AM, Tankova T, Kirilov G, Dakovska L, Kovacheva R. The effect of vitamin D3 on insulin secretion and peripheral insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *Int. J Clin Pract*

- 2003;57(4):258-61.
30. Zittermann A. Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? *Br J Nutr* 2003;89(5):552-72.
31. Huisman AM, White KP, Algra A, Harth M, Vieth R, Jacobs JW, et al. Vitamin D levels in women with systemic lupus erythematosus and fibromyalgia. *J Rheumatol* 2001;28:2535-9.
32. Cobbold SP, Nolan KF, Graca L, Castejon R, Le Moine A, Frewin M, et al. Regulatory T cells and dendritic cells in transplantation tolerance: molecular markers and mechanisms. *Immunol Rev* 2003;196:109-24.
33. Van Etten E, Branisteanu DD, Verstuyf A, Waer M, Bouillon R, Mathieu C. Analogs of 1,25-dihydroxyvitamin D3 as dose-reducing agents for classical immunosuppressants. *Transplantation* 2000;15;69(9):1932-42.
34. Clavreul A, D'hellencourt CL, Montero-Menei C, Potron G, Couez D. Vitamin D differentially regulates B7.1 and B7.2 expression on human peripheral blood monocytes. *Immunology* 1998;95(2):272-7.
35. Gregori S, Casorati M, Amuchastegui S, Smiroldo S, Davalli AM, Adorini L. Regulatory T cells induced by 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3 and mycophenolate mofetil treatment mediate transplantation tolerance. *J Immunol* 2001;167(4):1945-53.
36. Adorini L. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 analogs as potential therapies in transplantation. *Curr Opin Investig Drugs* 2002;3(10):1458-63.

Recibido: 12 de septiembre de 2005. Aprobado: 20 de septiembre de 2005

Dra. *Silvia Coronato Solari*. Cátedra de Patología B. Facultad de Ciencias Médicas UNLP. Calle 60 y 120- La Plata (1900). Fax: 0221 4258989. e-mail: scoronar@yahoo.com.ar

¹ **Doctora en Ciencias Naturales.**

² **Doctora en Ciencias Médicas.**