جمهورية العراق

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة القادسية – كلية العلوم

قسم الكيمياء

تأثير فيتامين D3 في تنظيم الأستجابه المناعيه لأمراض المناعه الذاتيه

بحث مقدم إلى مجلس قسم الكيمياء / كلية العلوم

وهو من متطلبات نيل شهادة البكالوريوس / الكيمياء

اعداد الطالبة

رانيا حمزه عبد حنين سلمان باقر

بإشراف

المرحوم .م.د. عباس جواد كاظم

أ.م.د. علي عبد الحسين غزاي

الخلاصه Abstract

الكثير من الدراسات أشارت الى أن فيتامين D3 يثبط أو يمنع الأصابه الأوليه من خلال تحسين وتعزيز فعاليه الخلايا المناعيه ,أضافه الى ذلك دراسات أخرى مشابهه أكدت أن المكملات الغذائيه التي تحتوي على فيتامين D3 تكون مفيده علاجيا.

في هذه الدراسه سوف نستعرض أهميه فيتامين D3 والشكل الفعال له $1,25(OH)_2D3$ ودوره في منع بعض أضطرابات أمراض المناعه الذاتيه من خلال تفعيل الأستجابه المناعيه.

الفصل الأول

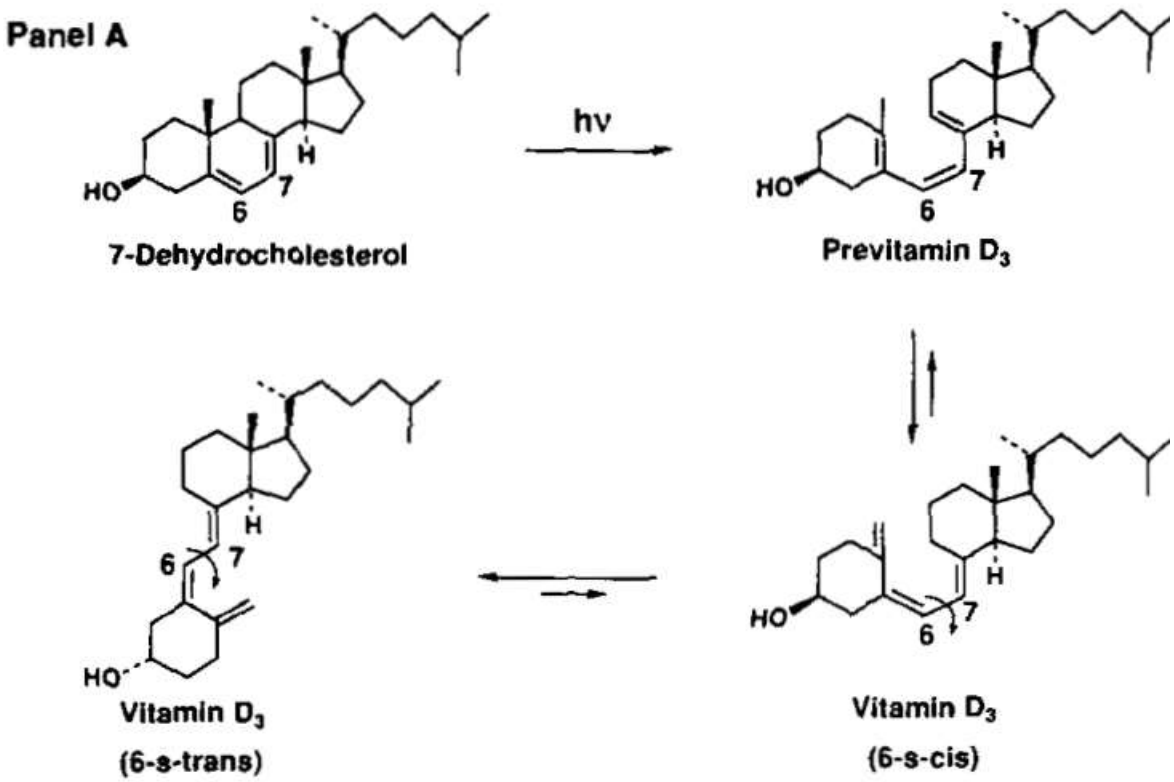
المقدمه وأستعراض المراجع

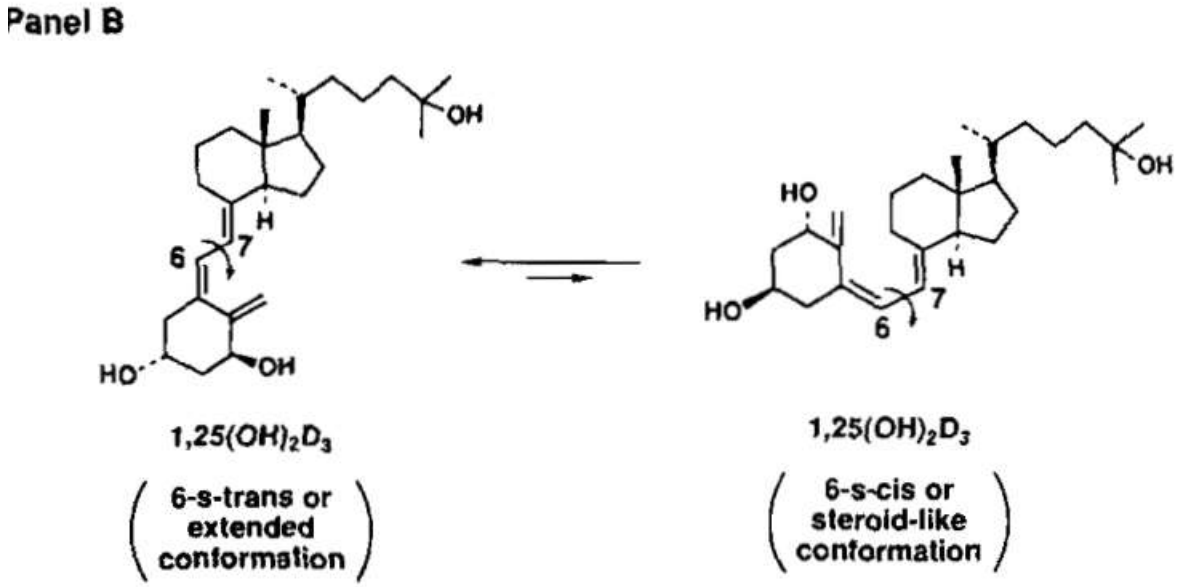
المقدمه وأستعراض المراجع Introduction and Literatures Review

أمراض المناعه الذاتيه هي المسبب الثالث الذي يؤدي الى الوفاه في الدول الصناعيه الكبرى لتتفوق على مرضي السرطان والقلب(**Van Etten**, 2003) بالرغم من معدل الوفيات العاليه نسبيا . ألا أن المسببات المرضيه وطريق تطور المرض لمعظم أضطرابات المناعه الذاتيه تبقى غامضه وأن هنالك العديد من العوامل تبقى مرتبطه و ذات علافه بالمسببات المرضيه وأحد العوامل المكتشفه حديثا والمرتبطه أرتباطا D_3 (**Cantorna MT,1998**). وثيقا بأمراض المناعه الذاتيه هو فيتامينD3

فيتامبنD3 ذو خواص مناعيه متعدده أن أسخدام فيتامين D3 كمكمل غذائي أظهر تأثير علاجي أيجابي عند أختباره في معظم الحيوانات المختبريه كألتهاب الدماغ وألتهاب المفاصل ومرض السكري نوع A وألتهاب الأمعاء وألتهاب الدرقيه(**Mathieu C**, 1994).

اشكل(1)التراكيب الكيميائيه لفيتامين D3





فسلجه فيتامين D3 Physiology of vitamin D3

الوظيفه التقليديه البارزه لفيتامين D3 هي المحافظه على التوازن الحيوي للكالسيوم والذي يتم الحفاظ عليه في المقام الأول عن طريق تكوين العظام , هذا التوازن يمكن المحافظه عليه من خلال تفاعل فيتامين D3 مع الغده جار الدرقيه والكليه والنسيج المعوي(**Munger KL** 2006)

فيتامين D3يمكن تناوله عن طريق الفم أو يتكون طبيعيا في النسيج الجلدي بعد التعرض لأشعه فوق البنفسجيه نوع B(**Holick MF,2003**)

فيتامين D3 من كلا المصدرين يتأيض بواسطه الكبد الى 25 Hydroxyl vitamin D(25(OH)D) وهو الشكل الأكثر فعاليه وأكثر تداولا لفيتامين D3 هذا الشكل من فيتامينD3 يقاس من قبل الأطباء لتحديد مستوى فيتامين D3 في مصل الدم(**Lips P,2006**) .

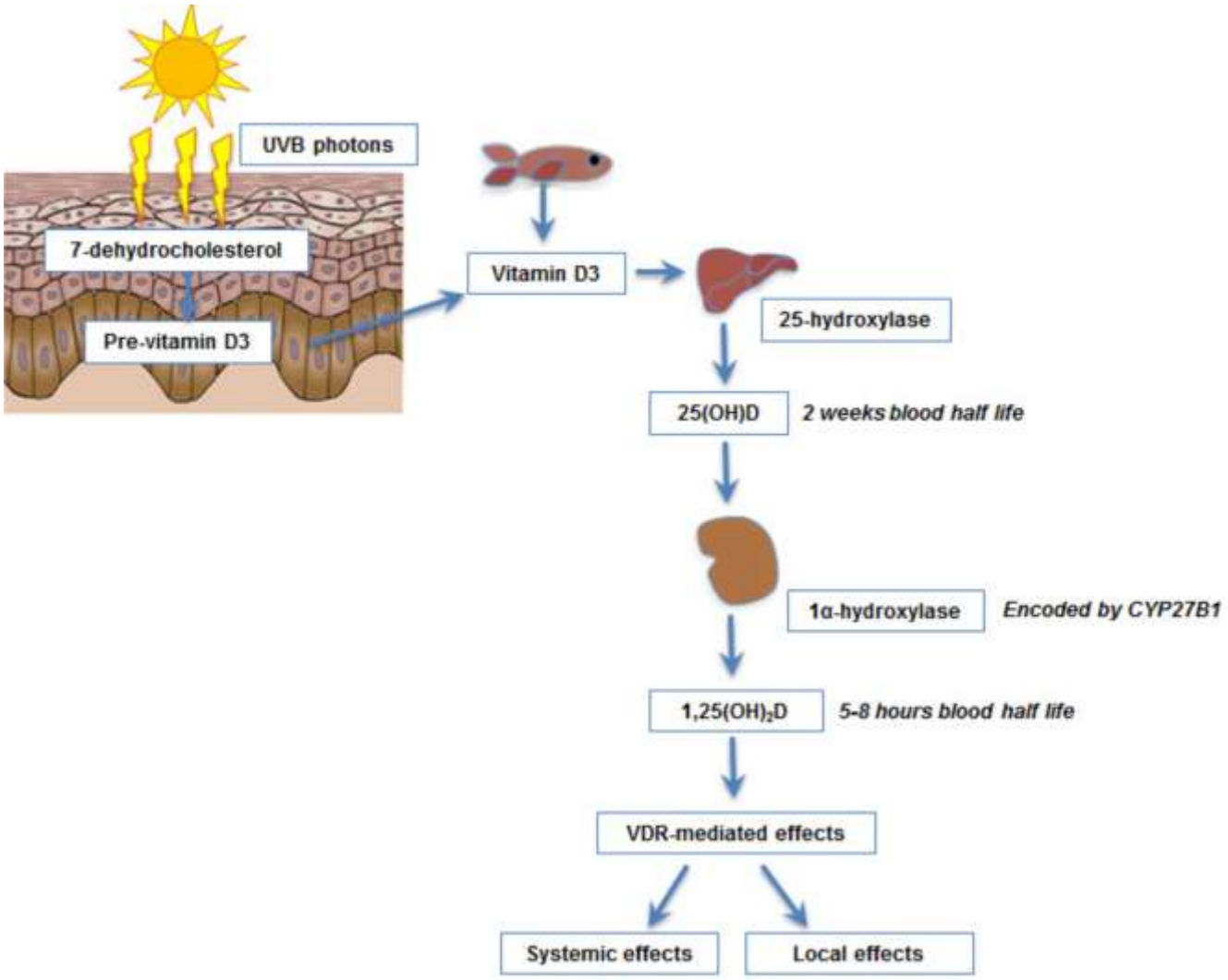
الشكل25 Hydroxyl vitamin D(25(OH)D) هو خامل بايولوجيا ويحتاج الى مجموعه هيدروكسيل أضافيه داخل الكليه ليتحول الى الشكل الفعال ($1,25(OH)_2D3$) وهذا الشكل من الفيتامين ذائب بالدهون يتفاعل مع مستقبلات فيتامين D في الأمعاء الدقيقه هذا التفاعل يؤدي الى زياده فعاليه قنوات الكالسيوم من خلال البروتينات المرتبطه بالكالسيوم وبقيه البروتينات التي تساعد على نقل الكالسيوم من الطبقه المعويه الى مجرى الدم (**DeLuca HF,1998**).

($1,25(OH)_2D3$) يتفاعل أيظا مع المستقبلات الموجوده على أسطح الخلايا العظميه وكنتيجه لهذه السلسله من التفاعلات التي تؤدي نضوج مستقبلات الخلايا العظميه وتفاعلها مع فيتامين D3 الى أخذ كميه من الكالسيوم المخزون في العظام للمحافظه على مستوى الكالسيوم في الجسم أو التوازن الحيوي للكالسيوم(**Hendy GN,2006**).

أنزيم 25(OH)D3-1-α Hydroxylase هو الذي يحول 25(OH)D الى($1,25(OH)_2D3$) في الكليه والذي يؤدي الى تفعيل الخلايا البلعميه , على النقيض من ذلك في الخلايا الكلويه ألانزيم لا يستجيب للتثبيط أما من خلال هرمونات الغده جار الدرقيه أو ($1,25(OH)_2D3$) وبدلا من ذلك في هذه الخلايا يحفز بعدد من العوامل مثل الأنترفيرون(**Lips P,2006**).

نقص فيتامين D3 يوجد بشكل كبير في البلدان التي من الصعب أن تتعرض للأشعه فوق البنفسجيه وخاصه في أشهر فصل الشتاء وبالتالي سوف يعتمدون بشكل رئيسي في الحصول عليه من خلال الاعتماد على نظام غذائي غني بفيتامين D3(**Fritsche J**, 2003).

المستوى المثالي ل 25(OH)D لصحه العظام يبدا من 75nmol(30ngm/ml) وأن التركيز المثالي هو 90-100)nmol)بما يعادل ml غير أن مستوى فيتامين D3 المطلوب لأجل أدامه الأستجابه المناعيه غير معروف أو مثبت لحد الأن(**Hendy GN,2006**).



شكل رقم (2):تخليق فيتامين D3 في جسم الأنسان.

فيتامين D3 والجهاز المناعى Vitamin D3 and the immune system

فيتامين D3يتفاعل مع الجهاز المناعي ويساهم في تنظيم ونضوج خلايا الجهاز المناعي بصوره مباشره أوغير مباشره ,الدراسات الأوليه وجدت علاقه بين أيض فيتامين D3 وأنتشار أمراض المناعه الذاتيه والتي تختلف أختلافا كبير بأختلاف الظروف.على سبيل المثال العلاقه أكتشفت من خلال الأنتشار الكبير نسبيا لتصلب الشرايين وألتهاب الأمعاء للأشخاص الذين يعيشون في المناطق الشماليه ونقص فيتامين D3 والتعرض القليل لأشعه الشمس والأشعه فوق البنفسجيه نوع Bعلى وجه الخصوص (2006, **Monkawa T**).

البحوث الحديثه وجدت علاقه بين نقص فيتامين D3 مع الكثير من أمراض المناعه الذاتيه مثل التصلب المتعدد , الألتهاب المعوي , وألتهاب المفاصل الروماتيدي والسكري من النوع ألاول(**DeLuca HF,1998**).

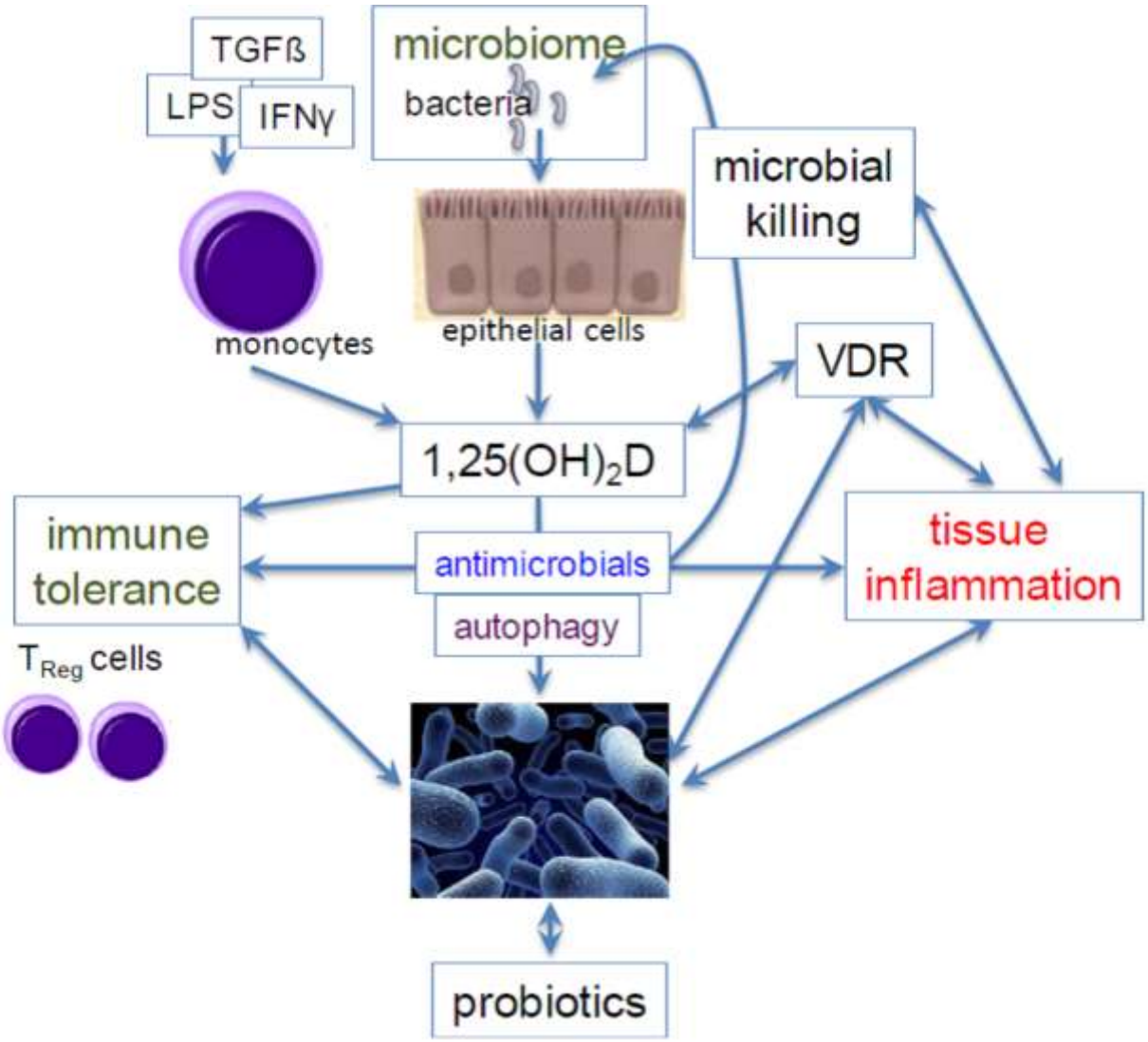
أ- الخلايا اللمفاويه lymphocytes

فيتامين D3 له تأثير على خلايا T,B من خلال تنشيط الأستجابه المناعيه لهما التأثير المباشر لفيتامين D3يكون من خلال الشكل 1,25(OH)2D3 الذي يحفزأنضاج خلايا Tوتنشيط أستجابتها المناعيه وتحفيز خلايا Bلأفراز الأجسام المضاده(2003 و**Hewison M**).

ب- الخلايا البلعميهMacrophages

وجد أن فيتامين D3يعزز تحفيز الخلايا وحيد النواه للتتحول الى الخلايا البلعميه , أن النقص في فيتامين D3سوف يعيق أو يمنع الخلايا البلعميه من النضج وانتاج المواد السطحيه المتخصصه مثل بيروكسيد الهيدروجين والأنزيمات المحلله والتي لها فعاليه ووظيفه مناعيه ضد الجراثيم التي تدخل الجسم(**Lips P,2006**).

بعض الخلايا المناعيه وبالتحديد الخلايا البلعميه تحتوي على أنزيمHydroxylase- α 1المهم جدا في تحويل فيتامين D3 الى الشكل الفعال بايلوجيا $1,25(OH)_2D3$ لذلك فأن هذه الخلايا تملك القدره على تكوين وأفراز $1,25(OH)_2D3$(**Hendy GN,2006**).



شكل رقم (3):دور فيتامين D3 في تنظيم الأستجابه المناعيه.

الفصل الثالث : نقص فيتامين D3 وأمراض المناعه الذاتيه

نقص فيتامين D3 وأمراض المناعه الذاتيه Vitamin D3 deficiency and autoimmune diseases

أمراض المناعة الذاتية هي الأمراض التي تنتج حين يفشل الجهاز المناعي في التفرقة بين أنسجة الجسم وخلاياه وبين الأنسجة والخلايا الغريبة، فيهاجم الجسم ذاته باستخدام أجسام مناعية ضد أنسجة الجسم نفسه فتقوم بمهاجمة خلايا الجسم الطبيعية، مما يؤدي لتدمير أنسجة الجسم وظهور أمراض متعددة حسب النسيج الذي تهاجمه هذه المناعة.

تتسبب أمراض المناعة الذاتية بأضرار شديدة بالجسم قد تتركز في مكان واحد أو عضو واحد أو قد تهاجم مجموعة من الأعضاء فتؤدي إلى مرض أو مجموعة من الأمراض فإذا هاجم جهاز المناعة، مثلاً، الجهاز العصبي، فإنه يهاجم جزءاً معيناً من جدار الأعصاب، مسبباً حالة تسمى التصلب المتعدد، وهى تؤدي إلى حدوث شلل بالجسم كله. وفي حالة مهاجمة الجهاز المناعي لمكان اتصال الأعصاب بالعضلات، يحدث ضعف، وارتخاء شديد بالعضلات، يسمى "وهن العضلات الوخيم".

وقد يهاجم الجهاز المناعي، صمامات القلب، كما في حالات الحمى الروماتيزية، أو يهاجم الجلد ويسبب احمراراً بالوجه، في شكل جناحي فراشة على الخدين، كما في حالات الذئبة الحمراء. ويهاجم الجهاز المناعي أحياناً المفاصل مسبباً داء الروماتويد، وقد يهاجم جهاز المناعة أكثر من عضو بالجسم، مثل الجلد، والقلب، والكبد، والكلى، والطحال، كما في مرض الذئبة الحمراء الجهازية.

1- الألتهاب المعوى inflammatory bowel disease

مرض الألتهاب المعوي هو الأكثر أنتشارا في المناطق الأقل تعرضا لضوء الشمس , وأن هذا المرض كان الأكثر تكرارا في المناطق ذات المناخ الشمالي وخاصه أمريكا الشماليه وشمال أوربا حيث وجد أن مستوى فيتامين D3في مصل الدم كان واطئا جدا للأشخاص المصابين با الألتهاب المعوي.

قد يكون من غير الواضح تكرار نقص فيتامين D3 وأرتباطه مع الألتهاب المعوي لكن قد يكون تأثيره مرتبط بعوامل أخرى مثل قله الحصول على فيتامين D3 وسوء الأمتصاص لكثير من المواد الغذائيه وقله النشاطات الحركيه وقله التعرض لضوء الشمس.

الألتهاب المعوي التجريبي عى بعض الحيوانات المخنبريه وجد أنه يزداد بالنقص بفيتامين D3ويقل عند المعالجه بأعطاء $1,25(OH)_2D3$ (**Dawson-Hughes B,2005**).

2- التصلب المتعدد Multiple sclerosis

الدراسات الحديثه أثبتت أن المرضى المصابين بالتصلب أظهروا بشكل كبير نقص في مستوى فيتامين D3 في مصل الدم (≤20nmol)في 77% من المرضى.

الكثير من الدراسات الحديثه أكدت الدور الكبير والمهم لفيتامين D3 ليس فقط في تقليل معدل الأنتكاسات للمرضى بالتصلب وأنما منع حدوث المرض مستقبلا , وخلال الدراسه التي أجراها Munger(2005) أثبتت نتائج هذه الدراسه أن خطر ألأصابه بمرض التصلب المتعدد يقل بشكل كبير بزياده مستوى فيتامين D3في مصل الدم .

الباحثين أكدوا أن أخذ فيتامين D3 على شكل مكملات غذائيه يكون امن ومفيد ,كذلك مستوى فيتامين D3 أكثر من 25nmol يعتبر طبيعي لكن التركيز المثالي للفيتامين في مصل الدم يجب أن يكون 70- 100nmol/L)).

دراسات أخرى اثبتت أن تناول مكملات غذائيه تحتوي على فيتامين D3لمجموعه من النساء يعملن حوالي 12 ساعه باليوم يتناولن حوالي 125 ملغم \يوم قلل نسبه الأصابه بمرض التصلب بنسيه 40%(munger,2005).

في الحيوانات التجريبيه (المختبريه) هنالك دليل على أن فيتامين D3 مثبط طبيعي لمرض التصلب المتعدد , هذا الدليل جاء من خلال دراسه أجريت على فئران تعاني من مرض التصلب المتعدد,عندما أعطيت هذه الحيوانات المختبريه جزء من فيتامين D3 لوحظ أخنفاء أعراض عذا المرض وبذلك يكون لفيتامين D3 تأثير علاجي على الحيوانات المختبريه التي تعاني من أمراض المناعه الذاتيه مثل التصلب المتعدد(**Dawson-Hughes B,2005**).

3- <u>داء الذئبه الأحمراري systemic lupus erythematous</u>

في الولايات المتحده الأمريكيه هناك زياده ثلاث أضعاف في الأصابه بداء الذئبه الأحمراري (SLE) خصوصا في الأعمار المبكره ومعه أزدادت وبائيه المرض وزياد في معدلات الوفيات .

ظهور داء الذئبه الأحمراري (SLE) في المجتمعات ذات البشره السوداء لا يمكن أن يعزى فقط الى الوراثه, لذلك المرض غير منتشر أو غير مألوف لذوي البشره السوداء الذين يعيشون في غري أفريقيا بينما يكون أكثر أنتشارا لذوي البشره السوداء الذين يعيشون شمال امريكا لذلك هذه الأختلافات ممكن أن تكون بسبب قله التعرض الى أشعه الشمس وقله الأشعه فوق البنفسجيه توع B للجلد مما يقلل مستوى فيتامين D3في مصل الأشخاص ذوي البشره السوداء الذين يعيشون في البلدان الاوربيع وشمال أمريكا هذه الفرضيه عززت من خلال دراسه قام بها (Kamen) الذين أكدوا أن قله تركيز أو مستوى فيتامين D3 بصيغته الفعاله $1,25(OH)_2$ D3 في مصل الأشخاص المصابين بداء الذئبه الأحمراري ويذلك يعزى السبب بشكل رئيسي الى النقص في فيتامين D3(**Cantorna MT,2004**).

4- <u>مرض السكري النوع الأول Diabetes mellitus type 1</u>

الكثير من الدراسات الوبائيه أثبتت أن تناول مكملات الفيتامينات الغذائيه أثناء فتره الرضاعه و الطفوله ربما يقلل بشكل كبير أحتماليه الأصابه بمرض السكري من النوع الأول بالأشاره الى المكملات الغذائيه التي تحتوي على فيتامين D3في الأطفال الرضع في فنلندا. الدراسات اللاحقه لاحظت قله الأصابه بمرض السكري من النوع الأول للأطفال الذين أستمروا على أخذ مكملات غذائيه تحتوي على فيتامين D3و بواقع 50 ملغم /مل بالمقارنه مع أقرانهم الذين كانت أحتماليه خطر الأصابه بمرض السكري من النوع الأول والذين لم يتناولوا مكملات غذائيه تحتوي على فيتامين (D3(**Ponsonby AL** ,2003).

ودراسات أخرى أكدت قله خطر الأصابه بمرض السكري للأطفال الذين كانت أمهاتهم تتناول فيتامين D3 خلال فتره الحمل(Fronch,).

دراسات مشابهه أجريت على حيوانات مختبريه , أثبتت هذه الدراسات أن أعطاء فيتامين D3يمنع الأصابه بالأمراض المرتبطه بالأنسولين ومرض السكري من النوع الأول(**Fritsche J**, 2003).

5- <u>ألتهاب المفاصل الروماتيدي Rheumatoid arthritis</u>

المستوى المنخفض من فيتامين D3 بشكله الفعال 1,25(OH)2 D3 يكون مرتبط بشكل كبير بمرض ألتهاب المفاصل الروماتيدي , أثبتت ذلك في الكثير من الدراسات الوبائيه و الأحصائيه , بيانات هذه الدراسات أشارت الى أن 60% من الأشخاص المصابين بمرض ألتهاب المفاصل الروماتيدي كان مستوى فينامين D3بشكله الفعال $1,25(OH)_2$ D3 أقل من 50nmol وكان 16% منهم ضمن مدى النقص في فيتامين D3 أقل من 12.5nmol مع ذلك هنالك علاقه أيجابيه بين مستوى تكوين $1,25(OH)_2$ D3و أنزيم alkaline phosphtase مع فعاليه مرضيه عاليه النى تزيد أمتصاص الكالسيوم بشكل كبير, أخذ كميه قليله جدا من فيتامين D3 غير مرتبط بشكل كبير في تقليل الأصابه بمرض ألتهاب المفاصل الروماتيدي, لكن تناول كميات كبيره نسبيا من فيتامين D3 كان مرتبط بتقليل الشعور بالألم وله دور في خفض نسبه الأصابه بمرض ألتعاب المفاصل الروماتيدي(**Dawson-Hughes B,2005**).

الاستنتاجات Conclusions

القاسم المشترك الذي برز من كل هذه الدراسات أن فيتامين D3 يؤثر على الجهاز المناعي من خلال مجموعه من الأليات والعمليات البايولوجيه أبرزها هو تفعيل الخلايا اللمفاويه لأفراز الأجسام المضاده التي تمنع التأثير الضار للجراثيم والأجسام الغريبه الأخرى . والملاحضات الأوليه لهذه الدراسه أشارت الى أن المكملات الغذائيه التي تحتوي على فيتامين D3 ربما تمنع حدوث أمراض المناعه الذاتيه.

References المصادر

- **Holick MF**. McCollum Award Lecture, 1994. Vitamin D: new horizons for the 21st century, *Am J Clin Nutr*1994;**60**:619–30 **Fritsche J**, Mondal K, Ehrnsperger A, Andreesen R, Kreutz M. Regulation of 25-hydroxyvitamin D3-1 alpha-hydroxylase and production of 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3 by human dendritic cells. *Blood*2003;**102**:3314–6.

- **Monkawa T**, Yoshida T, Hayashi M, Saruta T. Identification of 25-hydroxyvitamin D3 1alpha-hydroxylase gene expression in macrophages. *Kidney Int*2000;**58**:559–68.

- **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.

- **Dawson-Hughes B**, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int*2005;**16**:713–6.

- **Bischoff-Ferrari HA**, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, wson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr*2006;**84**:18–28.

- **Ponsonby AL**, McMichael A, van der Mei I. Ultraviolet radiation and autoimmune disease: insights from epidemiological research. *Toxicology*2002;181–182:71–8.

- **Kamen DL**, Cooper GS, Bouali H, Shaftman SR, Hollis BW, Gilkeson GS. Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*2006;5:114–7.

- **Van Etten E**,(2003) Combination of a 1,25-dihydroxyvitamin D3 analog and a bisphosphonate prevents experimental autoimmune encephalomyelitis and preserves bone. *Bone*2003;32:397–404.

- **DeLuca HF**, Zierold C. Mechanisms and functions of vitamin D. *Nutr Rev*1998;56:S4–10.

- **Hendy GN**, Hruska KA, Mathew S, Goltzman D. New insights into mineral and skeletal regulation by active forms of vitamin D. *Kidney Int*2006;**69**:218–23.

- **Cantorna MT**, Hayes CE, DeLuca HF. 1,25-Dihydroxycholecalciferol inhibits the progression of arthritis in murine models of human arthritis. *J Nutr*1998;**128**:68–72.

- **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.

- **Holick MF**. Evolution and function of vitamin D. *Recent Results Cancer Res*2003;164:3–28**.**

- **Lips P. Vitamin D physiology. *Prog Biophys Mol Biol*2006;92:4–8.**

- **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**:552–8.

- **Munger KL**, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA*2006;**296**:2832–8.