

EFEK VITAMIN D [1,25(OH)₂D₃] TERHADAP FUNGSI SEL *Thelper* 17 PASIEN LUPUS ERITEMATOSUS SISTEMIK HIPOVITAMIN D

Dwi Soelistyoningsih, Kusworini, Agustina T Endharti
STIKes Widyagama Husada, Universitas Brawijaya Malang
soelistyoningsih@gmail.com

ABSTRAK. Lupus Eritematosus Sistemik (LES) merupakan salah satu penyakit autoimun dengan etiologi yang belum jelas. Peningkatan aktivitas penyakit dikaitkan dengan peningkatan produksi IL-17 pada pasien LES. Penelitian tentang LES di Indonesia mendapatkan bahwa ada hubungan antara defisiensi vitamin D dengan timbulnya penyakit LES. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui efek vitamin D [1,25(OH)₂D₃] terhadap fungsi sel Th17 pasien LES hipovitamin D. Sampel diperoleh dari PBMC empat pasien LES dengan metode Rosette. Sel dikultur dan distimulasi IL-6, TGF- β , anti IFN- γ , dan anti IL-4 menjadi sel Th17. Pada hari kedua ditambahkan 1,25(OH)₂D₃] sebanyak 1x10⁻⁹ M pada kelompok P1, 1x 10⁻⁸ M pada kelompok P2, 1 x 10⁻⁷ M pada kelompok P3, dan P0 sebagai kontrol. Fungsi sel Th17 dilihat dengan mengukur sekresi sitokin IL-17 pada media kultur (supernatan) yang ditetapkan dengan metode ELISA. Hasil penelitian menunjukkan bahwa rata-rata kadar IL-17 pada kultur limfosit T CD4 baik pada P1, P2, dan P3 bila dibandingkan dengan kontrol (P0) mengalami penurunan. Terdapat perbedaan yang bermakna antara rerata kadar IL-17 antara kelompok kontrol P0 dengan kelompok perlakuan P1 (p=0.024) dan P2 (p=0.047). Hal ini menunjukkan bahwa perlakuan pemberian vitamin D [1,25(OH)₂D₃] dosis 1 x 10⁻⁹ M dan dosis 1 x 10⁻⁸ M pada kultur T CD4 pasien LES berpengaruh pada fungsi sel Th-17, yakni mampu menurunkan kadar IL-17.

Kata Kunci: Vitamin D[1,25(OH)₂D₃]; Th17 cells; lupus eritematosus sistemik

PENDAHULUAN

Lupus Eritematosus Sistemik (LES) merupakan gangguan autoimun multisistem dengan manifestasi klinis yang luas. Tidak ada single factor sebagai penyebab LES, dimana faktor genetik, lingkungan, hormonal, infeksi dan abnormalitas molekul sel-sel imun dapat sebagai faktor predisposisi terjadinya LES (Cervera et al., 2009; Crispin et al., 2010).

Di daerah tropis seperti Indonesia dengan pajanan sinar matahari sepanjang tahun, telah dilaporkan bahwa pasien LES mempunyai manifestasi yang lebih berat dengan harapan hidup yang masih rendah yakni 5 tahun sebesar 70% dan 10 tahun sebesar 50% (Handono, 2000). Penelitian Handono et al. (2012) mendapatkan bahwa pasien-pasien LES di Indonesia memiliki kadar vitamin D yang rendah dibandingkan dengan kontrol sehat. Menurut Singh and Kamen (2010), studi-studi observasional sebelumnya menunjukkan bahwa pemberian suplemen vitamin D secara oral pada penderita LES dapat meningkatkan kadar vitamin D dalam darah serta dapat mengurangi manifestasi klinis penderita.

Selain fungsi skeletal, vitamin D berperan penting dalam regulator sistem imunitas. Beberapa penelitian terbaru menunjukkan bahwa bila terjadi penurunan kadar vitamin D maka akan meningkatkan resiko terjadinya penyakit autoimun (Bikle, 2009).

Sel Th17 merupakan subset baru dari sel Th CD4⁺, yang diidentifikasi karena kemampuannya memproduksi interleukin (IL)17A, IL-17F, dan IL-23 (Yang et al., 2009; Perry et al., 2011). Setelah terpapar dengan antigen, sel T CD4 naive akan membentuk subset efektor tertentu tergantung pada faktor transkripsi yang diekspresikan yang nantinya akan menginduksi profil fenotip dan memproduksi sitokin tertentu (Miossec et al., 2009).

Sel Th17 memegang peranan penting dalam proses inflamasi yang akan mengarah pada kerusakan jaringan. Diferensiasi dan regulasi Th17 dipengaruhi IL-6 dan TGF- β pada sel T priming, juga memerlukan transkripsi faktor ROR γ t, STAT3, dan IRF-4. Adanya IL-6 akan mensupresi pembentukan Tregulator (Treg) sehingga pembentukan sel-sel Th17 proinflamasi akan meningkat. Peningkatan kadar IL-17 yang dihasilkan sel-sel Th17 telah dideteksi pada pasien-

pasien dengan penyakit autoimun, seperti LES (Kurts et al., 2008). Pasien LES menghasilkan produksi sitokin yang abnormal (Crispin et al., 2010).

Penelitian Crispin et al. (2010) membuktikan bahwa produksi IL-17 meningkat pada pasien LES. Aktivitas dan derajat penyakit LES yang meningkat juga dikaitkan dengan peningkatan produksi IL-17 yang diproduksi oleh sel T CD4 (Shah et al., 2010). Kadar vitamin D pasien LES memiliki korelasi negatif dengan kadar IL-6 sehingga mempengaruhi keseimbangan TGF- β /IL-6. Kadar TGF- β yang turun dan kadar IL-6 yang tinggi akan meningkatkan diferensiasi sel Th17 (Hasanah, 2012).

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui efek vitamin D [1,25(OH)₂D₃] terhadap fungsi sel Th17 pasien LES hipovitamin D.

METODE PENELITIAN

Subyek dan Desain Penelitian

Subjek penelitian adalah sel limfosit T CD4 pasien LES baru, wanita, usia 18 – 43 tahun, penyakit dalam keadaan aktif (MEX-SLEDAI >5), hipovitamin D (<30ng/ml). Diagnosis dilakukan oleh dokter ahli Ilmu Penyakit Dalam Konsultan Reumatik berdasarkan criteria ACR 1997. Desain penelitian adalah Experimental Laboratory Design dengan menggunakan the post test only group design untuk mengetahui fungsi sel Th17 pada kultur limfosit T CD4 pasien LES (in vitro) setelah pemberian vitamin D [1,25(OH)₂D₃]. Sampel dibagi menjadi 4 kelompok, yaitu empat kelompok yang dibedakan berdasarkan kadar vitamin D [1,25(OH)₂D₃] yang diberikan (P0 tanpa vitamin D, P1 dengan dosis 1x10⁻⁹ M (1 nM), P2 dengan dosis 1x10⁻⁸ M (10 nM), dan P3 dengan dosis 1x10⁻⁷ M (100nM).

Penelitian telah mendapat persetujuan dari Komite Etik Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya/RS Dr Saiful Anwar Malang. Seluruh pasien LES yang diikutkan dalam penelitian ini telah menandatangani lembar persetujuan (*Informed Consent*).

Persiapan Sampel

Setiap subyek penderita diambil darah vena dari v. *Mediana cubiti* sebanyak 6 cc, dimasukkan dalam tabung *vacutainer* yang berisi antikoagulan (EDTA). Sebanyak 2 cc darah dilakukan pemeriksaan kadar vitamin D [25(OH)D₃] dengan ELISA sesuai prosedur pabrik (Nova Tein Bio).

Isolasi sel T CD4 dengan Metode Rosette

Darah sampel sebanyak 4 cc dilakukan isolasi sel T CD4. Ditambahkan *RosetteSep Human CD4+ T Cell Enrichment Cocktail* untuk setiap 50 μ L/ml dari whole blood sesuai prosedur pabrik.

Kultur sel Th17 dan Pengukuran Kadar Sitokin IL-17A menggunakan ELISA

Sel T CD4 hasil isolasi di atas dimasukkan pada sumur plat kultur masing-masing sebanyak 500.000 sel setiap sumur pada 96 *microwell plate* (hitung sel dengan haemocytometer) dengan *plate bound* anti CD3 antibodi (5 μ g/mL, Biolegend). Pada sumur tersebut diberikan RPMI 1640 (*Sigma-Aldrich, USA*), yang diberi suplemen 10% *fetal bovine serum* (*BD Pharmingen*), dan 1% glutamine (2 mM)/penicillin (100U/ml) /streptomycin (100 mg/ml), 5 μ g/mL anti-CD28 (R&D). Lalu seluruh sel distimulasi menggunakan berbagai sitokin rekombinan, meliputi 10 ng/mL IL-6 (Biolegend), 5 ng/mL TGF- β 1 (Biolegend), 10 μ g/mL anti-IFN- γ (R&D), dan 10 μ g/mL anti-IL-4(R&D) agar terjadi diferensiasi sel T *naive* menjadi sel Th17. Viabilitas sel diukur menggunakan *tryphan blue* dan juga dilakukan pengamatan morfologis di bawah mikroskop.

Pada hari ke-2, ditambahkan vitamin D₃ [1,25(OH)₂D₃] (Cayman,USA) sebanyak 1x10⁻⁹ M pada kelompok penderita P1, 1x 10⁻⁸ M pada kelompok penderita P2, 1 x 10⁻⁷ M pada kelompok penderita P3. Sel diinkubasi selama 72 jam pada suhu 37°C dengan 5% CO₂.

Supernatan hasil kultur dipanen setelah 3 hari kemudian. Pengukuran fungsi sel Th17 dilakukan dengan mengukur sekresi sitokin IL-17 pada media kultur (supernatan) yang ditetapkan dengan menggunakan metode ELISA (kit R&D).

Analisis Data

Uji normalitas menggunakan uji *Test of Normality (Shapiro-Wilk)*. Perbandingan respon pemberian vitamin D [$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$] antar kelompok diuji dengan uji t berpasangan (*paired t-test*). Signifikansi statistik ditentukan jika nilai $p < 0.05$. Data akan dianalisa dengan program SPSS versi 19.

HASIL YANG DICAPAI

Karakteristik Subyek Penelitian

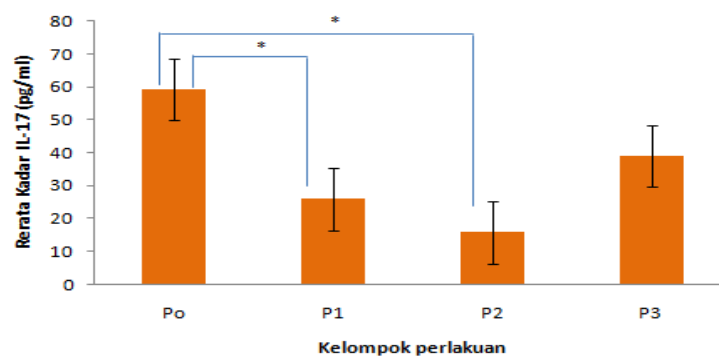
Jumlah pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan kriteria eksklusi ada 4 orang, dengan kadar vitamin di bawah normal (hipovitamin). Rata-rata kadar vitamin D sebesar 24.18 ng/ml (terendah 20.5 ng/ml dan tertinggi 27.2 ng/ml). Rata-rata usia mereka adalah 33.75 tahun (termuda 29 tahun dan tertua 38 tahun). Lama sakit menderita LES rata-rata 1.6 bulan dan skor Mex-SLEDAI rata-rata sebesar 10.5.

Tabel 1. Karakteristik Pasien

Karakteristik	Rerata
Umur (tahun)	33.75±4.03
Lama sakit (bulan)	1.6±1.11
Kadar vitamin D (ng/mL)	24.18±3.21
Mex-SLEDAI	10.5±5.92

Perbandingan Variabel Kadar IL-17 pada Pasien LES

Dari hasil penelitian diperoleh bahwa rata-rata kadar IL-17 pada kultur limfosit T CD4 dengan pemberian vitamin D [$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$] menunjukkan perbedaan. Dibandingkan dengan kontrol (P0), rata-rata kadar IL-17 pada kultur limfosit T CD4 baik pada P1, P2, dan P3 mengalami penurunan seperti pada Gambar 1.



Gambar 1. Kadar IL-17 setelah pemberian $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ dengan berbagai dosis.

Tampak penurunan kadar IL-17 pada kelompok perlakuan P1, P2, dan P3 bila dibandingkan dengan kelompok P0 (kontrol). Perlakuan P2 memberi hasil lebih rendah dibandingkan kelompok yang lain. *Signifikan ($p\text{-value} < 0.05$) terhadap kontrol P0.

Hasil uji perbandingan data kadar IL-17 yaitu pada kelompok kontrol P0 (tanpa vitamin D) pada pasien LES, kelompok perlakuan P1 (vitamin D dosis 1×10^{-9}) pada pasien LES, P2 (vitamin D dosis 1×10^{-8}), dan P3 (vitamin D dosis 1×10^{-7}) pada pasien LES dengan menggunakan uji t sampel berpasangan (*paired sample t-test*) ditunjukkan pada Tabel 2.

Pada Tabel 2 menunjukkan bahwa ada perbedaan yang bermakna antara rerata kadar IL-17 antara kelompok kontrol P0 dengan kelompok perlakuan P1 pada pasien LES ($p=0.024$), juga kelompok kontrol P0 dengan kelompok perlakuan P2 pada pasien LES ($p=0.047$).

Tabel 2. Perbandingan pada kadar IL-17 dari kultur limfosit T CD4 dengan pemberian vitamin D [1,25(OH)₂D₃] dalam berbagai dosis.

Kelompok yang dibandingkan	(mean±SD)	<i>p-value</i>	
P0 dengan P1	59.18±26.95	25.90±11.90	0.024*
P0 dengan P2	59.18 ±26.95	15.75±1.22	0.047*
P0 dengan P3	59.18 ±26.95	38.97±9.63	0.109
P1 dengan P2	25.90±11.90	15.75±1.22	0.185
P1 dengan P3	25.90±11.90	38.97±9.63	0.020*
P2 dengan P3	15.75±1.22	38.97±9.63	0.014*

Keterangan :

Bila $p < 0.05$ berarti ada perbedaan yang bermakna

Hal ini menunjukkan bahwa perlakuan pemberian vitamin D [1,25(OH)₂D₃] dosis 1×10^{-9} M dan dosis 1×10^{-8} M pada kultur T CD4 pasien LES mampu mempengaruhi kadar IL-17 yakni mampu menurunkan kadar IL-17. Sedangkan perbandingan antara kelompok kontrol P0 dengan kelompok perlakuan P3 pada pasien LES menunjukkan tidak ada perbedaan yang bermakna ($p=0.109$). Hal ini berarti, meskipun pemberian vitamin D [1,25(OH)₂D₃] dosis 1×10^{-7} M berdasarkan nilai reratanya terdapat perbedaan yakni penurunan kadar IL-17 bila dibandingkan dengan kontrol, tetapi perbedaan tersebut tidak bermakna secara statistik.

Tabel 2 juga menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan yang bermakna rerata kadar IL-17 antara kelompok perlakuan P1 dengan kelompok perlakuan P2 ($p=0.185$). Ini membuktikan bahwa perlakuan pemberian vitamin D [1,25(OH)₂D₃] dosis 1×10^{-9} M dan pemberian vitamin D [1,25(OH)₂D₃] dosis 1×10^{-8} M pada kultur T CD4 pasien LES mempunyai kemampuan yang sama dalam menurunkan kadar IL-17. Perbandingan rerata kadar IL-17 antara kelompok perlakuan P1 dengan kelompok perlakuan P3 menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna ($p=0.02$). Ini berarti bahwa perlakuan pemberian vitamin D [1,25(OH)₂D₃] dengan dosis 1×10^{-9} M lebih mampu menurunkan kadar IL-17 dibandingkan dengan dosis 1×10^{-7} M. Lalu pada perbandingan rerata kadar IL-17 antara kelompok perlakuan P2 dengan kelompok perlakuan P3 juga didapatkan perbedaan yang bermakna ($p=0.014$). Apabila berdasarkan nilai rerata kadar IL-17 maka dapat diartikan bahwa perlakuan pemberian vitamin D [1,25(OH)₂D₃] dengan dosis 1×10^{-8} M lebih mampu menurunkan kadar IL-17 pada kultur T CD4 pasien LES dibandingkan dengan dosis lainnya.

Peran vitamin D [1,25(OH)₂D₃] terhadap fungsi sel Th17 pada kultur T CD4 pasien LES

Dari hasil penelitian telah terbukti bahwa vitamin D [1,25(OH)₂D₃] dapat menurunkan fungsi sel Th17 pada kultur limfosit T CD4 pasien LES, yang dalam hal ini diukur fungsi sekresinya, yakni kadar IL-17.

Secara *in vitro*, vitamin D sebagai imunomodulator dapat menekan fungsi dari sel Th17 yang memiliki peran dalam patogenesis penyakit LES. Studi Tian *et al.* (2012) mendapatkan bahwa vitamin D3 menghambat diferensiasi sel Th1 dan Th17 pada pasien *Behcet disease* secara *in vitro*. Vitamin D3 menghambat molekul-molekul yang berhubungan dengan diferensiasi dan fungsi sel Th17 seperti RORc, CCR-6, dan IL-23R. Vitamin D3 menstimulasi sekresi IL-10 regulator oleh sel T CD4 *naive*. Ditunjukkan pula saat dilakukan kultur T CD4 *co-cultured* dengan sel dendrit juga memperlihatkan efek supresi oleh vitamin D3 terhadap kadar IL-17 dan IFN- γ yang diambil dari supernatan sel kultur. Colin *et al.* (2010) menunjukkan dengan 1,25(OH)₂D₃ dapat menurunkan kadar IL-17A dan IFN- γ serta meningkatkan kadar IL-4 dari PBMC pasien rheumatoid arthritis (RA). Peneliti lain (Joshi *et al.*, 2011) menunjukkan 1,25(OH)₂D₃ menghambat human IL-17A pada sel T CD4 orang sehat dan IL-17A pada mencit model *Multiple Sclerosis*.

Menurut Chang *et al.* (2010), pemberian 1,25(OH)₂D₃ pada mencit akan menekan terjadinya *experimental autoimmune encephalomyelitis*, yang disertai berkurangnya ekspresi IL-17. Secara *in vitro*, terapi sel T CD4 dengan 1,25D₃ dosis fisiologis akan menghambat produksi sitokin sel Th17, melalui VDR-dependent. TGF- β dan IL-6 sangat penting dalam dalam pembentukan sel

Th17 dengan mengaktivasi STAT3 dan menginduksi faktor transkripsi, ROR γ t dan ROR α (Dong, 2010; Waite and Skokos, 2012).

Penemuan bahwa mayoritas sel-sel imun, termasuk limfosit T, limfosit B, makrofag, neutrofil, dan sel dendrit yang memiliki *vitamin D receptor* (VDR) (Kurts, 2008; Crispin et al., 2010), terutama setelah aktivasi menimbulkan pemikiran bahwa vitamin D memiliki efek pleiotrofik pada sel-sel imun. Aktivasi VDR oleh 1,25(OH) $_2$ D $_3$ akan merubah pola sekresi sitokin, menekan aktivasi sel T efektor, dan menginduksi sel T regulator.

Pada penelitian ini telah diketahui adanya penurunan kadar IL-17 setelah pemberian vitamin D [1,25(OH) $_2$ D $_3$] pada kultur T CD4 pasien LES. Ada kecenderungan semakin tinggi dosis vitamin D [1,25(OH) $_2$ D $_3$] maka akan semakin rendah kadar IL-17 pada kultur T CD4 pasien LES. Penurunan bermakna terjadi pada pemberian vitamin D [1,25(OH) $_2$ D $_3$] pada dosis 1x10 $^{-9}$ M (1nM) dan 1x10 $^{-8}$ M (10nM).

Status vitamin D ditentukan dengan mengukur 25(OH)D pada serum, dimana status optimal vitamin D adalah >75 nM (>30ng/ml) (Hewison, 2011). Pada penelitian ini tampak bahwa pada dengan pemberian bentuk aktif vitamin D [1,25(OH) $_2$ D $_3$] semua dosis pada kultur T CD4 menunjukkan penurunan kadar IL-17 bila dibandingkan dengan dosis kontrol. Namun untuk dosis ke-3 tampak bahwa pada kadar IL-17 menunjukkan adanya kecenderungan untuk kembali sama dengan kontrol. Hal ini menunjukkan bahwa pada dosis tertentu, efek 1,25(OH) $_2$ D $_3$ akan optimal. Bila pemberian dilakukan pada dosis yang lebih tinggi, efek 1,25(OH) $_2$ D $_3$ kurang memberikan hasil optimal bahkan cenderung kembali sama dengan kontrol. Dosis 1x10 $^{-9}$ M (1nM) kurang lebih setara dengan 0,4 ng/ml (Hewison, 2011), maka dosis 1x10 $^{-7}$ M (100nM) kurang lebih setara dengan 40ng/ml. Bila senyawa aktif vitamin D [1,25(OH) $_2$ D $_3$] dosis 1x10 $^{-7}$ M (100nM) diberikan pada kultur maka kemungkinan dosis sudah berlebih (toksik) mengingat status vitamin D diukur dari serum darah pasien yang digolongkan hipovitamin bila kadar vitamin D 25(OH)D <30ng/ml. Senyawa 25(OH)D dalam tubuh masih perlu diubah menjadi bentuk senyawa aktif yakni 1,25(OH) $_2$ D $_3$. Bentuk aktif ini yang akan berikatan dengan VDR, reseptor nuklear yang akan meregulasi transkripsi sejumlah gen target vitamin D. Sebuah studi tentang efek vitamin D pada diferensiasi sel otot menjadi sel adiposa (Ryan *et al.*, 2013) pemberian 1,25(OH) $_2$ D $_3$ dengan dosis 10 $^{-5}$ M memberikan efek toksik. Hal ini karena dosis 1x10 $^{-7}$ M merupakan konsentrasi suprafisiologis (10 $^{-7}$ M-10 $^{-5}$ M) yang memungkinkan untuk memiliki efek yang berlawanan dan/atau beracun. Begitu juga dengan dosis 1x10 $^{-9}$ M, meskipun memiliki efek menghambat namun tidak bermakna dikarenakan dosis 1x10 $^{-9}$ M merupakan dosis fisiologis (10 $^{-13}$ M-10 $^{-9}$ M). Hal ini menjelaskan bahwa pemberian vitamin D [1,25(OH) $_2$ D $_3$] dosis 1x10 $^{-8}$ M lebih dapat menekan kadar IL-17 dibandingkan dengan dosis 1x10 $^{-9}$ M, sedangkan pada dosis 1x10 $^{-7}$ M hanya memberikan hasil sedikit penurunan.

KESIMPULAN

Dari hasil penelitian yang telah dilakukan maka dapat diperoleh kesimpulan yaitu pemberian vitamin D [1,25(OH) $_2$ D $_3$] dosis 1 x 10 $^{-9}$ M dan 1 x 10 $^{-8}$ M pada kultur limfosit T CD4 pasien LES dapat menurunkan kadar IL-17.

DAFTAR PUSTAKA

- Bikle, D. 2009. Nonclassic actions of vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 94(1): 26–34.
- Cervera, R., Espinosa G, D’Cruz D. 2009. Systemic lupus erythematosus: pathogenesis, clinical manifestation, and diagnosis. *Medicine* (Baltimore).
- Chang H.S. 2010. Vitamin D suppresses Th17 cytokine production by inducing C/EBP homologous protein (CHOP) expression. *J Biol Chem* vol 285(50): 38751-38755.
- Crispin, J.C., Liossis SNC, Kis-Toth K, Lieberman LA, Kyttaris VC, Juang YT, Tsocos GC. 2010. Pathogenesis of human systemic lupus erythematosus : recent advances. *Trends Mol Med*, 16(2): 45-47.

- Colin, E.M., Asmawidjaja P.S., van Hamburg J.P., Mus A.M.C, van Driel M., Hazes J.M.W., van Leeuwen J.P.T.M., Lubberts E., 2010. 1,25-dihydroxvitamin D3 modulayes Th17 polarization and Interleukin-22 expression by memory T cells from patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis & Research* vol. 62(1): 132-142.
- Dong, C. 2010. Genetic controls of Th 17 cell differentiation and plasticity. *Exp. Mol. Med.* vol. 43(1): 1-6.
- Handono K. 2000. HLA klas II dan kerentanan genetik terhadap lupus eritematosus sistemik di Indonesia. *Acta Med Ind XXXII*, 11-15.
- Handono K, Daramatasia W., Pratiwi, Sunarti S., Wahono S., Kalim H. 2012. Low level of vitamin D increased dendritic cell maturation and expression of interferon- γ and interleukin-4 in systemic lupus erythematosus. *IOSR Journal of Pharmacy and Biological Sciences.* vol.2: 37-43
- Hasanah D. 2012. Hubungan kadar vitamin D dengan keseimbangan TGF- β /IL-6 dan keseimbangan Treg/Th17 pada pasien lupus eritematosus sistemik. [Thesis]. [Malang (Indonesia)]: Universitas Brawijaya.
- Hewison M., 2011. An update on vitamin D and human immunity. *Clin Endocrinol*, doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04261.x. (in press)
- Joshi S., Pantalena LC., Liu X.K., Gaffen S.L., Liu H., Rohowsky-Kochan C., Ichiyama K., Yoshimura A., Steinman L., Christakos S., Youssef S., 2011. 1,25-dihydroxyvitamin D3 ameliorates Th17 autoimmunity via transcriptional modulation of Interleukin-17A. *Molecular and Cellular Biology.* Vol. 31(17): 3653-3669.
- Kurts, C. 2008. Th17 cells : a third subset of CD4+ T effector cells involved in organ-specific autoimmunity. *Nephrol Dial Transplant* 23: 816-819.
- Miossec, P., Korn T., Kuchroo V. 2009. Interleukin-17 and Type 17 Helper T Cells. *N Eng J Med* 361: 888-98.
- Perry, D., Peck A.B., Carcamo W..C, Morel L., Nguyen C.Q. 2011. The current concept of Th17 cells and their expanding role in sle. *Hindawi Arthritis* vol 2011, doi:10.1155/2011/810649
- Ryan K.J.P., Daniel Z.C.T.R., Craggs L.J.L., Parr T., Brameld J.M., 2013. Dose-dependent effects of vitamin D on transdifferentiation of skeletal muscle cells to adiposa cells. *J of Endocrinology* 217: 45-58.
- Shah K., Lee W., Lee S., Kim S.H., Kang S.W. 2010. Dysregulated balance of Th17 and Th1 cells in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Research & Therapy* 12: R53.
- Singh, A. and Kamen D.L. 2010. Potential benefits of vitamin D for patients with systemic lupus erythematosus. *Dermato-Endocrinology.* vol 4(2): 146-151
- Tian Y., Wang C., Ye Z., Xiao X., Kiljstra A., Yang P., 2012. Effect of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on Th17 and Th1 response in patients with behcet's disease. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* vol. 53 no.10.
- Yang, J., Chu Y., Yang X., Gao D., Zhu L., Yang X., Wan L., Li M. 2009. Th17 and natural Treg cell population dynamics in systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism.* Vol. 60(5): 1472-1483