

Vitamina D e asma

A cura della Commissione Asma della SIAIP

Katia Cuppari¹, Iolanda Chinellato², Antonio Di Marco³, Massimo Pifferi⁴, Fabio Decimo⁵, Ahmad Kantar⁶, Michele Miraglia del Giudice⁵ (coordinatore)



Parole chiave: Vitamina D, antiossidanti, asma

Abstract

La 1,25-diidrossivitamina D3 [1,25(OH)2D3] o calcitriolo svolge molte azioni endocrine sistemiche. Recentemente è stato scoperto che le cellule della maggioranza dei tessuti posseggono un recettore per la vitamina D e che bassi livelli di vitamina D (25-OH-D) sono associati ad un aumentato rischio di sviluppare patologie allergiche, iperreattività bronchiale ed asma. Studi recenti hanno dimostrato il ruolo benefico della vitamina D sulla funzione polmonare e sulla risposta agli steroidi nel trattamento dell'asma, è stato anche dimostrato che l'aumento dei livelli ematici di vitamina D si associa significativamente ad un miglioramento del FEV1.

Introduzione

La vitamina D è costituita da un'insieme di diversi pro-ormoni liposolubili ed è presente nell'organismo umano in 5 isoforme: vitamina D1, D2, D3, D4 e D5. Di fondamentale importanza sono la vitamina D2 (ergocalciferolo) e la vitamina D3 (coleciferolo), entrambe dall'attività biologica molto simile. Il coleciferolo (D3), derivante dal colesterolo, è presente negli organismi animali, mentre l'ergocalciferolo (D2) è di provenienza vegetale. La vitamina D ottenuta dall'esposizione solare o attraverso la dieta è presente in una forma biologicamente non attiva e, prima di essere trasformata nella forma biologicamente attiva, il calcitriolo, deve subire due reazioni di idrossilazione. L'attività

biologica principale della vitamina D è rappresentata dal riassorbimento del calcio a livello renale, l'assorbimento intestinale di fosforo e calcio. Inoltre favorisce i processi di mineralizzazione dell'osso e quelli di differenziazione di alcune linee cellulari e in alcune funzioni neuromuscolari. La vitamina D si comporta utilizzando caratteristiche simili a quelle degli ormoni steroidei. Ovvero penetra nella cellula e si lega ad un recettore nucleare che, a sua volta, stimola la produzione di diverse proteine. Il livello ematico di vitamina D viene considerato sufficiente o desiderabile per valori da 30 a 40 ng/ml (75 a 100nmol/l), insufficiente tra 20 e 30 ng/ml (50 e 75 nmol/l) e deficiente per valori < 20 ng/ml (< 50 nmol/L).

¹ UOC di Genetica ed Immunologia Pediatrica, policlinico universitario di Messina; ² Dipartimento di Pediatria Università di Verona; ³ UOC Broncopneumologia, Dipartimento di Medicina Pediatrica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS; ⁴ Sezione Interna di Pneumologia e Allergologia, UO Pediatria 1 Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana; ⁵ Dipartimento di Pediatria "F. Fede", Seconda Università di Napoli; ⁶ High Altitude Paediatric Asthma Centre, Misurina (BL)

Meccanismo d'azione

La 1,25-diidrossivitamina D3 [1,25(OH)₂D₃] o calcitriolo rappresenta il substrato biochimico su cui si basa il sistema endocrino, la cui funzione più conosciuta è la regolazione dell'omeostasi del calcio e la formazione delle ossa. Deriva da un precursore circolante, la 25-idrossivitamina D3 [25(OH)D₃] o calcifediolo₂, forma ancora inattiva dell'ormone sintetizzato nel fegato dall'enzima 25 α -idrossilasi CYP2R1, la cui produzione è regolata con un meccanismo a feed-back. La 25(OH)D₃ è veicolata in circolo dalla proteina legante la vitamina D (DBP). La sua trasformazione in 1,25(OH)₂D₃ avviene principalmente nel rene, dove è filtrata dal glomerulo e riassorbita dalle cellule dei tubuli prossimali renali, mediante endocitosi megalina-mediata, e di nuovo idrossilata da parte dell'enzima 1 α -idrossilasi CYP27B13. La produzione renale di 1,25(OH)₂D₃ è strettamente regolata dai livelli plasmatici di paratormone (PTH), calcio e fosforo. La vitamina D svolge azioni endocrine sistemiche come la regolazione del metabolismo osseo, l'aumento del riassorbimento renale del calcio, il trasporto intestinale del calcio, la regolazione della pressione sanguigna e la secrezione di insulina. Altri tipi di cellule possiedono il corredo enzimatico per produrre l'ormone attivo in loco. La 1,25(OH)₂D₃ extrarenale sembra agire in primo luogo come fattore autocrino/paracrino con specifiche funzioni cellulari, come l'inibizione della proliferazione tissutale, la promozione della differenziazione cellulare, la regolazione della risposta immune. Il catabolismo di 25(OH)D₃ e 1,25(OH)₂D₃ in acido calcitrico, biologicamente inattivo e solubile in acqua è effettuato dall'enzima 24 α -idrossilasi (CYP24A1), espresso quasi ubiquitariamente. La stessa 1,25(OH)₂D₃ è un induttore molto forte dell'espressione di 24 α -idrossilasi, attraverso la presenza di 2 sequenze di elementi che rispondono alla vitamina D (VDRE) nel promoter di questo gene, così da indurre il suo stesso catabolismo. Questo feedback negativo serve come controllo interno per evitare eccessivi livelli di 1,25(OH)₂D₃. Gli altri fattori regolatori sono: il trasporto in circolo, la captazione renale, la regolazione di 1 α -idrossilasi renale ed extra-renale. La 1,25(OH)₂D₃ svolge la sua azione legandosi ad un recettore tissutale, il recettore della vitamina D (VDR), membro della superfamiglia dei recettori steroidei, che agisce o come fattore di trascrizione di un gene bersaglio (azione genomica: classica, non classica: funzione immunoregolatoria) o attiva rapidamente una varietà di segnali di trasduzio-

ne (azione rapida non genomica). Il VDR è composto da una singola catena polipeptidica di 427 aminoacidi strutturata in 3 domini funzionali:

- C-terminale (*ligand binding domain-LBD*) che lega l'ormone a livello del suo anello A, contenente il gruppo 1 α -idrossilato;
- DNA legante (*DNA binding domain-DBD*), organizzato in 2 moduli zinco-nucleati (*zinc finger*), responsabili dell'interazione ad alta affinità con specifiche sequenze di DNA delle regioni promotrici del gene bersaglio, chiamate elementi che rispondono alla vitamina D (VDRE);
- N-terminale, per i processi di trascrizione.

Attraverso 4 fasi successive, VDR lega 1,25(OH)₂D₃ nel dominio LBD, tale reazione induce cambi conformazionali nel recettore che favoriscono il legame eterodimerico con il recettore dell'acido retinoico X (RXR) a livello di LBD e la traslocazione nel nucleo; il nuovo complesso 1,25(OH)₂D₃-VDR/RXR si lega, mediante il DBD, a sequenze specifiche di VDRE e causa modifiche conformazionali del DNA genomico. Infine VDR recluta proteine nucleari co-attivatrici e/o co-repressive che lo aiutano a modulare la trascrizione genica l'equilibrio finale tra co-attivatori e co-repressori.

Stato dell'arte

Negli ultimi anni abbiamo assistito ad un notevole incremento delle conoscenze sulla vitamina D e sulle sue molteplici attività. La scoperta che le cellule della maggioranza dei tessuti posseggono un recettore per la vitamina D e che gran parte di esse possiede il complesso enzimatico per convertire la 25-idrossivitamina D circolante, nella forma attiva, cioè nell'1-25

Alcuni autori suggeriscono il deficit di vitamina D come fattore predittivo fortemente significativo, insieme alla familiarità ed agli alti livelli sierici di IgE, nello sviluppo di asma allergico.

Vitamina D

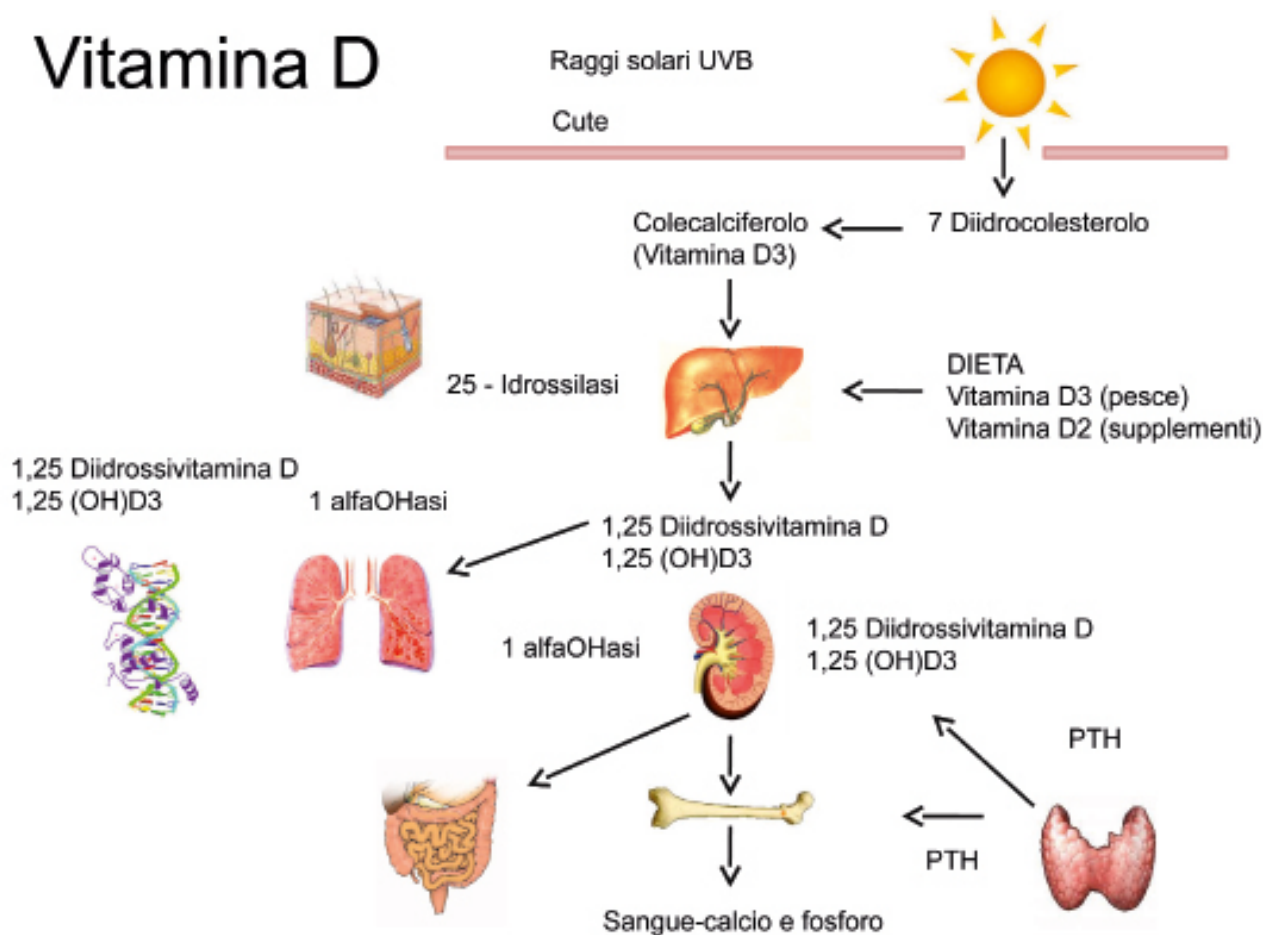


Fig. 1. Meccanismo di azione della vitamina D. Deficit di vitamina D: <20 ng/ml (50 nmol/L); - insufficienza di vitamina D: 21 e 29 ng/ml (50-70 nmol/L). (da Bozzetto et al., Allergy 2012, mod.).

diidrossivitamina D, ha fornito nuove acquisizioni per conoscere meglio l'attività di questa vitamina.

Di grande interesse è il suo ruolo nei processi di differenziazione cellulare e nelle patologie croniche, scheletriche, tumorali (cancro del colon-retto), cardiovascolari, autoimmuni, infettive e neurologiche. Numerose inoltre sono ormai le evidenze in letteratura che suggeriscono un suo possibile ruolo nella patogenesi dell'asma e conseguentemente sui potenziali effetti della carenza della medesima vitamina.

È stato evidenziato recentemente come bassi livelli di vitamina D (25-OH-D) siano associati ad un aumentato rischio di sviluppare patologie allergiche, iperreattività bronchiale ed asma. Nella patogenesi dell'asma, processo infiammatorio cronico che coinvolge le vie aeree, causa bronco-ostruzione ed aumenta la responsabilità delle stesse. Le caratteristiche dell'infiammazione sono un aumentato numero di eosinofili, di mastociti, di macrofagi, di linfociti T (Th2 nella fase acuta e

Th1 nella fase cronica dell'asma) attivati dalla mucosa delle vie aeree e nel lume bronchiale. Alla luce del rapporto inversamente proporzionale tra livelli sierici di vitamina D e rischio di sviluppare asma, alcuni autori suggeriscono il deficit di vitamina D come fattore predittivo fortemente significativo, insieme alla familiarità ed agli alti livelli sierici di IgE, nello sviluppo di asma allergico. D'altro canto esistono evidenze circa il ruolo benefico della vitamina D sulla funzione polmonare e sulla risposta agli steroidi nel trattamento dell'asma. Uno studio ha dimostrato che l'aumento dei livelli ematici di vitamina D si associa significativamente ad un miglioramento del FEV1 e ad un aumento dell'espressione del recettore MPK-1 (MAP chinasi-fosfatasi) enzima, sfruttato dai glucocorticoidi, al fine di estrinsecare proprietà antinfiammatorie. Le cellule epiteliali del polmone esprimono elevati livelli di base di 1alfa-idrossilasi. Questo permette la conversione del calcidiolo inattivo al calcitriolo attivo localmente

all'interno del polmone. Il calcitriolo inibisce, a livello delle cellule lisce muscolari dei bronchi, la sintesi ed il rilascio di determinate citochine, quali RANTES (una citochina che fa parte della superfamiglia della interleuchina-8), il fattore di crescita delle piastrine e le metalloproteasi, favorendo la flogosi bronchiale e la proliferazione delle cellule lisce muscolari. Alcuni studi mostrano il coinvolgimento della Vitamina D nella regolazione dei livelli di ossido nitrico a livello polmonare. Quest'ultima avviene sia in maniera indiretta, attraverso l'inibizione dell'espressione dell'enzima ossido nitrico sintetasi inducibile (iNOS) a livello dell'RNA messaggero, sia in modo diretto, riducendo la produzione di NO da parte delle mast-cellule, dimostrando in modelli murini di prevenire lo sviluppo di asma allergico. La $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ modula il sistema immune determinando effetti regolatori diretti sulle funzioni dei linfociti B e T; influenza il fenotipo e la funzione delle cellule presentanti l'antigene (APC) e delle DC; promuove l'induzione dei T regolatori (Treg) al posto dei T effettori. Questa regolazione è mediata dall'azione della vitamina D su fattori di trascrizione nucleare come NF-AT e NF- κ B o per diretta interazione con VDRE nelle regioni promotrici dei geni delle citochine. La vitamina D è prodotta dagli stessi macrofagi e dalle cellule DC, T e B, e pertanto è capace di contribuire fisiologicamente, attraverso VDR espresso nel loro nucleo, alla regolazione autocrina e paracrina sia dell'immunità innata che di quella adattiva. La risposta immune innata implica l'attivazione di *Toll-Like Receptor* (TLR), recettori transmembrana deputati al riconoscimento dei patogeni, espressi sui polimorfonucleati, sui monociti, sui macrofagi e sulle cellule epiteliali (epidermiche, gengive, intestino, vagina, vescica e polmone) che scatenano la risposta immune innata nell'ospite. La $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ rappresenta il legame chiave tra l'attivazione dei TLR e la risposta antibatterica del sistema immune innato, perché in grado di indurre la produzione di un peptide antimicrobico, la catelicidina, codificata da un gene primario regolato dalla vitamina D. Questo suggerisce che una quantità sufficiente di ormone attivo contribuisce a diminuire la suscettibilità all'infezione. Altri studi dimostrano che la D consente ai cheratinociti di difendere il processo di riparazione delle ferite dalle infezioni batteriche. Inoltre la produzione autocrina di $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ da parte di DC è in grado di programmare l'*homing* delle cellule T associate alla cute, che includono Treg capaci di contrastare gli effetti pro-infiammatori indotti nel tessuto stesso; l'ormone regola inoltre l'espressione del

Alcuni studi mostrano il coinvolgimento della Vitamina D nella regolazione dei livelli di ossido nitrico a livello polmonare, che avviene sia in maniera indiretta, attraverso l'inibizione dell'espressione dell'enzima ossido nitrico sintetasi inducibile (iNOS) a livello dell'RNA messaggero, sia in modo diretto, riducendo la produzione di NO da parte delle mast-cellule.

recettore per le chemochine epidermiche CCR10 nelle cellule T attivate, codificato da un gene primario che risponde alla D, favorendone l'azione tessutale. La $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ esercita un'azione inibitoria sul sistema immune adattativo attraverso molteplici meccanismi. Sopprime la proliferazione e la produzione delle immunoglobuline e ritarda la differenziazione dei precursori B in plasmacellule; inibisce la proliferazione dei Th1, capaci di produrre IFN γ e IL-2 e di attivare i macrofagi; agisce a livello delle DC/APC favorendo la produzione di IL-4, IL-5 e IL-10 e spostando la differenziazione T a favore del fenotipo Th2; e infine accresce la quantità dei Treg CD4+/CD25+ che producono IL-10. Queste azioni regolano successive presentazioni di antigeni ai linfociti da parte del sistema delle APC e di conseguenza il reclutamento (favorito da IFN γ) e la proliferazione (agevolata da IL-2) dei T effettori. Inoltre gli agonisti di VDR favoriscono la proliferazione di DC con proprietà di tolleranza:

- arrestano la differenziazione e la maturazione di DC;
- diminuiscono l'espressione delle molecole co-stimolatorie CD40, CD80 e CD86;
- diminuiscono marcatamente la produzione di IL-12;

- aumentano la produzione di IL-10;
- inducono l'espressione di ILT3 (*immunoglobulin-like transcript 3*), una molecola inibitoria associata con l'induzione di tolleranza.

D'altronde polimorfismi della vitamina D stanno guadagnando l'attenzione come causa di insensibilità al trattamento supplementativo con vitamina D. VDR mappa sul cromosoma 12q, vicino alle regioni determinanti geneticamente l'asma. Ben sette sono i loci incriminati, tra questi quello più indagato è Apal. In conclusione si evince il ruolo regolatore della vitamina D sugli eventi che dominano la fase acuta e cronica dell'asma.

Lavori recenti hanno evidenziato che durante i processi infiammatori il calcitriolo regola negativamente, con meccanismo paracrino e attraverso il reclutamento ligando-indotto di deacetilasi istonica, l'espressione del fattore nucleare kB, indispensabile sia per la differenziazione e maturazione di DC sia per innescare la risposta infiammatoria. Questo spiega l'effetto inibitorio dell'ormone attivo sulla maturazione di DC e sulla produzione di mediatori proinfiammatori. La 1,25(OH)2D3 ha effetti potenti e diretti anche sulla risposta cellulare B determinando induzione di apoptosi ed inibizione della proliferazione, generazione di cellule B memoria, differenziazione in plasmacellule e produzione di immunoglobuline.

Pertanto è comprensibile come una carenza di vitamina D potrebbe essere associata ad una incapacità di spegnere lo stato infiammatorio, a seguito di un acuto insulto inalatorio, con over-espressione di prostaglandine, leucotrieni, macrofagi e cellule T. Il determinismo della vitamina D sull'insorgenza dell'asma allergico sembrerebbe realizzarsi anche in epoca pre-natale. È ben noto che la ridotta assunzione materna di vitamina D durante la gravidanza è associata ad una aumentata probabilità di asma ed eczema nel nascituro. Altri studi hanno però dimostrato che alti livelli di vitamina D, durante la gestazione, hanno aumentato il rischio, nel nascituro, di sviluppare eczema ed asma. Tali dati contrastanti suggeriscono, in realtà, come il periodo di supplementazione di vitamina D sembri influenzare la suscettibilità alle patologie atopiche. Tale dato sembra riguardare per lo più soggetti di sesso femminile. Ciò trova giustificazione nel fatto che esista una sinergia funzionale tra 1,25-idrossivitamina D3 e 17b-estradiolo. Quest'ultimo, in seguito al legame recettoriale, induce una up-regulation del recettore della vitamina D, inattiva il catabolismo (CYP24A1 mediatore), ed aumenta i livelli sierici di vitamin-D3 binding protein. Inoltre i soggetti di sesso femminile presen-

tano una maggiore percentuale di grasso corporeo rispetto agli uomini, il che favorisce l'accumulo di vitamina D, essendo quest'ultima di natura liposolubile. In ambito pediatrico è stata descritta un'associazione fra i livelli sierici di Vitamina D ed i marker di severità della patologia asmatica, e un'associazione fra i livelli di Vitamina D e la capacità vitale forzata in pazienti con asma intermittente. Inoltre, pazienti pediatrici con asma da sforzo avevano anche livelli di vitamina più bassi rispetto ai soggetti negativi al test da sforzo. Sono sempre più numerosi gli studi che evidenziano come trattamenti con la Vitamina D migliorino il decorso di patologie determinate da uno squilibrio nella risposta immunitaria ed un suo possibile utilizzo è stato ipotizzato anche per il trattamento dell'asma. Diversi studi mostrano come la somministrazione della vitamina sia in grado in modelli murini di prevenire lo sviluppo di asma e ridurre la progressione. Inoltre, è stato dimostrato come in pazienti con asma corticor resistente, la vitamina D sia in grado di ripristinare la sensibilità alla terapia stimolando la produzione di IL-10. Infine, dalla letteratura emerge l'effetto benefico della somministrazione della vitamina D quale adiuvante nell'immunoterapia, in animali da laboratorio, e nella terapia corticosteroidica in trial clinici su pazienti adulti affetti da asma. In conclusione, occorrono ulteriori studi pediatrici al fine di valutare la possibilità di utilizzo della Vitamina D nel trattamento dell'asma e delle malattie allergiche.

In ambito pediatrico è stata descritta un'associazione fra i livelli sierici di Vitamina D e i marker di severità della patologia asmatica, e un'associazione fra i livelli di Vitamina D e la capacità vitale forzata in pazienti con asma intermittente.

Bibliografia di riferimento

- Algert CS, Bowen JR, Lain SL, et al. *Pregnancy exposures and risk of childhood asthma admission in a population birth cohort* *pediatric*. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:836-42.
- Arshi S, Ghalehbaghi B, Kamrava SK, et al. *Vitamin D serum levels in allergic rhinitis: any difference from normal population?* *Asia Pac Allergy* 2012;2:45-8.
- Bener A, Ehlayel MS, Tulic MK, et al. *Vitamin D deficiency as a strong predictor of asthma in children*. *Int Arch Allergy Immunol* 2012;157:168-75.
- Bozzetto S, Carraro S, Giordano G, et al. *Asthma, allergy and respiratory infections: the vitamin D hypothesis*. *Allergy* 2012;67:10-7.
- Brehm JM, Celedón JC, Soto-Quiros ME, et al. *Serum vitamin D levels and markers of severity of childhood asthma in Costa Rica*. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:765-71.
- Chinellato I, Piazza M, Sandri M, et al. *Vitamin D serum levels and markers of asthma control in Italian children*. *J Pediatr* 2011;158:437-41.
- Chinellato I, Piazza M, Sandri M, et al. *Serum vitamin D levels and exercise-induced bronchoconstriction in children with asthma*. *Eur Respir J* 2011;37:1366-70.
- Gorman S, Tan DH, Lambert MJ, et al. *Vitamin D3 deficiency enhances allergen-induced lymphocyte responses in a mouse model of allergic airway disease*. *Pediatr Allergy Immunol* 2012;23:83-7.
- Herr C, Greulich T, Kocuzulla RA, et al. *The role of vitamin D in pulmonary disease: COPD, asthma, infection, and cancer*. *Respir Res* 2011;12:31.
- Raby BA, Lazarus R, Silverman EK, et al. *Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with childhood and adult asthma*. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:1057-65.
- Robinson CL, Baumann LM, Gilman RH, et al. *The Peru Urban versus Rural Asthma (PURA) Study: methods and baseline quality control data from a cross-sectional investigation into the prevalence, severity, genetics, immunology and environmental factors affecting asthma in adolescence in Peru*. *BMJ Open* 2012;2:e000421.
- Rothers J, Wright AL, Stern DA, et al. *Cord blood 25-hydroxyvitamin D levels are associated with aeroallergen sensitization in children from Tucson, Arizona*. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:1093-9.
- Searing DA, Leung DY. *Vitamin D in atopic dermatitis, asthma and allergic diseases*. *Immunol Allergy Clin North Am* 2010;30:397-409.
- Varney VA, Evans J, Bansal AS. *Successful treatment of reactive airways dysfunction syndrome by high-dose vitamin D*. *J Asthma Allergy* 2011;4:87-91.