



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
DIPARTIMENTO DI SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

Corso di Laurea Triennale in
Scienze Biologiche

VITAMINA D E MICROBIOTA INTESTINALE: INTERAZIONI BIOLOGICHE E MECCANISMI DI
REGOLAZIONE

VITAMIN D AND THE GUT MICROBIOTA: BIOLOGICAL INTERACTIONS AND REGULATORY
MECHANISMS

Tesi di Laurea di:
di:
Elia Giovanna Braccia

Docente Referente
Chiar.mo Prof.ssa
Sonia Silvestri

Sessione Estiva Luglio 2026

Anno Accademico: 2025 / 2026

OBIETTIVO DELLA TESI

Review

Exploring the Role of Vitamin D and the Vitamin D Receptor in the Composition of the Gut Microbiota

Ioanna Aggeletopoulou^{1,2}, Efthymios P. Tsounis¹, Athanasia Mouzaki², Christos Triantos^{1,*}

¹Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, University Hospital of Patras, 26504 Patras, Greece

²Laboratory of Immunohematology, Department of Internal Medicine, Medical School, University of Patras, 26504 Patras, Greece

*Correspondence: chtriantos@hotmail.com (Christos Triantos)

Academic Editor: Emanuele Rinninella

Submitted: 8 March 2023 Revised: 28 April 2023 Accepted: 24 May 2023 Published: 14 June 2023

- Analizzare le interazioni tra vitamina D e microbiota intestinale, con particolare attenzione ai meccanismi biologici coinvolti e al ruolo del sistema vitamina D–VDR nella regolazione dell’omeostasi intestinale e immunitaria. In particolare:
- influenza della vitamina D sulla composizione del microbiota intestinale;
- ruolo del recettore della vitamina D (VDR) nei processi biologici e immunitari;
- mantenimento dell’integrità della barriera intestinale e dell’omeostasi immunitaria;
- natura bidirezionale dell’interazione tra vitamina D e microbiota intestinale.

MICROBIOTA INTESTINALE

Definizione:

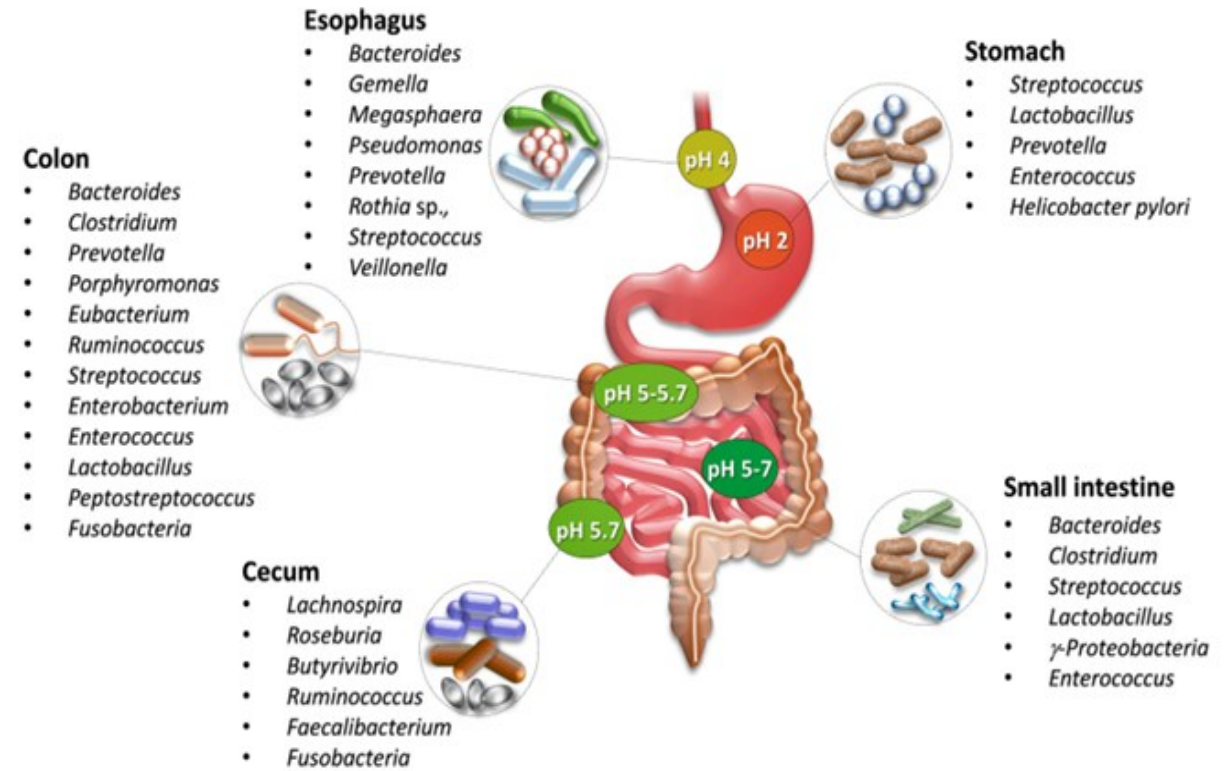
Comunità complessa e dinamica di microrganismi che colonizza il tratto gastrointestinale umano, comprendente batteri, virus e archea.

Relazione di simbiosi con l'organismo ospite.

Composizione:

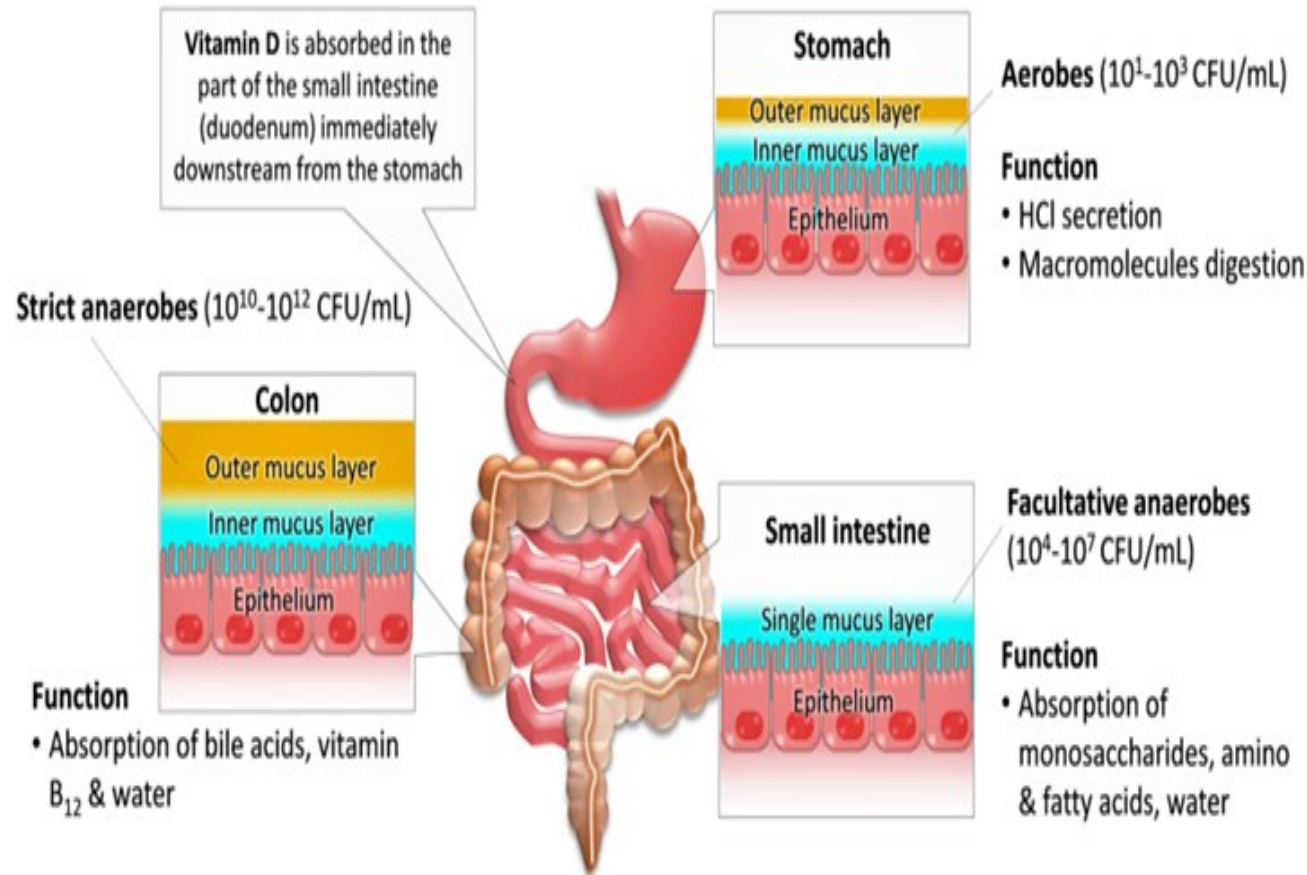
- *Firmicutes*
- *Bacteroidetes*
- *Actinobacteria*
- *Proteobacteria*

Si riscontra una prevalenza di anaerobi.



Fonte: Akimbekov, N. S., Digel, I., Sherelkhan, D. K., Lutfur, A. B., & Razzaque, M. S. (2020). *Vitamin D and the Host-Gut Microbiome: A Brief Overview*.

DISTRIBUZIONE E FUNZIONI METABOLICHE



Funzioni metaboliche:

- Degradazione polisaccaridi complessi e fibre alimentari
- Produzione SCFA (short-chain fatty acids) come: acetato, proprionato, butirrato
- Sintesi vitamine (B e K)
- Produzione metaboliti bioattivi

Funzione protettiva:

- Inibizione dei patogeni grazie alla competizione per nutrienti e adesione

Fonte: Akimbekov, N. S., Digel, I., Sherelkhan, D. K., Lutfor, A. B., & Razzaque, M. S. (2020). *Vitamin D and the Host-Gut Microbiome: A Brief Overview*.

RUOLO IMMUNITARIO E BARRIERA INTESTINALE

Ruolo immunitario:

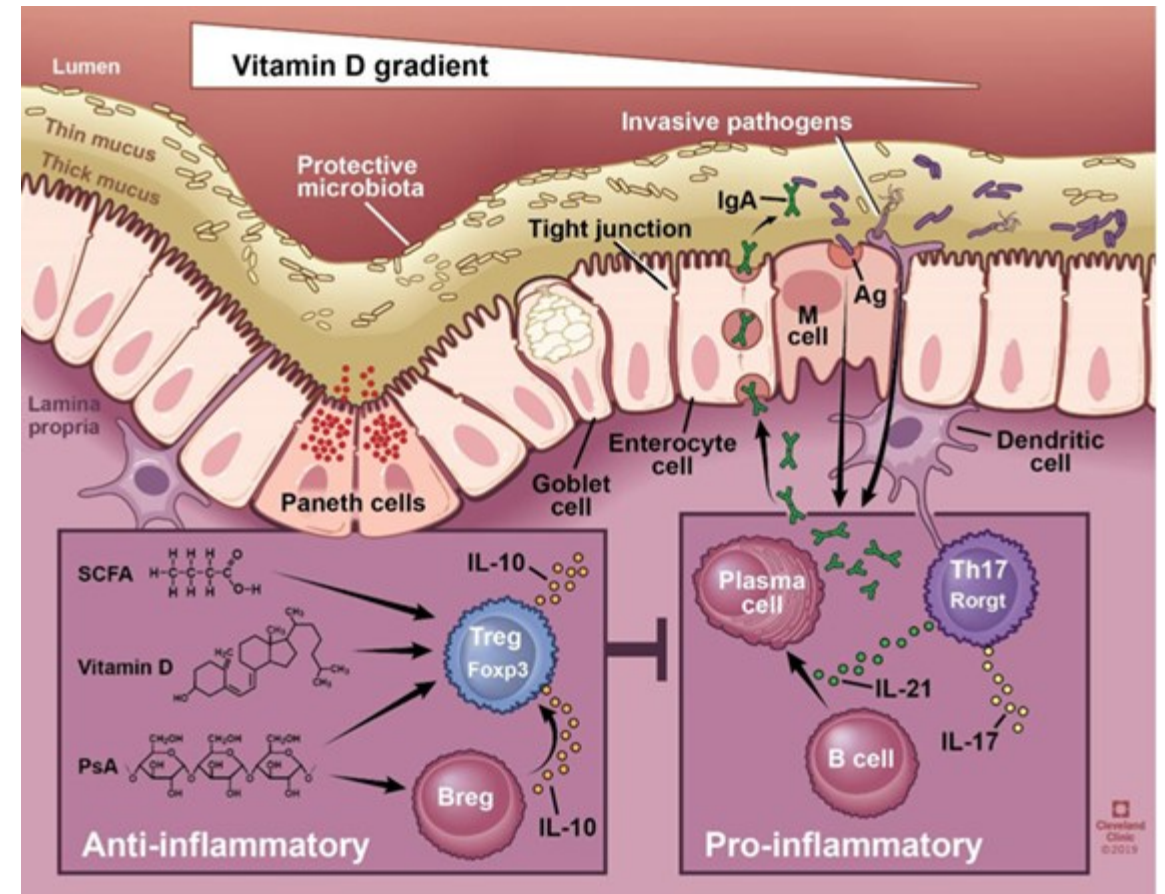
- Interazione con GALT (Gut Associated Lymphoid Tissue)
- Maturazione sistema immunitario mucosale
- Immunoglobuline A (sIgA): difesa mucosale

Barriera Intestinale:

- Strato di muco
- Epitelio intestinale
- Tight junctions
- Cellule di Paneth, M e caliciformi

Funzione:

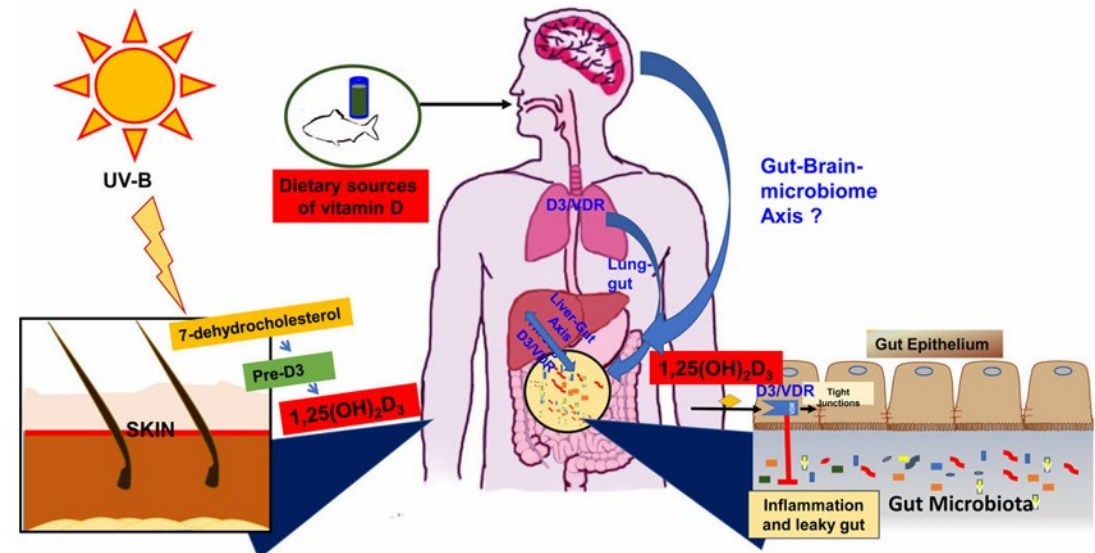
- Protezione fisica e immunologica
- Controllo permeabilità intestinale
- Mantenimento equilibrio microbiota-ospite



Fonte: Yamamoto, E. A., & Jorgensen, T. N. (2020). *Relationships Between Vitamin D, Gut Microbiome, and Systemic Autoimmunity*

SINTESI E METABOLISMO DELLA VITAMINA D

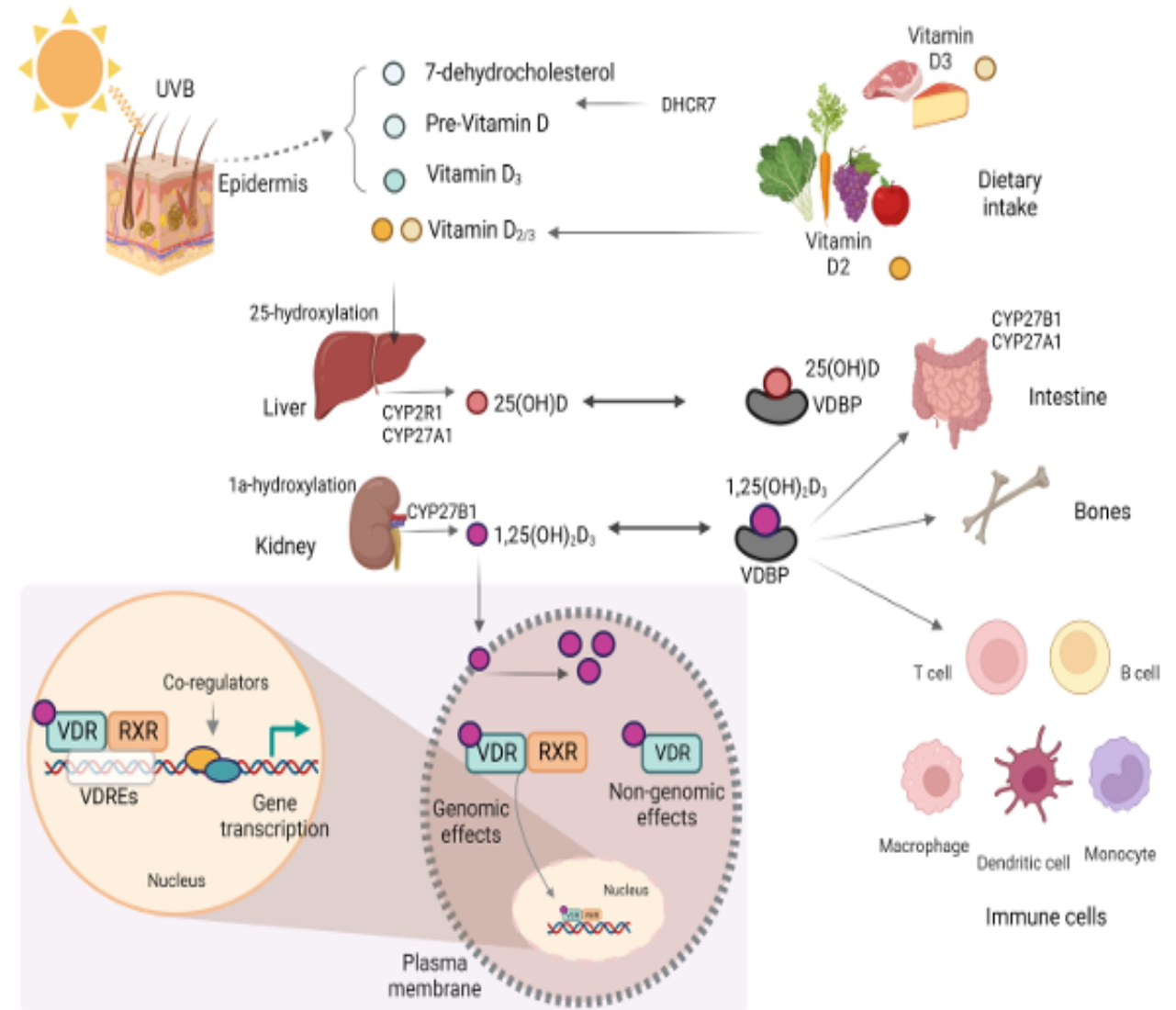
- Vitamina liposolubile presente in due forme: D2 (ergocalciferolo) e D3 (colecalciferolo)
- Dopo sintesi o assorbimento, la vitamina D viene trasportata nel circolo legata alla Vitamin D Binding Protein (VDBP)
- Il metabolismo avviene in due fasi principali:
- Fegato → conversione in 25-idrossivitamina D [$25(\text{OH})\text{D}$]
- Rene → conversione in 1,25-diidrossivitamina D [$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, calcitriolo]
- La sintesi del calcitriolo è regolata da fattori endocrini quali PTH, calcio, fosfato e FGF23
- Oltre al ruolo nel metabolismo calcio-fosforo e nella salute ossea, la vitamina D esercita anche effetti immunomodulatori e regolatori della proliferazione cellulare



Fonte: Sun, J. (2018). *Dietary Vitamin D, Vitamin D Receptor, and Microbiome*.

RECETTORE VDR: STRUTTURA E FUNZIONE

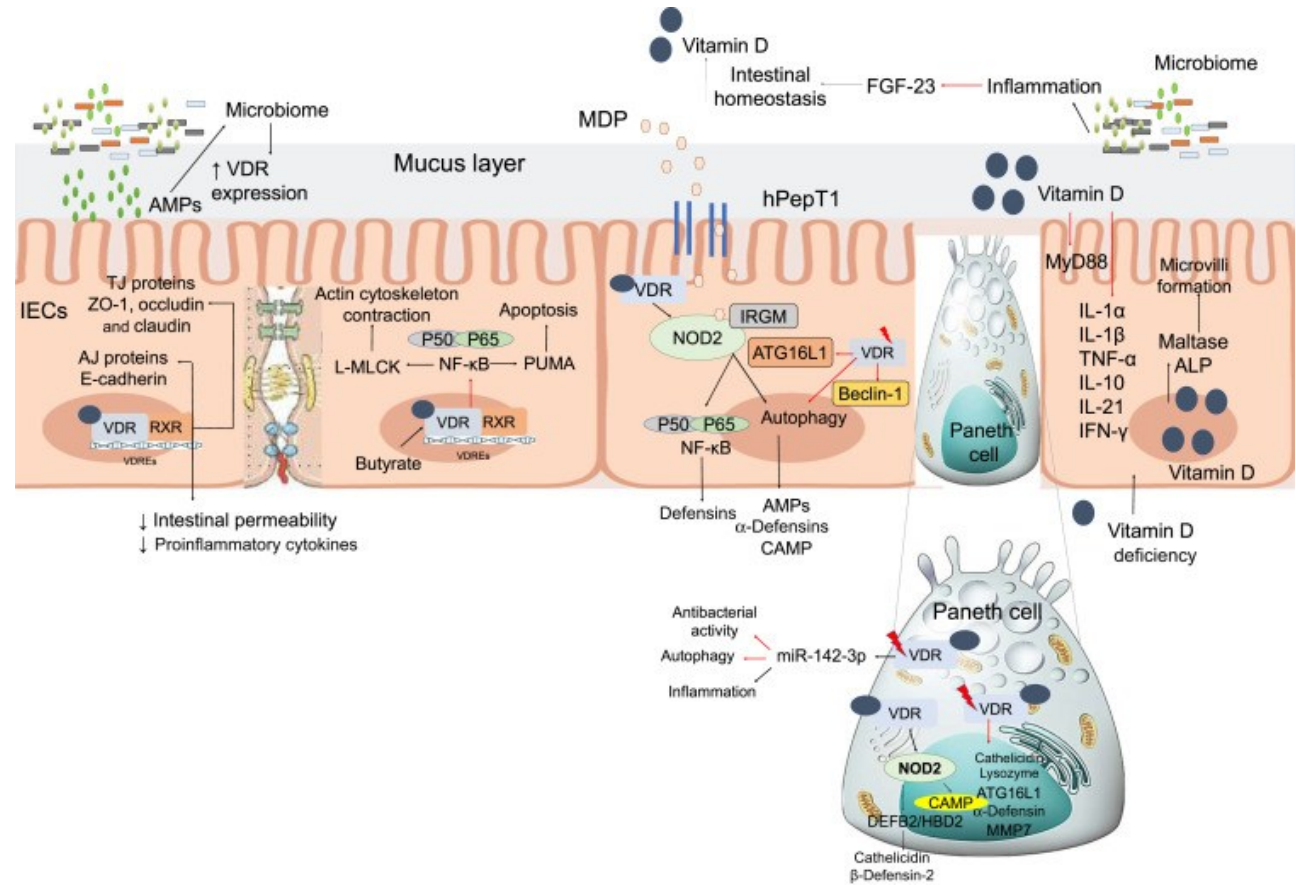
- Il VDR (Vitamin D Receptor) è un recettore nucleare appartenente alla superfamiglia dei recettori ormonali
- La sua attivazione avviene tramite il legame con la forma attiva della vitamina D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$)
- Una volta attivato, il VDR forma un eterodimero con il recettore dell'acido retinoico (RXR)
- Il complesso VDR-RXR si lega a specifiche sequenze del DNA dette Vitamin D Response Elements (VDREs), modulando la trascrizione genica
- Il VDR è espresso in numerosi tessuti, tra cui: intestino, fegato, tessuto adiposo e cellule del sistema immunitario
- Alterazioni dell'espressione o polimorfismi del VDR sono associati a condizioni infiammatorie e alterazioni dell'equilibrio metabolico



Fonte: Aggeletopoulou, I., Tsounis, E. P., Mouzaki, A., & Triantos, C. (2023). *Exploring the Role of Vitamin D and the Vitamin D Receptor in the Composition of the Gut Microbiota*.

VDR NELL'INTESTINO E BARRIERA EPITELIALE

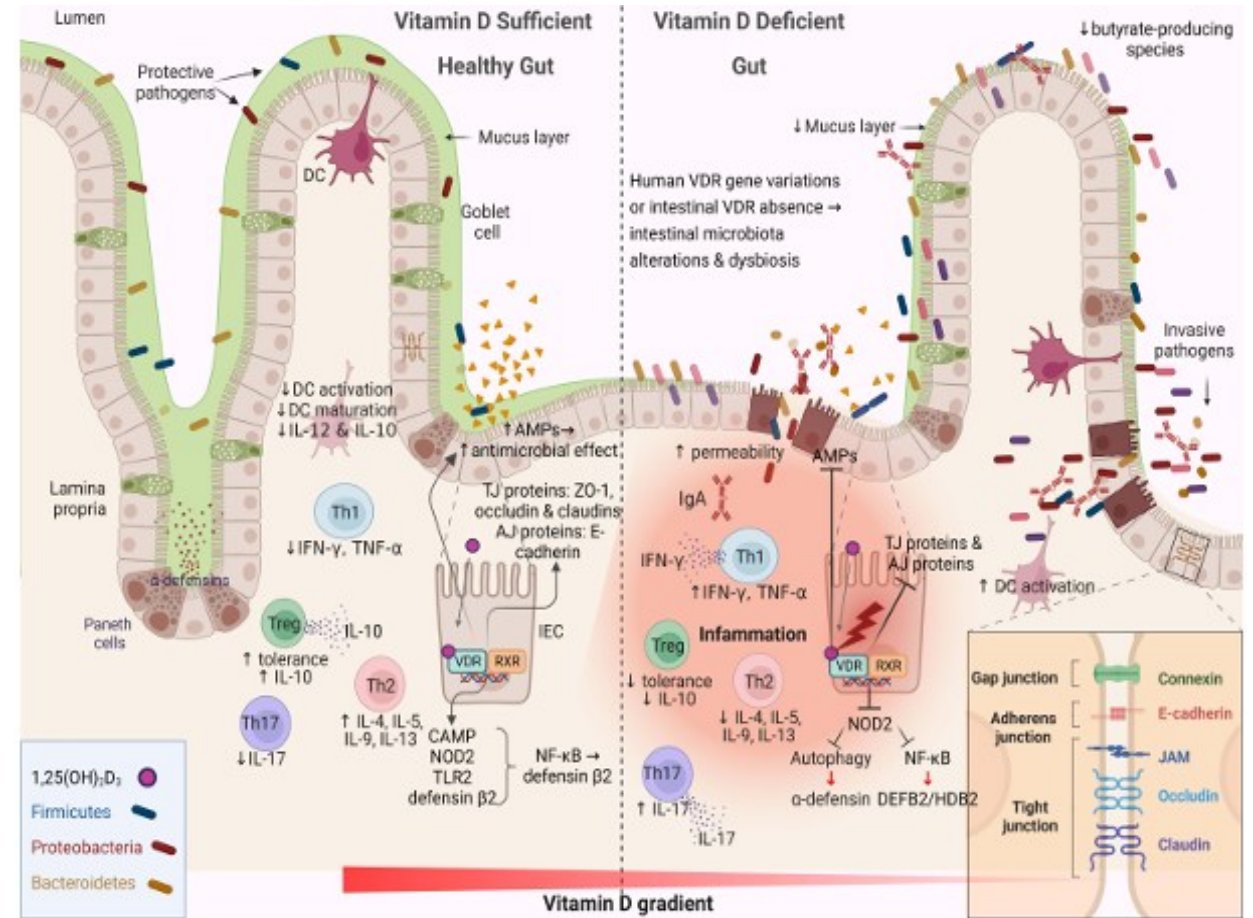
- Il VDR è altamente espresso nelle cellule epiteliali intestinali, in particolare nelle cripte intestinali
- Regola la funzione della barriera intestinale attraverso il controllo delle giunzioni cellulari (tight junctions)
- Influenza l'espressione di proteine quali: occludina, claudine e proteine ZO (zonula occludens)
- Il mantenimento delle tight junctions è fondamentale per il controllo della permeabilità intestinale
- Il sistema vitamina D-VDR contribuisce indirettamente anche alla modulazione del microbiota intestinale



Fonte: Aggeletopoulou, I., Marangos, M., Assimakopoulos, S. F., Mouzaki, A., Thomopoulos, K., & Triantos, C. (2023). Vitamin D and Microbiome: Molecular Interaction in Inflammatory Bowel Disease Pathogenesis.

EFFETTI IMMUNOMODULATORI

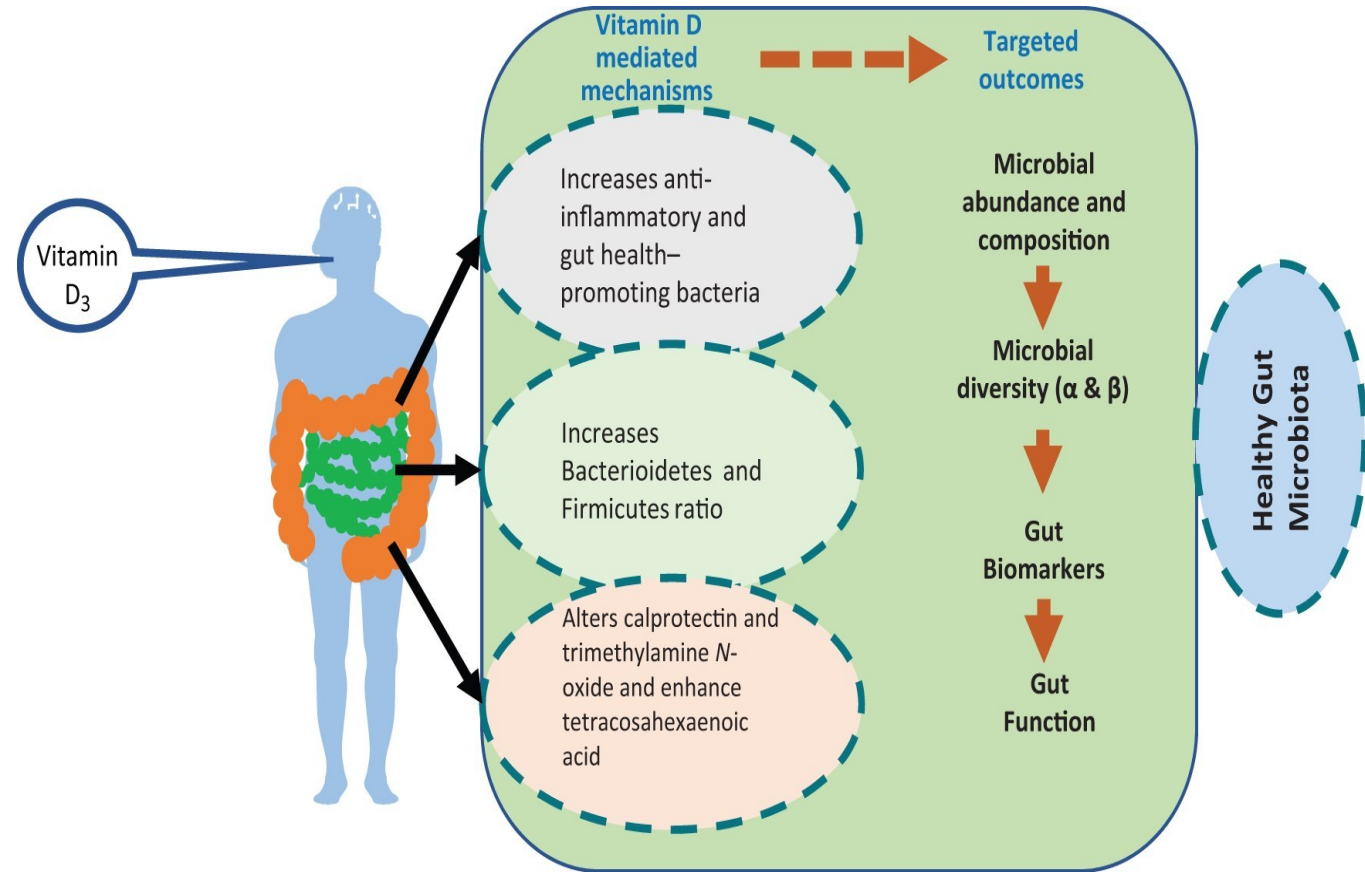
- Il VDR è espresso in linfociti T e B, macrofagi e cellule dendritiche
- Il sistema vitamina D–VDR modula l'immunità innata e adattativa
- Favorisce il mantenimento dell'omeostasi immunitaria intestinale
- Promuove cellule T regolatorie (Treg) e bilancia risposte Th1/Th17
- Stimola la produzione di peptidi antimicrobici:
- Catelicidina (LL-37)
- β -defensine
- Contribuisce al controllo della crescita microbica e alla difesa mucosale
- Limita l'eccessiva attivazione infiammatoria e promuove la tolleranza immunologica



Fonte: Aggeletopoulou, I., Tsounis, E. P., Mouzaki, A., & Triantos, C. (2023). *Exploring the Role of Vitamin D and the Vitamin D Receptor in the Composition of the Gut Microbiota*.

INTERAZIONE VITAMINA D-MICROBIOTA

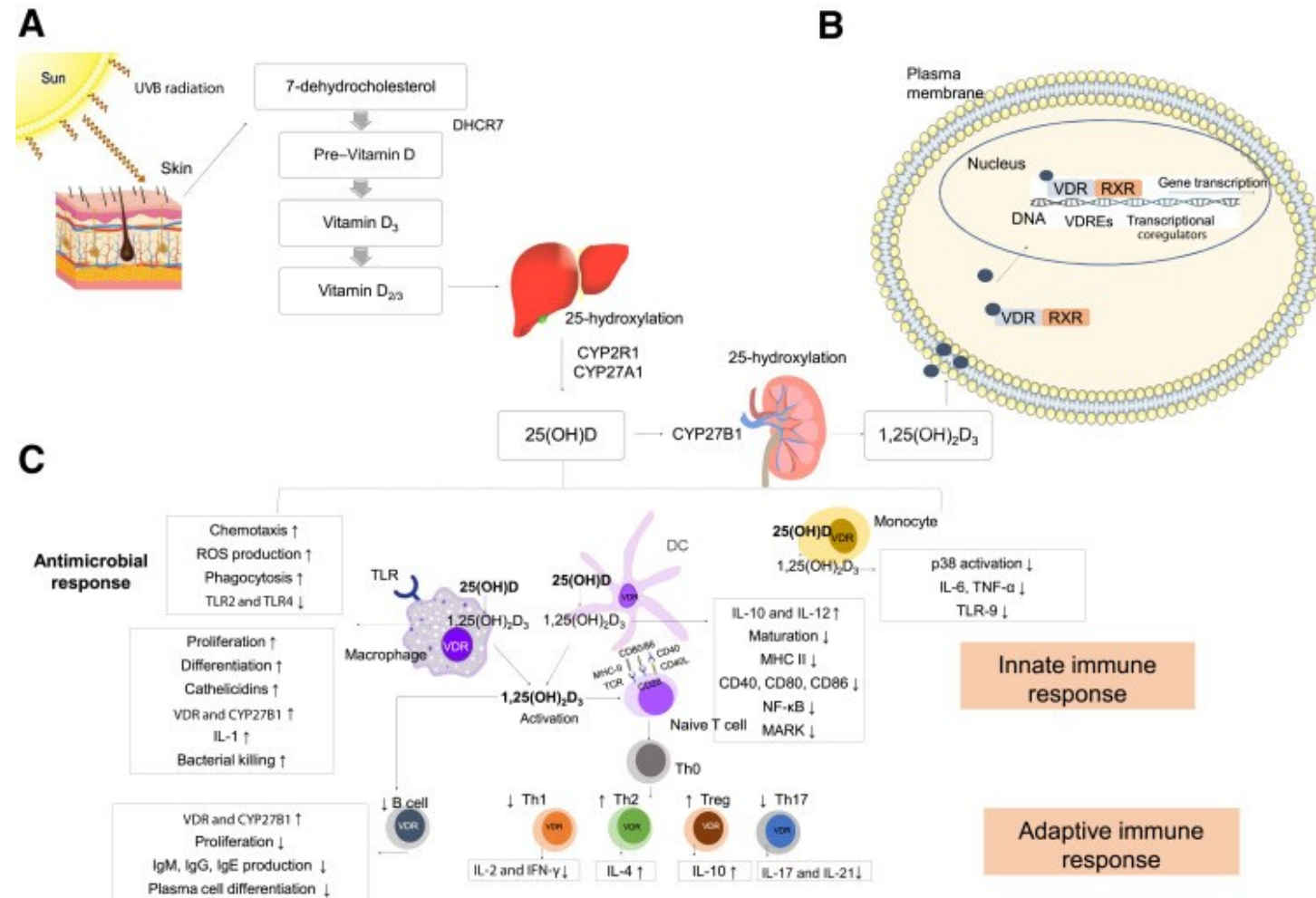
- Il sistema vitamina D–VDR e il microbiota intestinale interagiscono in modo bidirezionale
- Microbiota ↔ modulazione del metabolismo della vitamina D
- L'asse vitamina D–microbiota è fondamentale per l'omeostasi intestinale, ma i meccanismi di funzionamento non sono ancora del tutto definiti
- Si presenta una disbiosi in caso di alterazione del sistema VDR



Fonte: Nutr Rev. (2026). *Vitamin D and the gut microbiota: mechanisms and health outcomes.*

BARRIERA INTESTINALE E RISPOSTA ANTIMICROBICA

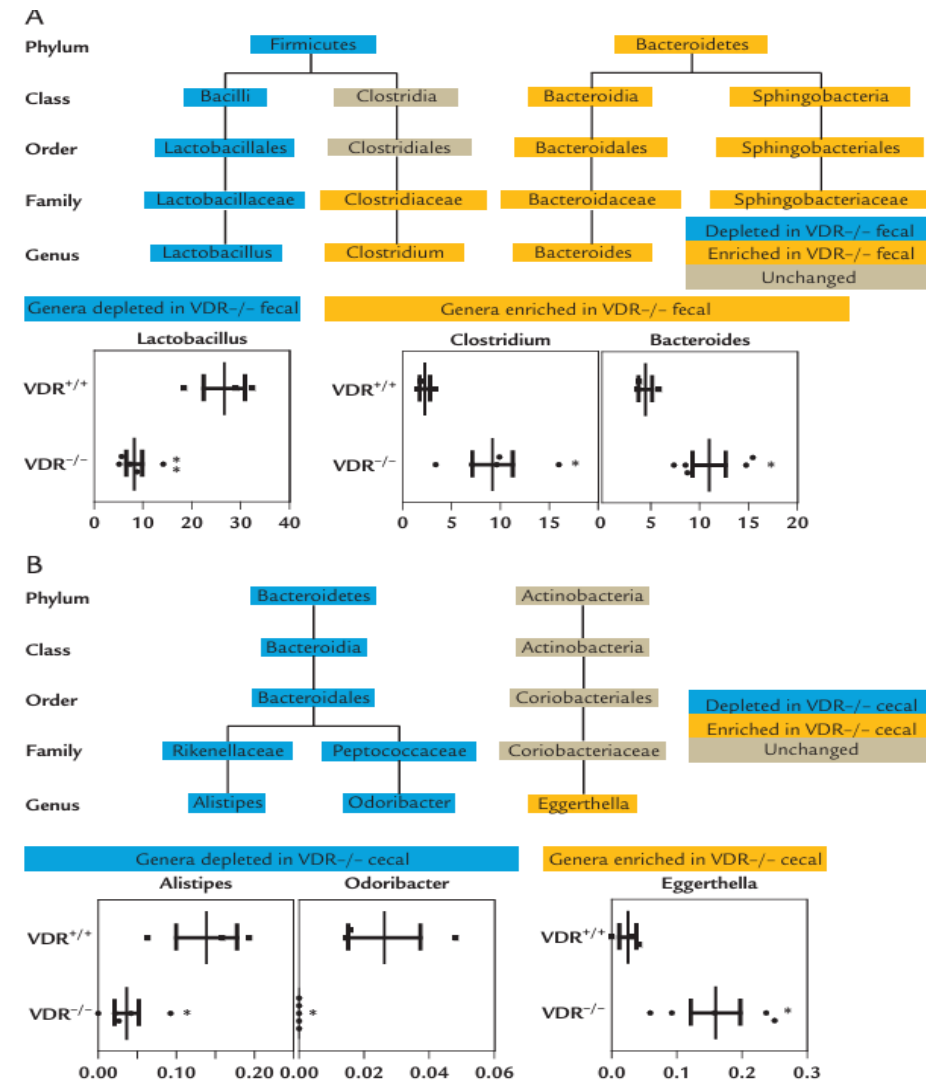
- Il sistema vitamina D–VDR contribuisce all'integrità della barriera intestinale
- Riduce la permeabilità intestinale e la traslocazione batterica
- Attiva il pathway TLR2/1 con il conseguente aumento della produzione locale di $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$
- Potenzia la risposta antimicrobica mucosa



Fonte: Aggeletopoulou, I., Marangos, M., Assimakopoulos, S. F., Mouzaki, A., Thomopoulos, K., & Triantos, C. (2023). Vitamin D and Microbiome: Molecular Interaction in Inflammatory Bowel Disease Pathogenesis.

EVIDENZE SPERIMENTALI: MODELLI ANIMALI

- Nei modelli animali, la carenza di vitamina D o la delezione del recettore VDR è associata a disbiosi intestinale
- Sono stati osservati aumenti relativi di *Bacteroidetes* e *Proteobacteria*
- Si sono evidenziate alterazioni della funzione della barriera epiteliale e aumento della permeabilità intestinale
- Nei modelli CYP27B1 knockout si osservano riduzione della vitamina D attiva e maggiore traslocazione batterica
- Studi genetici mostrano che varianti del gene VDR influenzano la composizione del microbiota (es. *Parabacteroides*)
- La supplementazione di vitamina D in modelli patologici (es. diabete di tipo 2) migliora:
 - composizione del microbiota
 - integrità della barriera intestinale
 - marker infiammatori (LPS, TNF- α)
 - espressione di tight junctions (ZO-1, occludina)



Fonte: Jin, D., Wu, S., Zhang, Y.-G., Lu, R., Xia, Y., Dong, H., & Sun, J. (2015). Lack of Vitamin D Receptor Causes Dysbiosis and Changes the Functions of the Murine Intestinal Microbiome.

EVIDENZE NELL'UOMO E TRIAL DI SUPPLEMENTAZIONE

- Studi osservazionali mostrano associazioni tra livelli di vitamina D e composizione del microbiota intestinale
- Variazioni osservate in generi batterici: *Prevotella*, *Bacteroides*, *Akkermansia*, *Bifidobacterium*, *Veillonella* e *Haemophilus*.
- Elevata eterogeneità nei risultati tra gli studi
- In età pediatrica e neonatale, lo stato vitaminico materno è associato alla colonizzazione intestinale precoce (*Bifidobacterium* e *Clostridiales*)

Il Trial di supplementazione mostra:

- modificazioni selettive del microbiota (non della diversità globale)
- variazioni di *Ruminococcus*, *Blautia*, *Lachnospiraceae* ed *Enterobacteriaceae*
- effetti dipendenti da dose, durata e stato iniziale

Study [ref.]	Patients included (n)	Study design	Intervention/Parameter	Study duration	Outcomes	
					Microbial alterations	Other
Wu <i>et al.</i> , 2012 [49]	98	Cross-sectional study	Vitamin D dietary intake	NR	Long-term vitamin D intake → - Increase in <i>Bacteroides</i> - Decrease in <i>Prevotella</i>	NR
Wang <i>et al.</i> , 2020 [10]	1812	Genome-wide association cross-sectional	Genetic variants	NR	<i>VDR</i> gene and <i>POMC</i> gene were associated with β diversity Taxa significantly associated with VDR → - <i>Parabacteroides</i> - Unclassified <i>Enterococcaceae</i> - Unclassified <i>Ruminococcaceae</i> - <i>Bacteroides</i>	NR
Tabatabaeizadeh <i>et al.</i> , 2016 [50]	50	Intervention study	Pre- vs. post-supplementation with 9 doses of 50,000 IU cholecalciferol pearls (1 dose/week)	9 weeks	Post-supplementation → - Increase in <i>Bifidobacterium</i> , Firmicutes - Decrease in <i>Lactobacillus</i> , Bacteroidetes	NR
Bashir <i>et al.</i> , 2016 [51]	16	Interventional, open-label, pilot study	Pre- vs. post- supplementation → Weeks 1–4: Weekly vitamin D ₃ dose of 980 IU/kg body weight Weeks 5–8: Weekly vitamin D ₃ dose of 490 IU/kg body weight	8 weeks	Post-supplementation → - Increase in Bacteroidetes (gastric antrum & duodenum) - Decrease in Proteobacteria (gastric antrum & gastric corpus) and <i>Gammaproteobacteria</i> (upper GI tract)	Post-supplementation → - Increase in phylotype richness in the gastric antrum - Trend toward an increase in phylotype richness in the duodenum - Significant change in microbial composition in the upper GI tract
Luthold <i>et al.</i> , 2017 [52]	150	Cross-sectional study	Vitamin D dietary intake (highest tertile vs. 1st & 2nd tertile combined) Serum 25(OH)D (highest tertile vs. 1st & 2nd tertile combined)	NR	Highest vitamin D intake tertile → - <i>Prevotella</i> is more abundant - <i>Haemophilus</i> & <i>Veillonella</i> are less abundant Highest serum 25(OH)D → - <i>Megasphaera</i> is more abundant - <i>Haemophilus</i> & <i>Veillonella</i> are less abundant	- Inverse correlation lipopolysaccharides with 25(OH)D - Inverse correlation of CRP & E-selectin with 25(OH)D
Seura <i>et al.</i> , 2017 [53]	28	Cross-sectional study	Vitamin D dietary intake	3 days	No association with <i>Bacteroides</i> , <i>Bifidobacterium</i> , and <i>Lactobacillales</i>	NR

Fonte: Aggeletopoulou, I., Tsounis, E. P., Mouzaki, A., & Triantos, C. (2023). *Exploring the Role of Vitamin D and the Vitamin D Receptor in the Composition of the Gut Microbiota*.

CONCLUSIONE

Le evidenze disponibili suggeriscono un **ruolo potenziale della vitamina D nella modulazione del microbiota intestinale**, sebbene siano ancora necessari ulteriori approfondimenti per definirne il significato biologico e clinico.

Rimangono aperti aspetti fondamentali, tra cui la **direzionalità causale** dell'interazione, **il dosaggio ottimale** della supplementazione e la **variabilità della risposta individuale**.

Studi sperimentali e clinici ben standardizzati saranno fondamentali per chiarire i meccanismi coinvolti e definire il reale impatto dell'asse **vitamina D-VDR-microbiota** nelle future strategie preventive e terapeutiche.

BIBLIOGRAFIA

Review

Exploring the Role of Vitamin D and the Vitamin D Receptor in the Composition of the Gut Microbiota

Ioanna Aggeletopoulou^{1,2}, Efthymios P. Tsounis¹, Athanasia Mouzaki², Christos Triantos^{1,*}

¹Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, University Hospital of Patras, 26504 Patras, Greece

²Laboratory of Immunohematology, Department of Internal Medicine, Medical School, University of Patras, 26504 Patras, Greece

*Correspondence: chtriantos@hotmail.com (Christos Triantos)

Academic Editor: Emanuele Rinninella

Submitted: 8 March 2023 Revised: 28 April 2023 Accepted: 24 May 2023 Published: 14 June 2023

Vitamin D and the Host-Gut Microbiome: A Brief Overview

Nuraly S. Akimbekov¹, Ilya Digel², Dinara K. Sherelkhan¹, Afzalunnessa B. Lutfor³ and Mohammed S. Razzaque⁴

¹Department of Biotechnology, al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Kazakhstan, ²Institute for Bioengineering FH Aachen University of Applied Sciences, Jülich, Germany, ³Department of Microbiology, Ad-Din Women's Medical College, Dhaka, Bangladesh and ⁴Department of Pathology, Lake Erie College of Osteopathic Medicine, Erie, PA, USA

Received March 24, 2020; accepted April 24, 2020; published online June 16, 2020

Relationships Between Vitamin D, Gut Microbiome, and Systemic Autoimmunity

Erin A. Yamamoto^{1*} and Trine N. Jørgensen^{2*}

¹Cleveland Clinic Lerner College of Medicine of Case Western Reserve University, Cleveland, OH, United States,

²Department of Inflammation and Immunity, Lerner Research Institute, Cleveland Clinic, Cleveland, OH, United States

Dietary Vitamin D, Vitamin D Receptor, and Microbiome

Jun Sun

Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Medicine, University of Illinois at Chicago, 840 S Wood Street, Room 704 CSB, Chicago, IL, 60612

Vitamin D and The Gut Microbiota: a Narrative Literature Review

Hadith Tangestani ,¹ Hossein Khosravi Boroujeni ,² Kurosh Djafarian ,³ Hadi Emamat ,⁴ Sakineh Shab-Bidar ⁵

Review

The Association between Vitamin D and Gut Microbiota: A Systematic Review of Human Studies

Federica Bellerba^{1,†}, Valeria Muzio^{2,†}, Patrizia Gnagnarella^{2,*}, Federica Facciotti^{1}, Susanna Chiocca^{1}, Paolo Bossi^{3}, Diego Cortinovis^{4}, Ferdinando Chiaradonna^{5}, Davide Serrano^{6}, Sara Raimondi¹, Barbara Zerbato⁵, Roberta Palorini⁵, Stefania Canova⁴, Aurora Gaeta¹ and Sara Gandini^{1}

RIASSUNTO ESTESO

Il presente elaborato analizza l'interazione tra il microbiota intestinale e la vitamina D, due elementi fondamentali nella regolazione dell'omeostasi dell'ospite. Il microbiota intestinale è una comunità complessa di microrganismi che svolge funzioni essenziali di tipo metabolico, immunitario e strutturale, contribuendo alla digestione dei nutrienti, alla produzione di metaboliti bioattivi, come gli acidi grassi a catena corta, nonché al mantenimento dell'integrità della barriera intestinale. In condizioni fisiologiche, esso instaura un rapporto di simbiosi con l'ospite, mentre alterazioni della sua composizione, definite disbiosi, sono associate a condizioni infiammatorie e patologiche. Parallelamente, la vitamina D rappresenta una molecola liposolubile con funzioni pleiotropiche che vanno oltre il metabolismo calcio-fosforo. La sua forma attiva, 1,25-diidrossivitamina D, esercita i propri effetti biologici attraverso il recettore VDR, un fattore di trascrizione appartenente alla superfamiglia dei recettori nucleari. Il sistema vitamina D-VDR è coinvolto nella regolazione dell'espressione genica e partecipa a processi fondamentali quali il mantenimento della barriera epiteliale intestinale e la modulazione della risposta immunitaria. Numerose evidenze sperimentali suggeriscono che la vitamina D influenzi la composizione del microbiota intestinale, mentre il microbiota stesso può modulare il metabolismo della vitamina D, configurando una relazione bidirezionale. In particolare, alterazioni del segnale VDR sono state associate a disbiosi intestinale, modificazioni della permeabilità epiteliale e variazioni nella produzione di peptidi antimicrobici quali catelicidina e defensine. A livello immunologico, la vitamina D contribuisce al mantenimento della tolleranza immunitaria attraverso la modulazione dell'attività delle cellule T, favorendo l'espansione delle cellule T regolatorie e riducendo le risposte pro-infiammatorie mediate da Th1 e Th17. Il microbiota, a sua volta, interagisce strettamente con il sistema immunitario mucosale attraverso il GALT, influenzando lo sviluppo e la maturazione delle risposte immunitarie. Studi sperimentali su modelli animali hanno dimostrato che la delezione del recettore VDR e la riduzione dei livelli di vitamina D determinano alterazioni significative della composizione microbica intestinale, con variazioni nei principali phyla batterici. Studi osservazionali nell'uomo hanno confermato associazioni tra stato vitaminico D e composizione del microbiota, sebbene i risultati siano eterogenei. I trial di supplementazione suggeriscono possibili effetti modulanti della vitamina D sul microbiota, ma evidenziano la necessità di ulteriori studi per chiarire la relazione causale. Nel complesso, l'insieme delle evidenze indica che il sistema vitamina D-VDR e il microbiota intestinale costituiscono un asse funzionale integrato, coinvolto nel mantenimento dell'omeostasi intestinale e immunitaria.