



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
DIPARTIMENTO SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE
Corso di laurea
Scienze Biologiche

Ruolo della vitamina D nel sistema nervoso centrale
Vitamin D role in central nervous system

Tesi di laurea di:
Agnese Roscioni

Docente Referente:
Chiar.ma Prof.ssa
Tiziana Bacchetti

Sessione Estiva, Luglio 2019
Anno Accademico 2018-2019

Vitamin D in Synaptic Plasticity, Cognitive Function, and Neuropsychiatric Illness

*Autori: - Phoebe E. Mayne
- Thomas H.J. Burne*

Argomenti trattati:

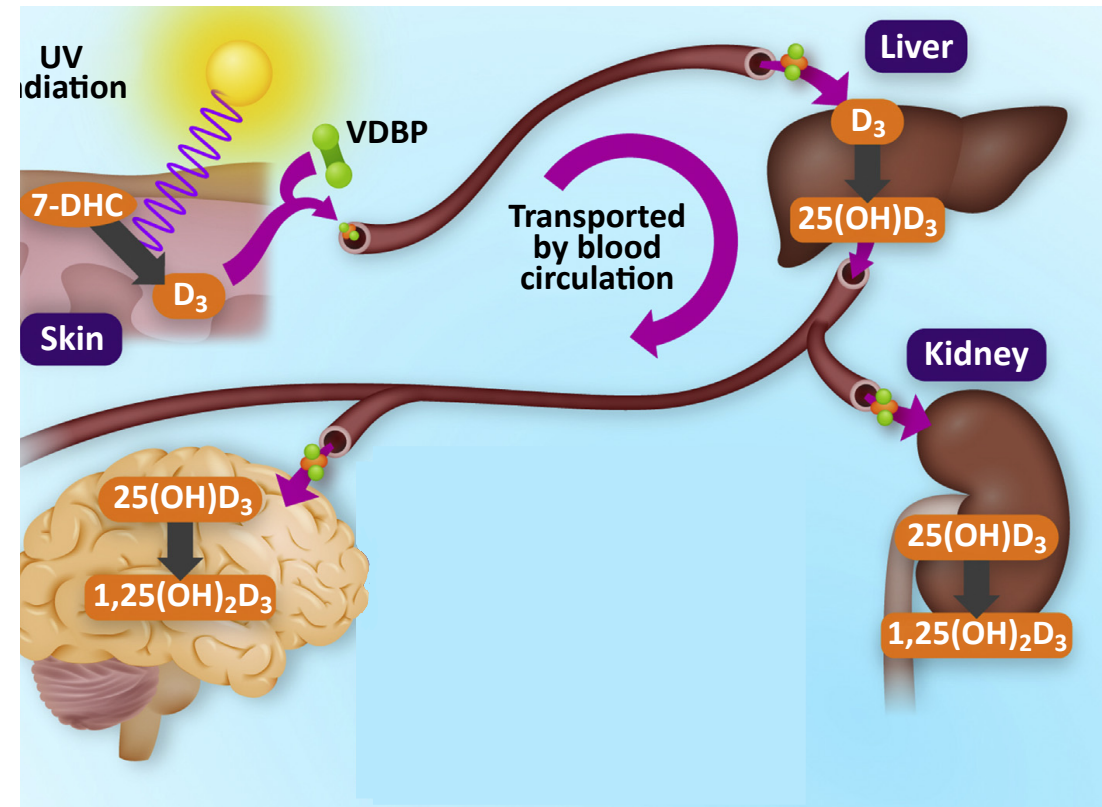
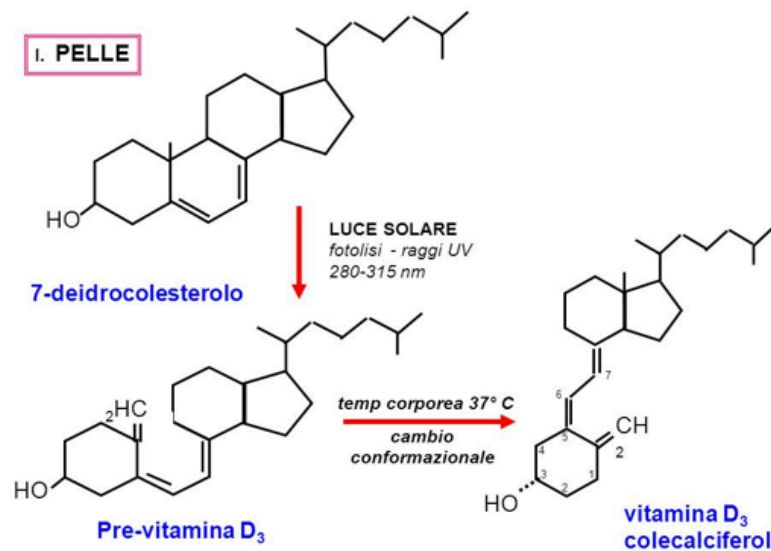
- introduzione sulla natura della vitamina D e sulle modalità di assorbimento;
- ruoli fisiologici della vitamina D nel corpo e in particolare nel SNC;
- effetti dati dalla carenza da vitamina D, ponendo l'attenzione sulle possibili conseguenze nel SNC e sul possibile collegamento con l'eziologia della schizofrenia;
- analisi sui ruoli di regolazione, genomici e non, svolti dalla vitamina D nella plasticità sinaptica, e come la sua carenza possa portare a disfunzioni cognitive;
- ipotesi finale su quale possa essere il meccanismo di azione della vitamina D, in relazione alla modificazione delle reti perineuronali (PNNs).

Fonte: Vitamin D in Synaptic Plasticity, Cognitive Function, and Neuropsychiatric Illness. Phoebe E. Mayne and Thomas H.J. Burne

La vitamina D

Colecalciferolo:

- Seicosteroide liposolubile
- Formula $25(\text{OH})\text{D}_3$



- 20% reso disponibile dagli alimenti
- 80% reso disponibile dal metabolismo proveniente dalla sintesi cutanea

Fonte: *Biochimica degli alimenti e della nutrizione*, Cozzani, Ivo. 2006

Aspetti nutrizionali

Si è stimato che per ogni 2,5 µg di vitamina D introdotta con la dieta si ha un aumento della concentrazione di 25(OH)D₃ sierica pari a circa 1 ng/mL.

Assunzione raccomandata per la popolazione:

- adulti e anziani (18-74 anni) 15 µg/die;
- anziani (>74 anni) 20 µg/die.

Gruppi alimentari	Contributo di vitamina D nella dieta italiana
Pesce e prodotti della pesca	26%
Carne e derivati	38%
Latte e derivati	7%
Uova	16%

Carenza:

concentrazioni sieriche 25(OH)D₃ < 12 ng/mL

Tossicità:

concentrazioni sieriche 25(OH)D₃ > 150 ng/mL

Ruoli della vitamina D...

... quelli più conosciuti...

- ❖ Regolazione del metabolismo del calcio e del fosforo e controllo delle loro concentrazioni ematiche.
- ❖ Mantenimento del corretto trofismo dell'apparato muscolare.
- ❖ Prevenzione primaria e secondaria delle malattie cardiovascolari.
- ❖ Potenziali effetti anticancerogeni.

... nuovi ruoli studiati...

- ❖ Differenziazione cellulare.
- ❖ Sintesi dei neurotrasmettitori.
- ❖ Produzione e rilascio delle neurotropine.
- ❖ Omeostasi del calcio intracellulare nel SNC.
- ❖ Prevenzione del danno ossidativo nel tessuto nervoso.
- ❖ Espressione dei geni e delle proteine coinvolte nella struttura neuronale, funzionale, psicologica e del metabolismo.

- Il gruppo di ricerca di Llewellyn riscontrò una correlazione tra carenza di vitamina D e **disturbi cognitivi** nella popolazione americana in età avanzata.
- A supporto dell'ipotesi di McGrath della correlazione tra carenza di vitamina D e **schizofrenia**, è stato effettuato uno studio su una serie di campioni di sangue presi da una biobanca neonatale danese, dai quali emerge che una bassa concentrazione di vitamina D nei neonati è associata ad un rischio **due volte maggiore** di sviluppare disturbi schizofrenici in età adulta.
- Valipour, con il suo gruppo di ricerca, dopo aver svolto una meta-analisi su 19 studi effettuati tra 1988 e il 2013, comprendenti 2804 partecipanti, affermò che più del **65%** dei soggetti affetti da schizofrenia presentavano carenza di vitamina D.

Casi epidemiologici

Fonti: Llewellyn, D.J. et al. (2011) Vitamin D and cognitive impairment in the elderly U.S. population
McGrath, J. et al. (2004) Vitamin D supplementation during the first year of life and risk of schizophrenia
Valipour, G. et al. (2014) Serum vitamin D levels in relation to schizophrenia

Regolazione operata dalla vitamina D nella plasticità sinaptica

Genomica

- Gene debrin: (isoforme A ed E) fondamentale nello sviluppo sinaptico.
- Gene neuromodulin: formazione della rete neuronale e degli assoni.
- Up-regulation dei geni synaptojanin 1 e synaptotagmin 2, la chinasi calcio-calmodulina dipendente II δ , e dei recettori per i principali neurotrasmettitori.
- Down-regulation nel nucleo nell'espressione dell'mRNA per le subunità dei VGCCs (Voltage Gate Calcium Channel).

Non genomica

- Modulazione dei livelli intracellulari di calcio, attraverso l'attivazione rapida delle proteine chinasi come CaMKII, KPA, PI3K, che hanno effetti nel rilascio dei neurotrasmettitori.

Fonte: Vitamin D in Synaptic Plasticity, Cognitive Function, and Neuropsychiatric Illness. Phoebe E. Mayne and Thomas H.J. Burne

Vitamina D e ossido nitrico (NO)

- La vitamina D influenza la produzione di NO, un neurotrasmettitore gassoso, e dell'enzima responsabile per la sua produzione, l'ossido nitrico sintasi neuronale.
- NO risulta essere collegato a processi di apprendimento e memoria e una mancata regolazione di esso è stata relazionata alla schizofrenia.

Considerando questi studi, si potrebbe ipotizzare che la vitamina D influenzi le attività correlate al calcio dei L-VGCCs, modificando così la secrezione dell'NO, portando ad un cambiamento del comportamento e delle abilità cognitive.

Fonte: Vitamin D in Synaptic Plasticity, Cognitive Function, and Neuropsychiatric Illness. Phoebe E. Mayne and Thomas H.J. Burne



PNNs e malattie

PNNs: reti perineuronali, strutture lattiginose che circondano specifici neuroni, nel cervello e nella spina dorsale.

I livelli di MMP (metalloproteinasi, modulatori delle PNNs), normalmente sono alla base del processo di turnover della ECM (ExtraCellular Matrix), ma potrebbero essere anche alla base di alcuni disturbi.

Infatti alti livelli di un particolare polimorfismo funzionale di MMP-9 sono stati riscontrati in pazienti affetti da schizofrenia.

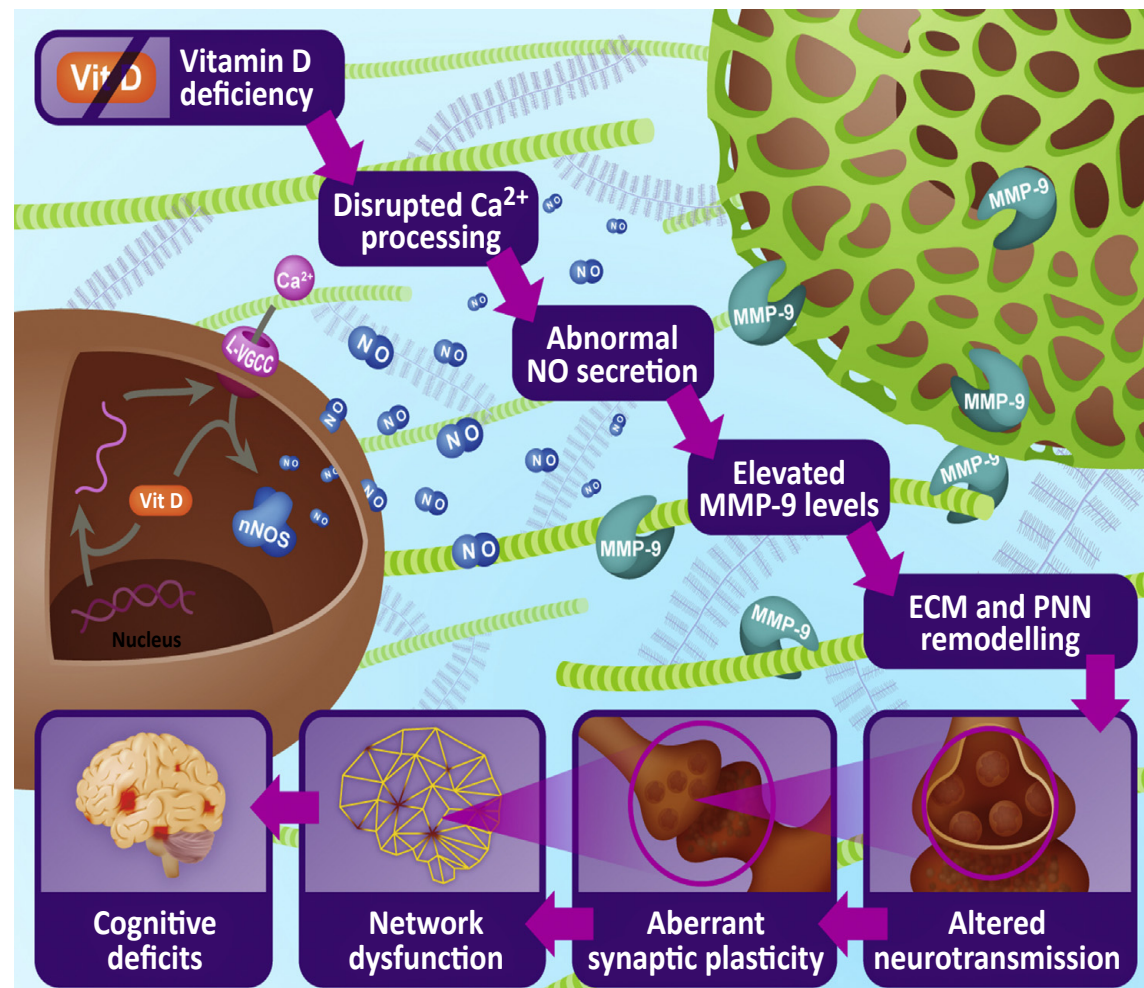
Le PNNs ricche di aggregano (bersaglio di MMP-9) potrebbero essere rese instabili da questa metalloproteinasi, portando ad un anormale sviluppo dell'eccitabilità dei neuroni.

Fonte: Vitamin D in Synaptic Plasticity, Cognitive Function, and Neuropsychiatric Illness. Phoebe E. Mayne and Thomas H.J. Burne

Carenza di vitamina D nel sistema nervoso centrale

Livelli di vitamina D e produzione di MMP-9 hanno una proporzionalità inversa in quanto:

- Il colecalciferolo regola i livelli di NO;
- NO regola sia i livelli dell'mRNA che della proteina TIMP1, inibitore endogeno della MMP-9.



Fonte: *Vitamin D in Synaptic Plasticity, Cognitive Function, and Neuropsychiatric Illness*. Phoebe E. Mayne and Thomas H.J. Burne

Grazie per l'attenzione

Agnese Roscioni

