UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE

DIPARTIMENTO SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

L-13 Scienze Biologiche

"Vitamina D e rimielinizzazione nella sclerosi multipla"

"Vitamine D and remyelinization in multiple sclerosis"

Tesi di Laurea di:
di:

Sara Sbattella

Docente Referente
Chiar.mo Prof.

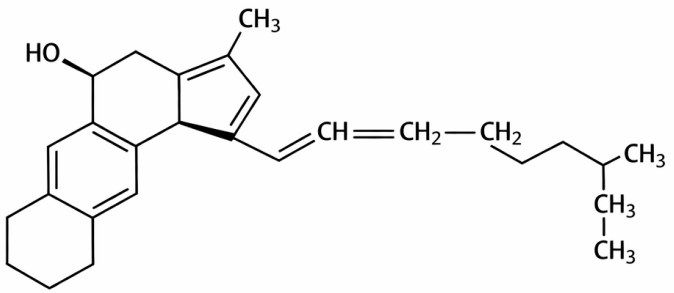
Giorgia Gioacchini

Sessione autunnale

Anno Accademico 2025/2026

VITAMINA D E RIMIELINIZZAZIONE NELLA SCLEROSI MULTIPLA

Il potenziale ruolo della vitamina D nel trattamento delle patologie demielinizzanti



ABSTRACT:

- Con vitamina D si indica un gruppo di composti liposolubili e strutturalmente simili agli steroidi, come l'ergocalciferolo e il colecalciferolo, acquisiti attraverso la dieta oppure prodotti direttamente dal nostro organismo in seguito ad esposizione alla luce solare.
- Tali composti sono noti principalmente in quanto favoriscono l'assorbimento del calcio e la mineralizzazione ossea, ma attualmente stanno emergendo altri ruoli importanti a loro carico, soprattutto per quanto riguarda prevenzione e trattamento della sclerosi multipla, una malattia autoimmune nella quale alcune popolazioni linfocitarie attaccano la mielina causando gravi danni a livello nervoso.
- Alcuni studi suggeriscono l'esistenza di una correlazione tra il deficit di vitamina D e l'insorgenza della sclerosi multipla, altri avvalorano il ruolo che essa gioca nei processi di rimielinizzazione delle lesioni indotte da tale patologia.

LIVELLI EMATICI DI VITAMINA D:

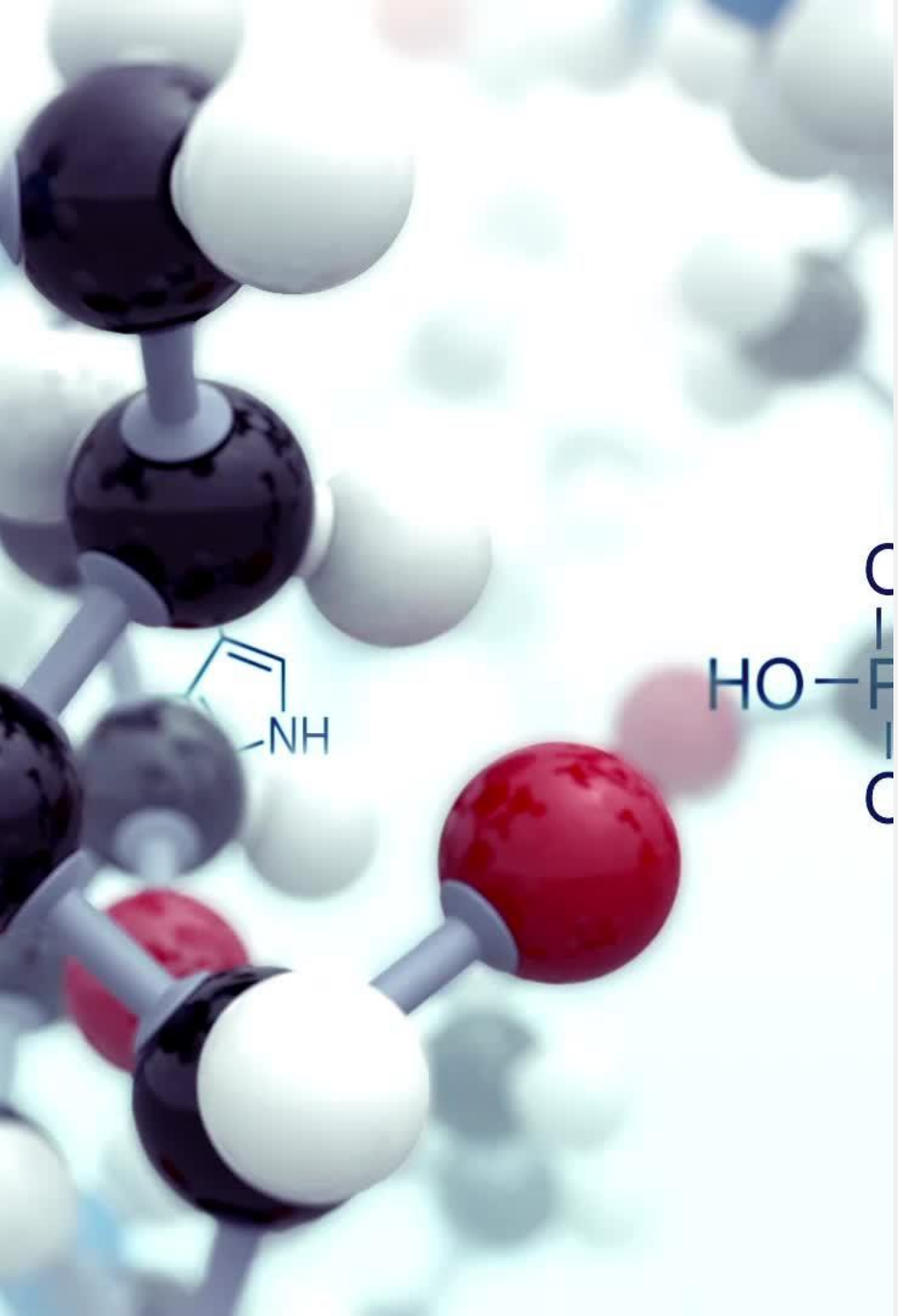
- La vit. D, una volta assorbita, è convertita da CYP2R1 in 25(OH)D a livello del fegato ed è proprio questa forma che si misura per determinare la concentrazione plasmatica di vitamina D, variabile in base allo stato di salute del paziente e a fattori genetici.
- Tuttavia, di recente sono emersi dei dubbi circa l'adeguatezza di questo approccio: la 25(OH)D circolante può essere libera o legata debolmente all'albumina (circa il 20%), oppure legata a vit. D binding protein (DBP), e i metaboliti coniugati a DBP sono poco biodisponibili per i tessuti (fungono da riserva) e perciò possono costituire marcatori non validi.
- Altri approcci propongono di valutare solo i livelli delle forme biodisponibili. Per tali incertezze i limiti tra sufficienza e deficit di vitamina D sono difficili da definire e, di conseguenza, risulta complesso anche determinare il ruolo del deficit come fattore di rischio per la sclerosi multipla in generale e nei singoli pazienti.

TRASPORTO PLASMATICO E TRASFORMAZIONE NEI METABOLITI ATTIVI:

- La DBP, in aggiunta alla funzione di riserva, ha anche il ruolo chiave di trasportare la 25(OH)D al rene. Qui, in particolare a livello del tubulo prossimale, molte cellule esprimono la megalina, una proteina capace di legare il complesso DBP-25(OH)D e favorire il suo ingresso nella cellula, dove la 25(OH)D viene convertita nel metabolita attivo $1,25(OH)_2D$ dall'enzima CYP27B1.
- Questa forma viene nuovamente immessa in circolo e può così raggiungere le cellule bersaglio, nelle quali entrerà per diffusione semplice attraverso la membrana.

ISOFORME DELLA DBP:

- La DBP ha diverse isoforme (Gc1F, Gc1S e Gc2) che presentano diverse affinità di legame per i metaboliti della vit. D; Gc1F mostra la miglior affinità e Gc2 la peggiore.
- Questo è compensato da livelli di Gc2 molto alti e livelli di Gc1F molto bassi; dunque la concentrazione delle varie isoforme di DBP aumenta con l'abbassarsi dell'affinità e viceversa.
- La variabilità dell'allele Gc è associata a differenze razziali: nella popolazione nera e asiatica, la forma Gc1F è preponderante, mentre Gc1S e Gc2 sono più frequenti nella popolazione bianca. L'affinità di DBP sembra perciò essere legata anche alla pigmentazione cutanea.



MECCANISMO D'AZIONE DELLA VITAMINA D:

- La 1,25$(OH)_2$D, una volta entrata nella cellula bersaglio, agisce legandosi al recettore nucleare VDR, portando alla formazione di un complesso che lega e attiva il recettore RXR (retinoid X receptor), il quale poi lega nel nucleo i vit. D response elements (VDRE), presenti in quei geni che rispondono alla vit. D.
- Il complesso VDR-RXR induce o reprime la trascrizione genica.
- Ci sono molteplici alleli del gene VDR. Alcune varianti sono state associate a una maggiore incidenza di malattie autoimmuni come la sclerosi multipla, che possono essere dovute a una riduzione della stabilità dell'mRNA di VDR e quindi a una sua ridotta espressione.

VITAMINA D NEL SNC:

- Considerando che l'1,25$(OH)_2$D può attraversare la barriera emato-encefalica e che la maggior parte delle cellule del SNC esprimono VDR, è plausibile che la vit. D agisca direttamente a livello del SNC.
- Diverse cellule del SNC inoltre, quali neuroni, astrociti, oligodendrociti e microglia, esprimono megalina e CYP27B1. Questo vuol dire che il SNC può produrre 1,25$(OH)_2$D localmente e indipendentemente dal rene.
- È stato osservato che l'espressione di VDR è significativamente maggiore nei pazienti con sclerosi multipla che nei controlli; probabilmente ciò è un effetto dello stato infiammatorio indotto dalla malattia.

VIT. D E RIMIELINIZZAZIONE NELLA SCLEROSI MULTIPLA:

La rimielinizzazione delle lesioni indotte dalla sclerosi multipla è spesso incompleta a causa della difficoltà incontrata dalle cellule precursori degli oligodendrociti (OPC) a migrare nel sito della demielinizzazione per ripararlo.

È stato osservato che trattamenti combinati con mielina e vit. D proteggono contro la demielinizzazione in diversi studi in vivo.

Si è visto inoltre, in studi in vitro, che la vit. D promuove l'espressione di VDR e che insieme essi regolano positivamente il differenziamento delle OPC favorendo la rimielinizzazione, mentre l'inattivazione di VDR lo riduce.

La vit. D inoltre attiva la microglia promuovendo la fagocitosi dei peptidi Aβ, derivati dalla APP (proteina precursore dell'amiloide) che quando si accumulano possono favorire l'insorgenza di malattie neuro-degenerative come la SM.

L'espressione di Aβ è infatti aumentata nelle placche demielinizzate.

CONCLUSIONI:

- Gli attuali trattamenti contro la sclerosi multipla controllano i meccanismi immunitari ma non hanno effetti sulla rimielinizzazione.
- Il metabolismo della vit. D è presente nel SNC, partecipa alla mielinizzazione e alla rimielinizzazione seppur non siano ancora del tutto chiari i meccanismi molecolari attraverso cui questo avviene.
- Capire il ruolo della vit. D nella mielinizzazione potrebbe eventualmente permettere di trattare più adeguatamente i pazienti con sclerosi multipla e deficit di vit. D.

GRAZIE DELL'ATTENZIONE

- Sara Sbattella
- Anno accademico 2025/2026

BIBLIOGRAFIA:

REVIEW ARTICLE

Vitamin D and remyelination in multiple sclerosis

J. Matías-Guíu, C. Oreja-Guevara, J.A. Matias-Guiu, U. Gomez-Pinedo

Servicio de Neurología, Hospital Clinico San Carlos, Facultad de Medicina, Universidad Complutense, IdiSSC, Madrid, Spain

www.elsevier.es/neurologia