



Dipartimento di Scienze della Vita e dell'Ambiente

Corso di laurea in Scienze Biologiche

TESI DI LAUREA

Vitamin D and Sars-CoV-2

Vitamina D e Sars-CoV-2

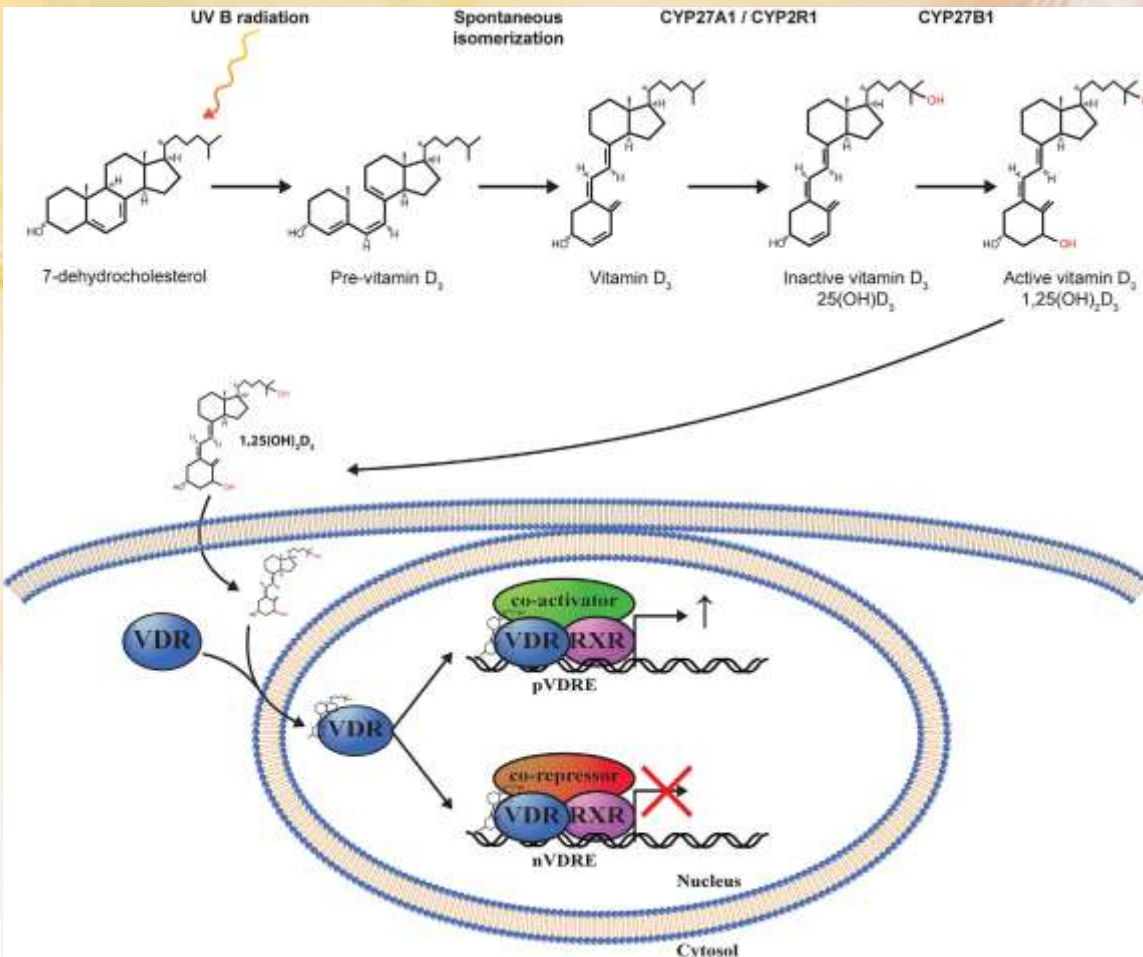
Relatrice:
Prof.ssa Bacchetti Tiziana

Laureanda:
Marchesani Benedicta

INTRODUZIONE



VITAMINA D



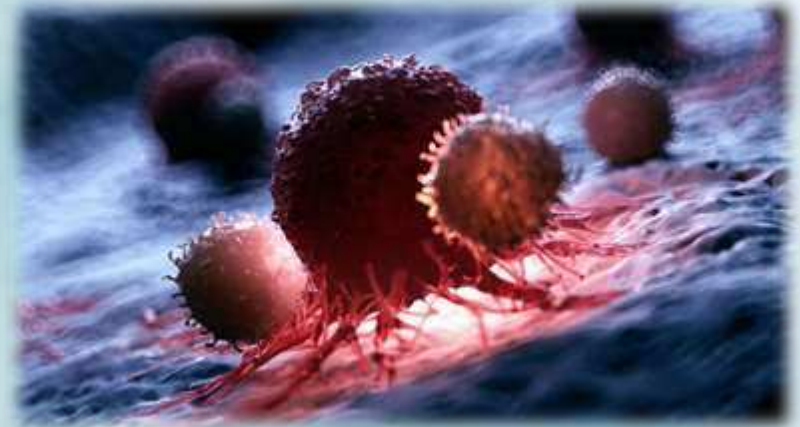
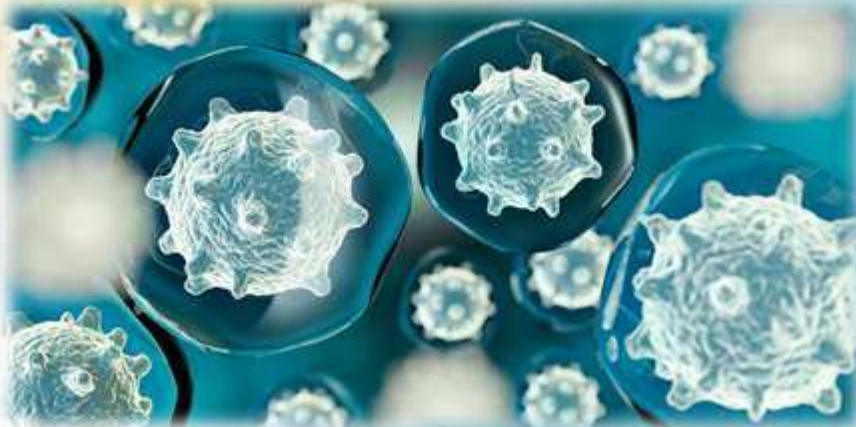
- Sintetizzata de novo dalla pelle dopo l'esposizione alle radiazioni UVB del sole → si forma la **vitamina D₃**
- Viene idrossilata nel fegato e nei reni a formare **1,25-diidrossivitamina D₃**
- si lega al recettore **VDR**, un fattore di trascrizione dei recettori nucleari
- la molecola 1,25(OH)₂D₃ si lega al VDR che forma un complesso con **RXR** → il complesso si lega a sequenze specifiche del DNA (**VDRE**)

Funzioni della vitamina D

- ❑ **Regolazione dell'omeostasi del calcio e del fosfato**
- ❑ **Proprietà immunomodulatrici:** livelli sierici ottimali di vitamina D (20-40 ng/ml) riducono il **rischio** di malattie autoimmuni e tumori e sono associati ad una **mortalità inferiore** legata a tutte le cause.

↳ **Molti tipi di cellule immunitarie esprimono il VDR**

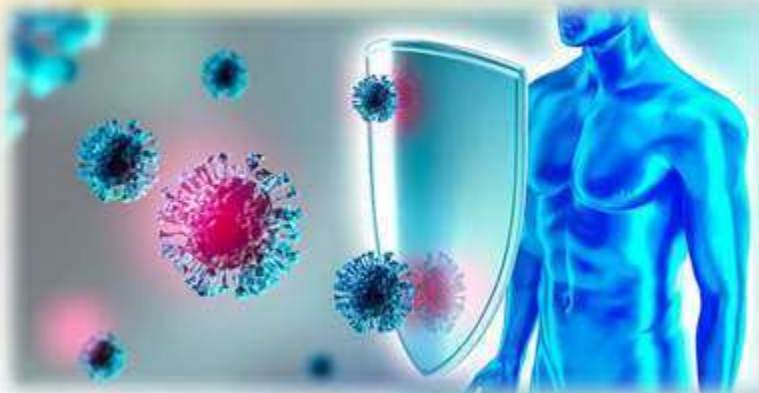
- ❖ Nei macrofagi ha un ruolo antimicrobico
- ❖ Nelle cellule APC promuove la produzione di cellule T antinfiammatorie
- ❖ Stimola la produzione di IL-4 e IL-5



COVID-19 E IMMUNITA'

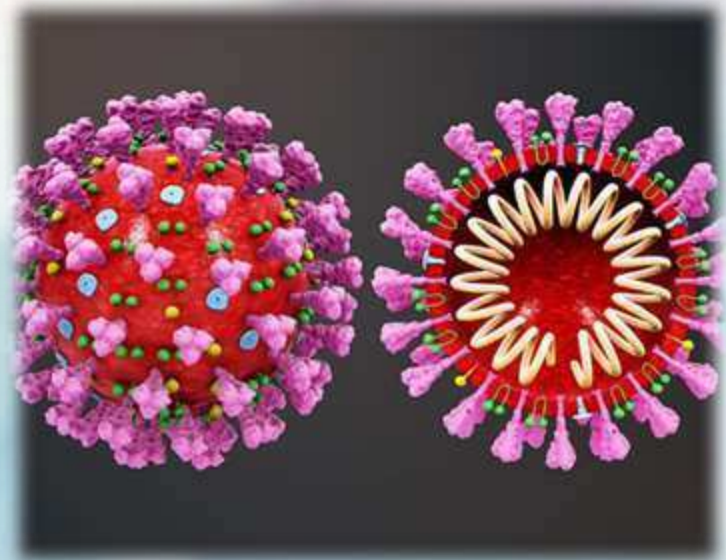
- Virus a **RNA** a singolo filamento che colpisce principalmente il **sistema respiratorio**

- **Immunità innata**



- **Immunità adattativa**

- Cellule **B** → producono anticorpi ad alta affinità
- Cellule **T CD4+** → producono **IFN γ** e **IL-2**
→ attivano le cellule **T CD8+**



Risposta
immunitaria
efficiente

VITAMINA D E COVID 19

Alcuni studi hanno dimostrato che bassi livelli sierici di vitamina D sono direttamente collegati ad un:

- ❑ **Aumento del rischio di infezione da SARS-CoV-2**
- ❑ **Aumento della gravità della malattia**
- ❑ **Aumento del tasso di mortalità**



Questo suggerisce che l'integrazione di vitamina D comporta una malattia **meno grave** e una durata più breve con un **tasso minore** di ammissione in terapia intensiva.

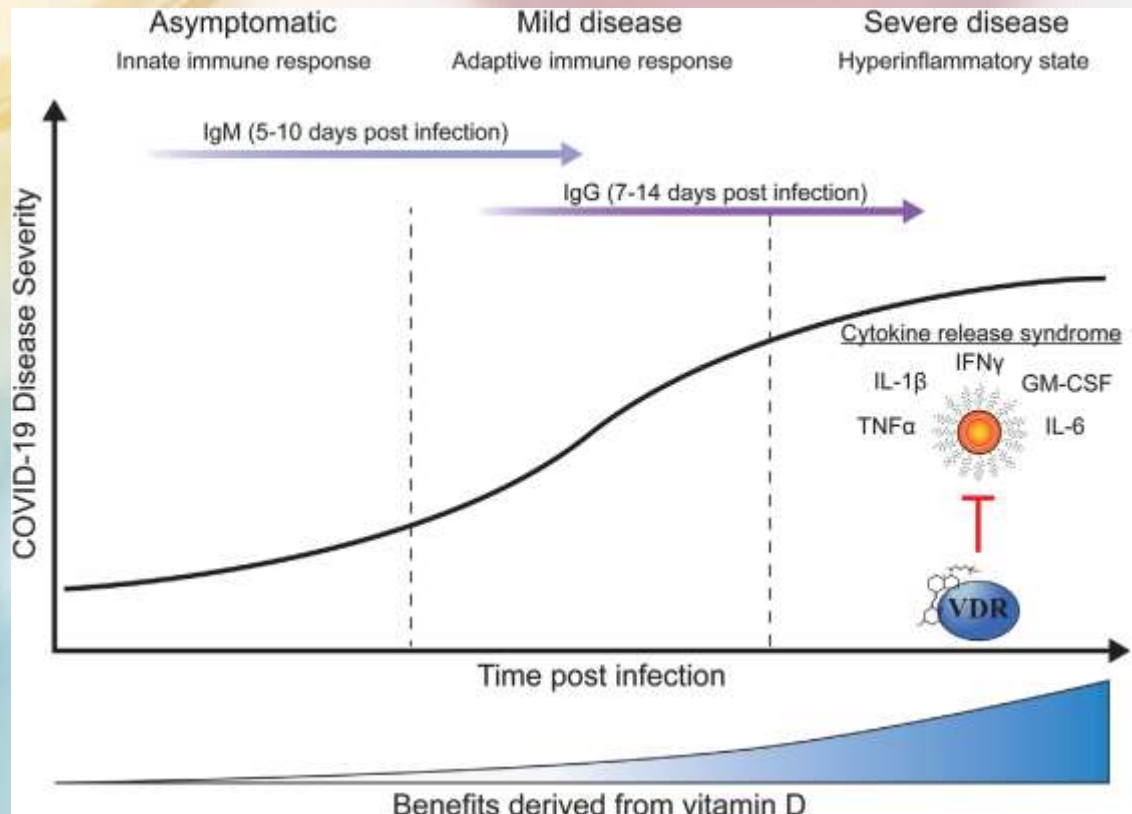


Tuttavia, altri studi non hanno riscontrato un effetto benefico simile della vitamina D → uno studio ha dimostrato che pazienti affetti da COVID-19 grave possono mostrare una **risposta anomala** alla vitamina D.

Pertanto, il ruolo benefico della vitamina D è osservabile nel **corso clinico** della malattia in determinati sottogruppi di pazienti vulnerabili



in caso di malattia grave l'integrazione di vitamina D può quindi **arrestare** la **tempesta citochinica** e impedire l'**iperinfiammazione**, la quale può avere gravi conseguenze come la **sindrome da distress respiratorio acuto**.



STUDI MOLECOLARI

STUDIO 1

- ❑ Paziente affetta da **rachitismo resistente alla vitamina D**
- ❑ **Mutazione** del recettore VDR → non si ha una risposta alla vitamina D
- ❑ Forma **lieve** di COVID-19



l'ipovitaminosi D non è una condizione che porta necessariamente allo sviluppo di COVID-19 grave.

STUDIO 2

- ❑ Pazienti affetti da COVID-19 **grave**



La vitamina D coordina una transizione dalle cellule TH1 pro-infiammatorie alle cellule produttrici di IL-10 soppressive → inibizione della tempesta citochinica e quindi conseguenze meno gravi.



CONCLUSIONI

Ad oggi non è possibile dire con certezza se la vitamina D abbia un ruolo benefico o meno nell'infezione da COVID-19; è importante però considerare la sua **funzione immunoregolatrice** in uno stadio di infiammazione avanzato e la sua capacità di ridurre in alcuni casi il **tasso di mortalità** e il rischio di contrarre l'**infezione**.



ABSTRACT

La vitamina D agisce al livello delle cellule del sistema immunitario grazie alle sue proprietà immunoregolatrici. Infatti svolge un ruolo antimicrobico e stimola linfociti T e linfociti B nel corso dell'infezione.

Alcuni studi hanno riscontrato che la supplementazione di vitamina D allevia la gravità e la mortalità della malattia da COVID-19. Al contrario, altri studi hanno osservato una risposta anomala alla vitamina D in caso di infezione grave.

In una paziente con VDR non funzionante si è osservata una normale risposta immunitaria verso il SARS-CoV-2, quindi questo indica che una mancata risposta alla vitamina D non è una condizione che porta necessariamente allo sviluppo di COVID-19 grave.

Tuttavia, in pazienti che hanno sviluppato una forma grave di COVID-19 la vitamina D sembra avere un ruolo chiave, infatti blocca la tempesta citochinica e arresta l'iperinfiammazione, attenuando così la comparsa di sintomi gravi.

BIBLIOGRAFIA

- Holick MF. Vitamin D Deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357(3):266-281. doi:[10.1038/nrendo.2010.234](https://doi.org/10.1038/nrendo.2010.234); 5. Haddad JG, Matsuoka LY, Hollis BW, Hu YZ, Wortsman J. Human plasma transport of vitamin D after its endogenous synthesis. *J Clin Invest.* 1993;91(6):2552-2555. doi:[10.1172/JCI116492](https://doi.org/10.1172/JCI116492) 6. Bikle DD, Siiteri PK, Ryzen E, Haddad JG. Serum protein binding of 1,25-dihydroxyvitamin D: a reevaluation by direct measurement of free metabolite levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985;61(5):969-975. doi:[10.1210/jcem-61-5-969](https://doi.org/10.1210/jcem-61-5-969) 7. Bikle DD, Gee E, Halloran B, Kowalski MANN, Ryzen E, Haddad JG. Assessment of the free fraction of 25-hydroxyvitamin D in serum and its regulation by albumin and the vitamin D-binding protein. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986;63(4):954-959. 8. Cheng JB, Levine MA, Bell NH, Mangelsdorf DJ, Russell DW. Genetic evidence that the human CYP2R1 enzyme is a key vitamin D 25-hydroxylase. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004; 101(20):7711-7715. doi:[10.1073/pnas.0402490101](https://doi.org/10.1073/pnas.0402490101) 9. Fraser DRKE. Unique biosynthesis by kidney of a biologically active vitamin D metabolite. *Nature.* 1970;228:764-766. doi:[10.1038/228764a0](https://doi.org/10.1038/228764a0) 3. Charoengam N, Holick MF. Immunologic effects of vitamin D on human health and disease. *Nutrients.* 2020;12(7):2097. doi:[10.3390/nu12072097](https://doi.org/10.3390/nu12072097) 10. Liu PT, Stenger S, Li H, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* (1979). 2006;311(5768):1770-1773. doi:[10.1126/science.1123933](https://doi.org/10.1126/science.1123933) 13. Lopez DV, Al-Jaberi FAH, Woetmann A, et al. Macrophages control the bioavailability of vitamin D and vitamin D-regulated T cell responses. *Front Immunol.* 2021;12(September):12-18. doi:[10.3389/fimmu.2021.722806](https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.722806) 14. Kongsbak M, Levring TB, Geisler C, von Essen MR. The vitamin D receptor and T cell function. *Front Immunol.* 2013; 4(June):article 148. doi:[10.3389/fimmu.2013.00148](https://doi.org/10.3389/fimmu.2013.00148) 15. Baker AR, McDonnell DP, Hughes M, et al. Cloning and expression of full-length cDNA encoding human vitamin D receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1988;85(10):3294-3298. doi:[10.1073/pnas.85.10.3294](https://doi.org/10.1073/pnas.85.10.3294) 16. Kliwer S, Umehono K, Mangelsdorf D, Evans R. Retinoid X receptor interacts with nuclear receptors in retinoic acid, thyroid hormone and vitamin D3 signalling. *Nature.* 1992;355: 466-449. doi:[10.1038/355446a0](https://doi.org/10.1038/355446a0) 12 FEENTVED ØDUM and KONGSBK-WISMANN 17427843, 2023, 1, Downloaded from <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bcpt.13872> by University Polit Delle Marche-Ancona Ctr Ateneo, Wiley Online Library on [29/06/2023]. See the Terms and Conditions (<https://onlinelibrary.wiley.com/terms-and-conditions>) on Wiley Online Library for rules of use; OA articles are governed by the applicable Creative Commons License 17. Haussler MR, Whitfield GK, Kaneko I, et al. Molecular mechanisms of vitamin D action. *Calcif Tissue Int.* 2013;92(2):77-98. doi:[10.1007/s00223-012-9619-0](https://doi.org/10.1007/s00223-012-9619-0) 18. Rode AKO, Kongsbak M, Hansen MM, et al. Vitamin D counteracts mycobacterium tuberculosis -induced cathelicidin downregulation in dendritic cells and allows Th1 differentiation and IFN γ secretion. *Front Immunol.* 2017;8(May 2017): Article 656. doi:[10.3389/fimmu.2017.00656](https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00656) 19. Al-Jaberi FAH, Crone CG, Lindenstrøm T, et al. Reduced vitamin D-induced cathelicidin production and killing of mycobacterium tuberculosis in macrophages from a patient with a non-functional vitamin D receptor: a case report. *Front Immunol.* 2022;13. doi:[10.3389/fimmu.2022.1038960](https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1038960) 39. Zhang Q, Matuozzo D, le Pen J, et al. Recessive inborn errors of type I IFN immunity in children with COVID-19 pneumonia. *J Exp Med.* 2022;219(8). doi:[10.1084/jem.20220131](https://doi.org/10.1084/jem.20220131) 40. Zhang Q, Liu Z, Moncada-Velez M, et al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. *Science* (1979). 2020;370(6515). doi:[10.1126/science.abd4570](https://doi.org/10.1126/science.abd4570) 41. Khanmohammadi S, Rezaei N. Role of toll-like receptors in the pathogenesis of COVID-19. *J Med Virol.* 2021;93(5):2735-2739. doi:[10.1002/jmv.26826](https://doi.org/10.1002/jmv.26826) 42. Becker M, Dulovic A, Junker D, et al. Immune response to SARS-CoV-2 variants of concern in vaccinated individuals. 78. Villasis-Keever MA, Lopez-Alarcon MG, Miranda-Novales G, et al. Efficacy and safety of vitamin D supplementation to prevent COVID-19 in frontline healthcare workers. A randomized clinical trial. *Arch Med Res.* 2022;53(4):423-430. doi:[10.1016/j.arcmed.2022.04.003](https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2022.04.003) 79. Hastie CE, Pell JP, Sattar N. Vitamin D and COVID-19 infection and mortality in UK biobank. *Eur J Nutr.* 2021;60(1):545-548. doi:[10.1007/s00394-020-02372-4](https://doi.org/10.1007/s00394-020-02372-4) 80. Murai IH, Fernandes AL, Sales LP, et al. Effect of a single high dose of vitamin D3 on hospital length of stay in patients with moderate to severe COVID-19: a randomized clinical trial. *Jama.* 2021;903:1-8. doi:[10.1001/jama.2020.26848](https://doi.org/10.1001/jama.2020.26848) 81. Rawat D, Roy A, Maitra S, Shankar V, Khanna P, Baidya DK. Vitamin D supplementation and COVID-19 treatment: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* 2021;15(4):102189. doi:[10.1016/j.dsx.2021.102189](https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.102189) <https://cdn.gentaur.it/wp-content/uploads/2022/09/Citochine-loro-rilevamento-e-misurazione.jpg> <https://www.insalutenews.it/in-salute/wp-content/uploads/2019/07/cellule-linfociti-tumore-cancro-300x168.jpg> <https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fonaresponsabilitamedica.it%2Fsystema-immunitario%2F&psig=AOvVaw3k1GZVWJwWBhplW3712xMa&ust=1707242673028000&source=images&cd=vfe&opi=89978449&ved=0CBIQjRxfwoTCLDZytkIIQDFQAAAAAAdAAAAABAE> https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fwww.unisr.it%2Fnews%2F2020%2F6%2Ffla-biologia-strutturale-per-sars-cov-2-la-proteina-spike&psig=AOvVaw2vfB1ru56rxndB7aBHT70E&ust=1707242733151000&source=images&cd=vfe&opi=89978449&ved=0CBIQjRxfwoTCLjqr_ikIIQDFQAAAAAAdAAAAABAE https://www.fondazioneveronesi.it/uploads/thumbs/2022/08/02/gettyimages-1056929056-1_thumb_720_480.jpg <https://www.centromorrone.it/wp-content/uploads/2017/08/laboratorio3.jpg>