

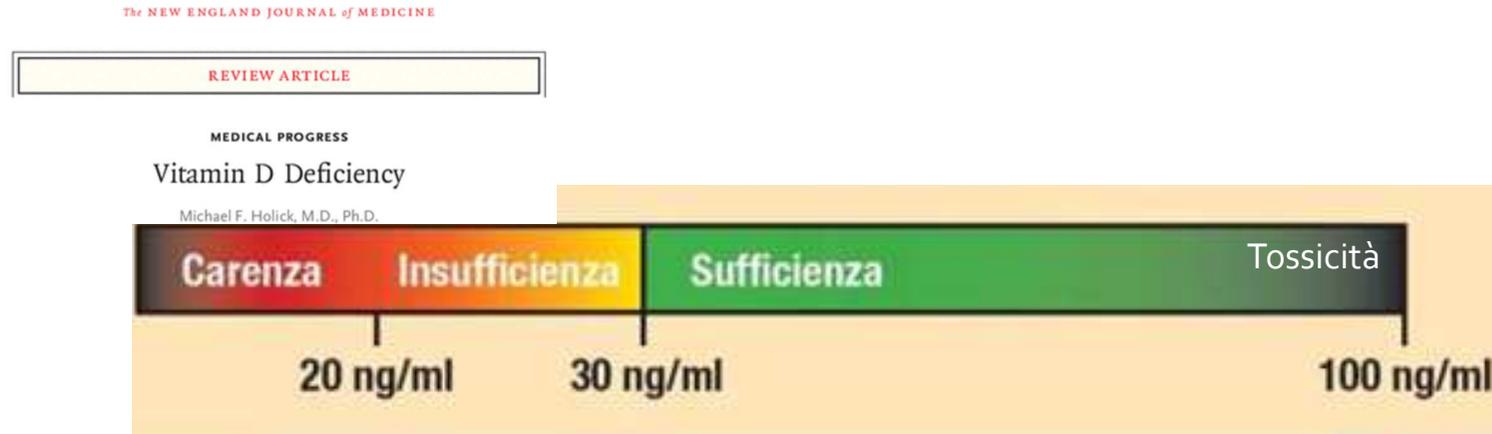
RUOLO DELLA VITAMINA D NELLE ALLERGOPATIE RESPIRATORIE E NEI DIFETTI IMMUNITARI MINORI

Claudia Petrarca
Dipartimento di Medicina e Scienze dell'invecchiamento
U.O. Allergologia
Università di Chieti-Pescara

La vitamina D e l'esposizione solare



Livelli di Vitamina D nel siero



- **Carenza** (deficiency) $25(\text{OH})\text{D} < 20 \text{ ng/ml}$ (50 nmol/L)
- **Insufficienza** (insufficiency) $25(\text{OH})\text{D} > 21 \text{ e } < 29 \text{ ng/ml}$ (525–725 nmol/L)

Studi osservazionali suggeriscono che livelli di 25-idrossivitamina D (VD₂) compresi **tra 30 e 60 ng/ml** siano associati a **rischio più basso** di effetti avversi sulla salute, compresi cancro e malattie autoimmuni.

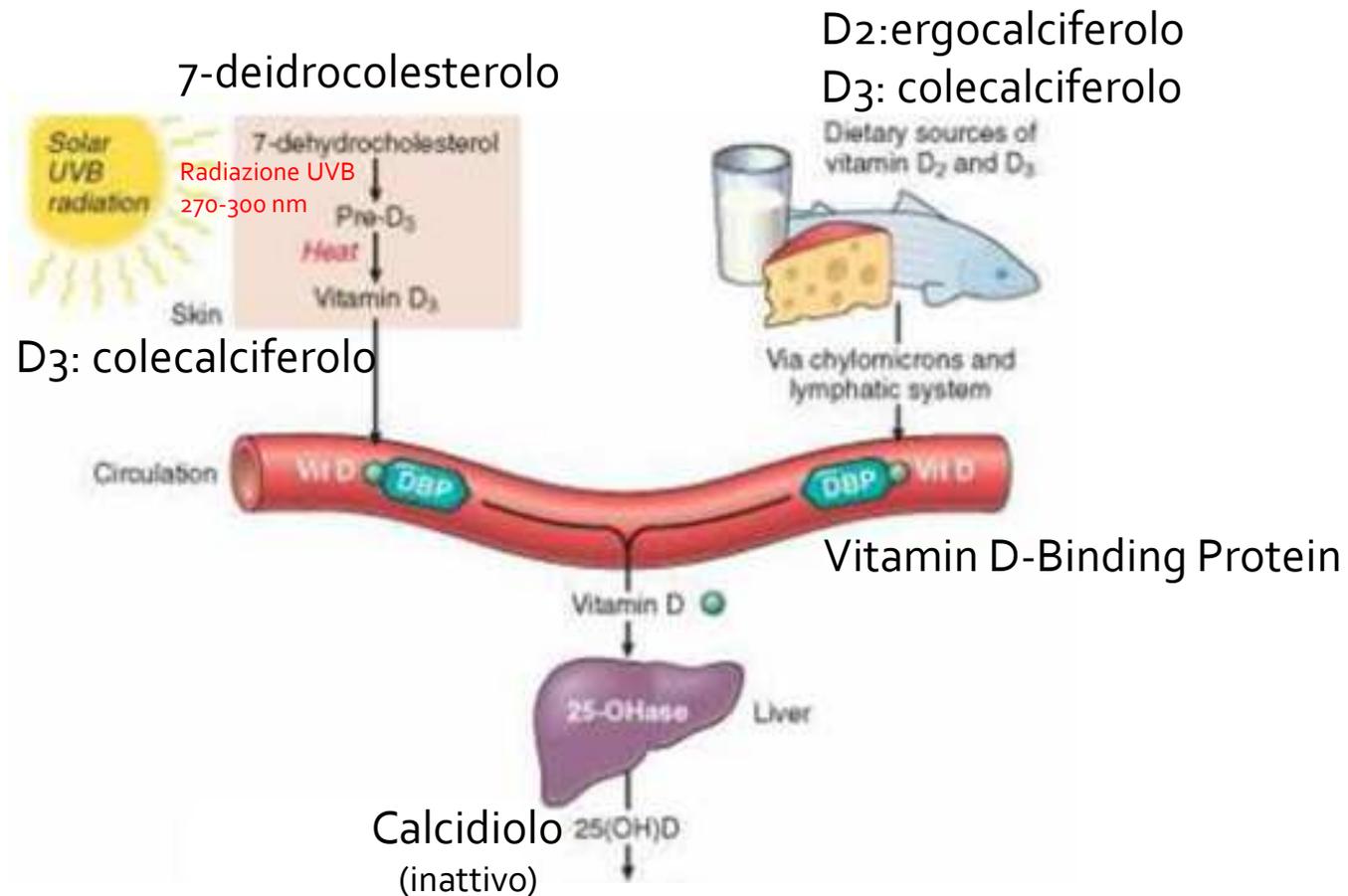
Dosaggio: VD₂ con metodo RIA

Dosi raccomandate:

- **ADULTI SANI**: 2000 IU (50 µg) al giorno
- **BAMBINI** : 200 IU al giorno, 800-1000 IU al giorno in caso di scarsa esposizione solare.

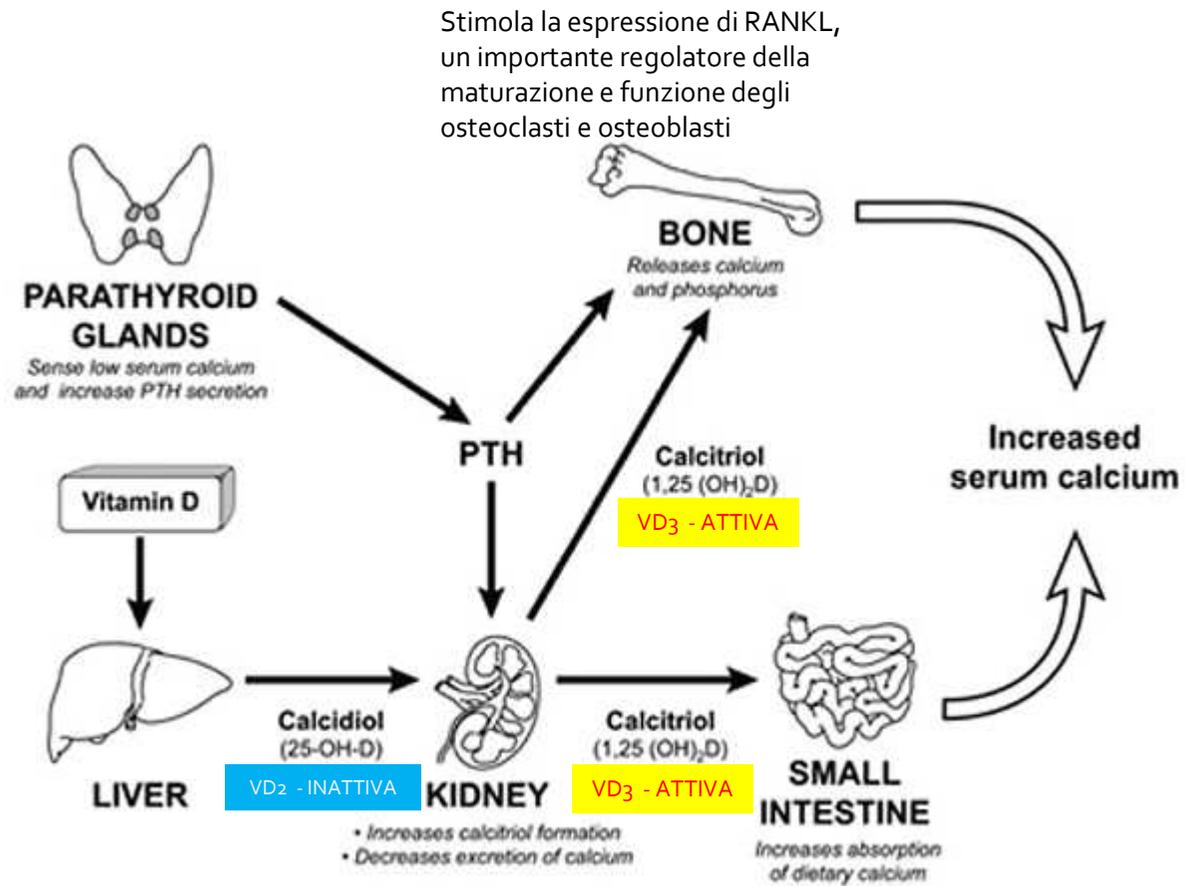
1.0 IU di vitamin D₃ = 25 nanogrammi = 65.0 pmoli

Fonti naturali di Vitamina D



Modificato da: Environmental and Nutritional Diseases. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC, editors. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, 8th ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2010. p. 434.

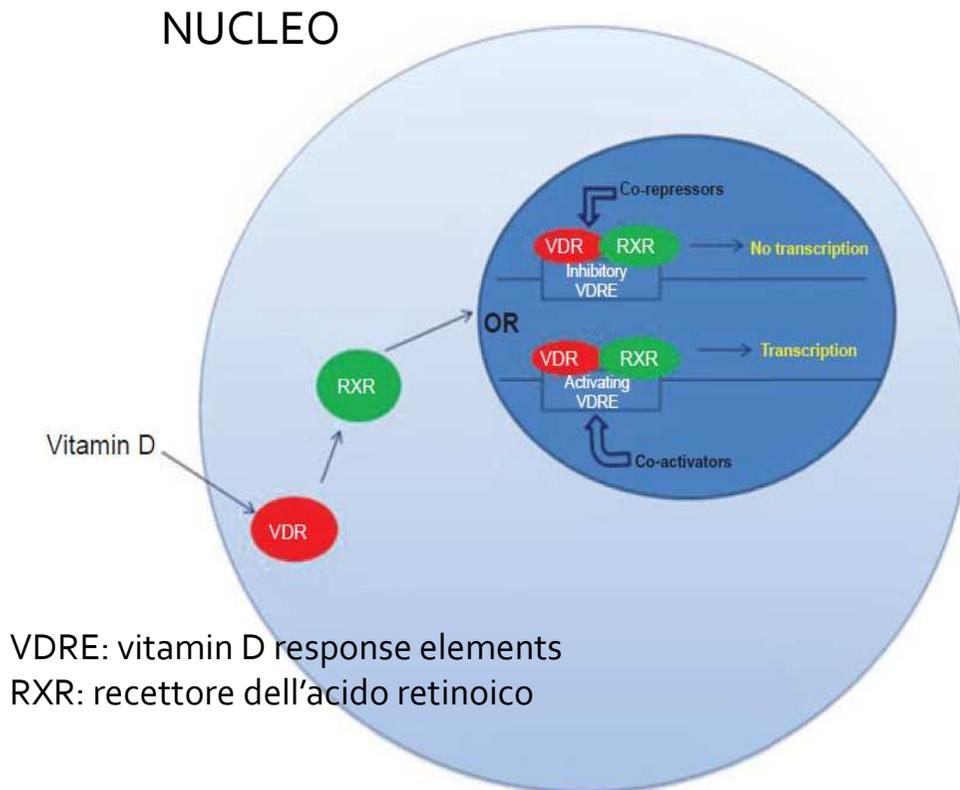
Ruolo ormonale della Vitamina D



(dosaggio)

- VD₃
- Bassa concentrazione
- (1000 volte inferiore a VD₂)
- Breve emivita (poche ore)

Recettore della vitamina D è espresso dal SI



VDRE: vitamin D response elements
RXR: recettore dell'acido retinoico

Allergy 2011

Il VDR è espresso dalla maggior parte delle cellule del sistema immunitario, comprese le **cellule T regolatorie**, e le cellule presentanti l'antigene, come **cellule dendritiche e macrofagi**.

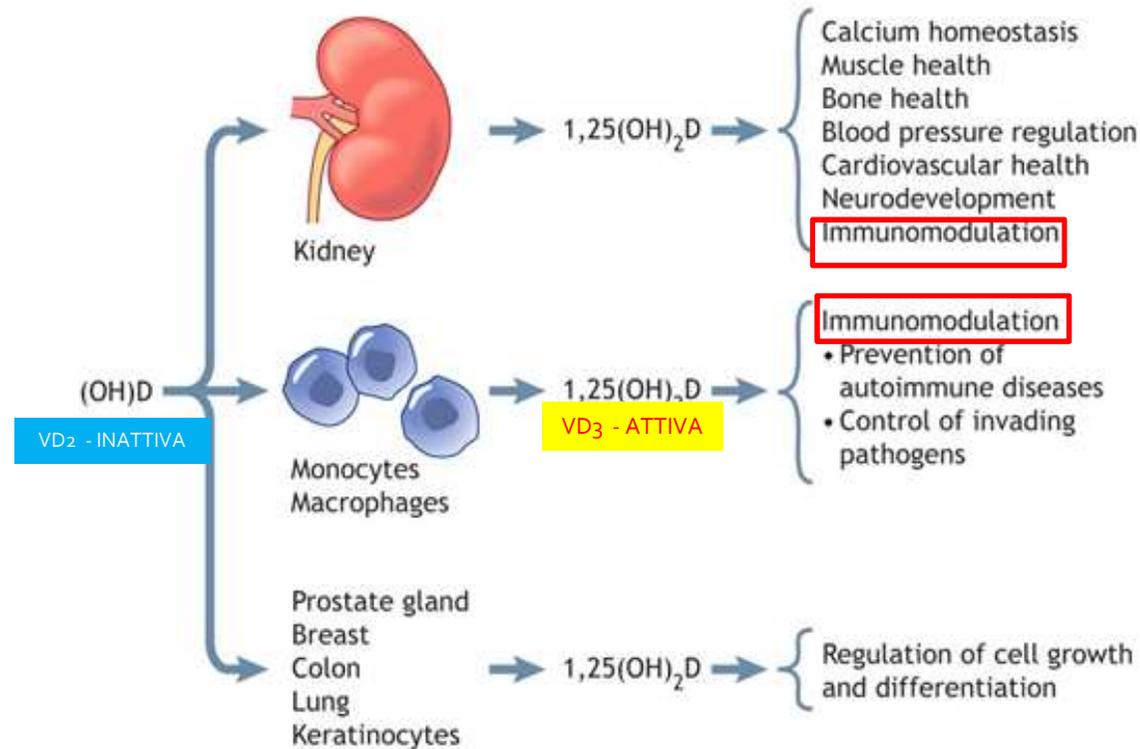
In condizioni particolari, monociti, macrofagi e cellule T possono esprimere l'enzima che catalizza la conversione del precursore nella forma attiva della vitamina D, che agisce **localmente per regolare la risposta immunitaria**

- Lin R, White JH. The pleiotropic actions of vitamin D. *Bioessays*. 2004;26(1):21-28.
- Edfeldt K, Liu PT, Chun R, et al. T-cell cytokines differentially control human monocyte antimicrobial responses by regulating vitamin D metabolism. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(52):22593-22598.
- Smolders J, Thewissen M, Damoiseaux J. Control of T cell activation by vitamin D. *Nat Immunol*. 2011;12(1):3; author reply 3-4.

Ruolo intracrino e paracrino

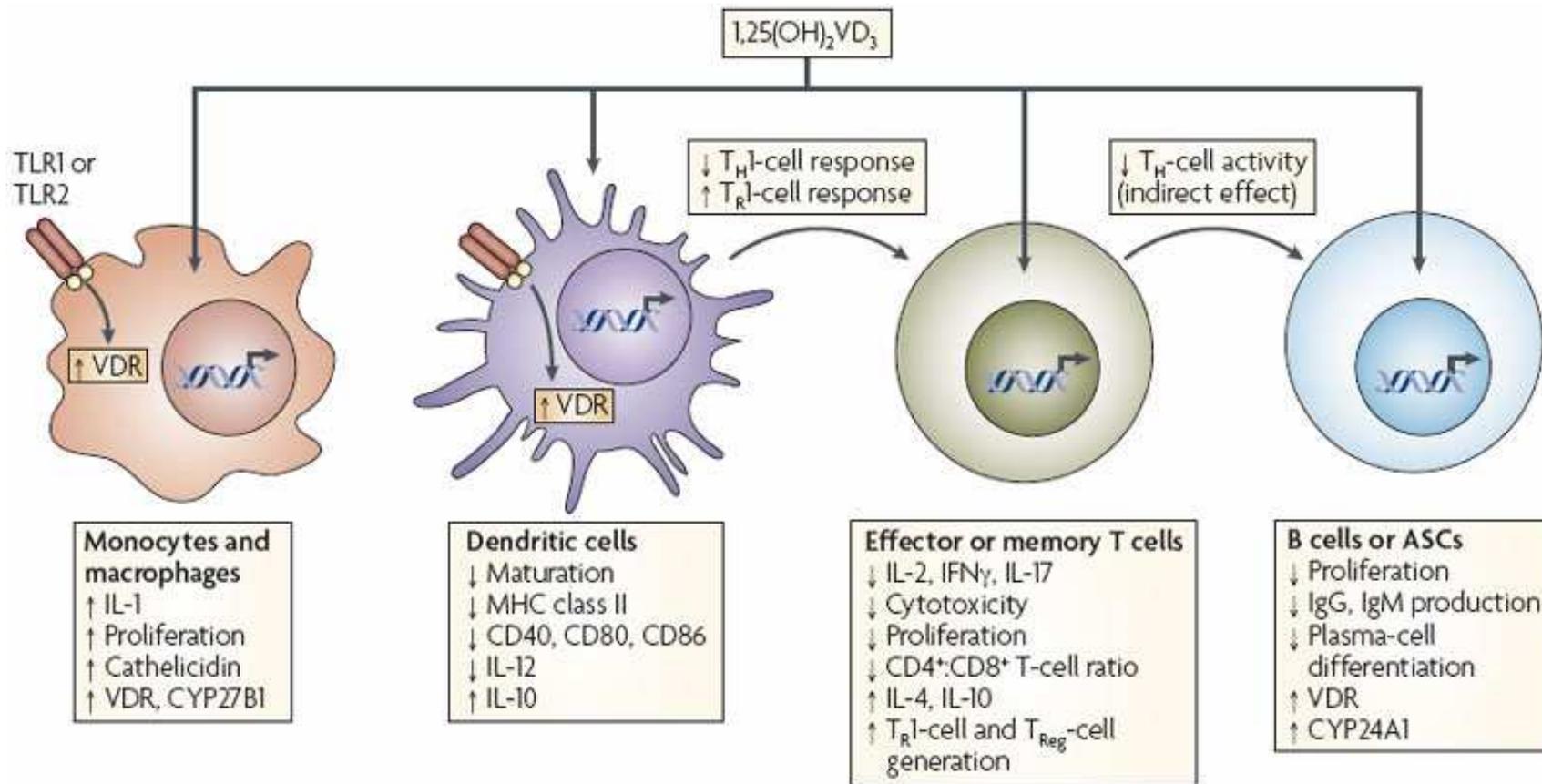


Metabolismo e funzioni sistemiche e locali



Gli effetti immunomodulatori della vitamin D₃ sono dipendenti dalla sua **attivazione localizzata**

Meccanismi immunomodulatori della Vitamina D

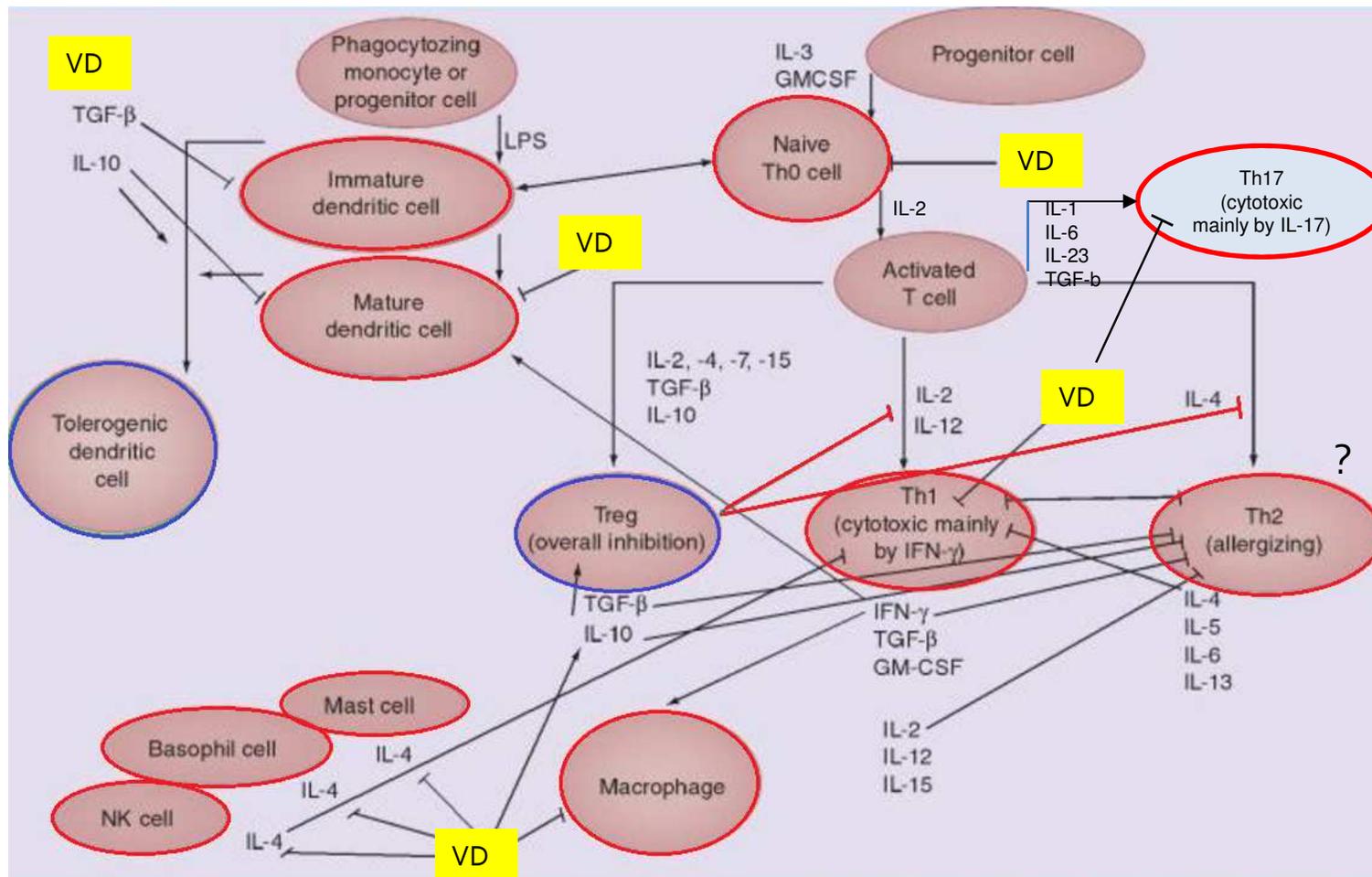


Nature Reviews | Immunology

Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage

J. Rodrigo Mora, Makoto Iwata & Ulrich H. von Andrian *Nature Reviews Immunology* 8, 685-698.

Effetti sul network immunitario



Immunomodulazione e patologie

Può la Vitamina D, attraverso la capacità di regolazione delle funzioni immunologiche, influenzare

- Incidenza
- Patogenesi
- Esacerbazione
- Attività
- Terapia

delle malattie allergiche e altre malattie immunologiche ?



Dati sperimentali

Topi BALB/c KO per il VDR **non sviluppano asma** allergica sperimentale. (Wittke et al. J. Immunol. 2004; 173:3432. SUPPLEMENTAZIONE: 2 ug/die nella dieta.

In topi B10.RIII, pronti a malattia respiratoria allergica verso OVA, **riduce infiammazione allergica** e **risposta TH2**. **Aumenta IL-4 e IL-13**, diminuisce **IL-5 e IFN-g**, riduce **eosinofilia**. **Aumenta IgE** e diminuisce IgG. 1574 U.I./g di dieta SUPPLEMENTATA 100 ng (2 ug/Kg) (Metheu et al. J Allergy Clin Immunol. 2003; 112(3):585.

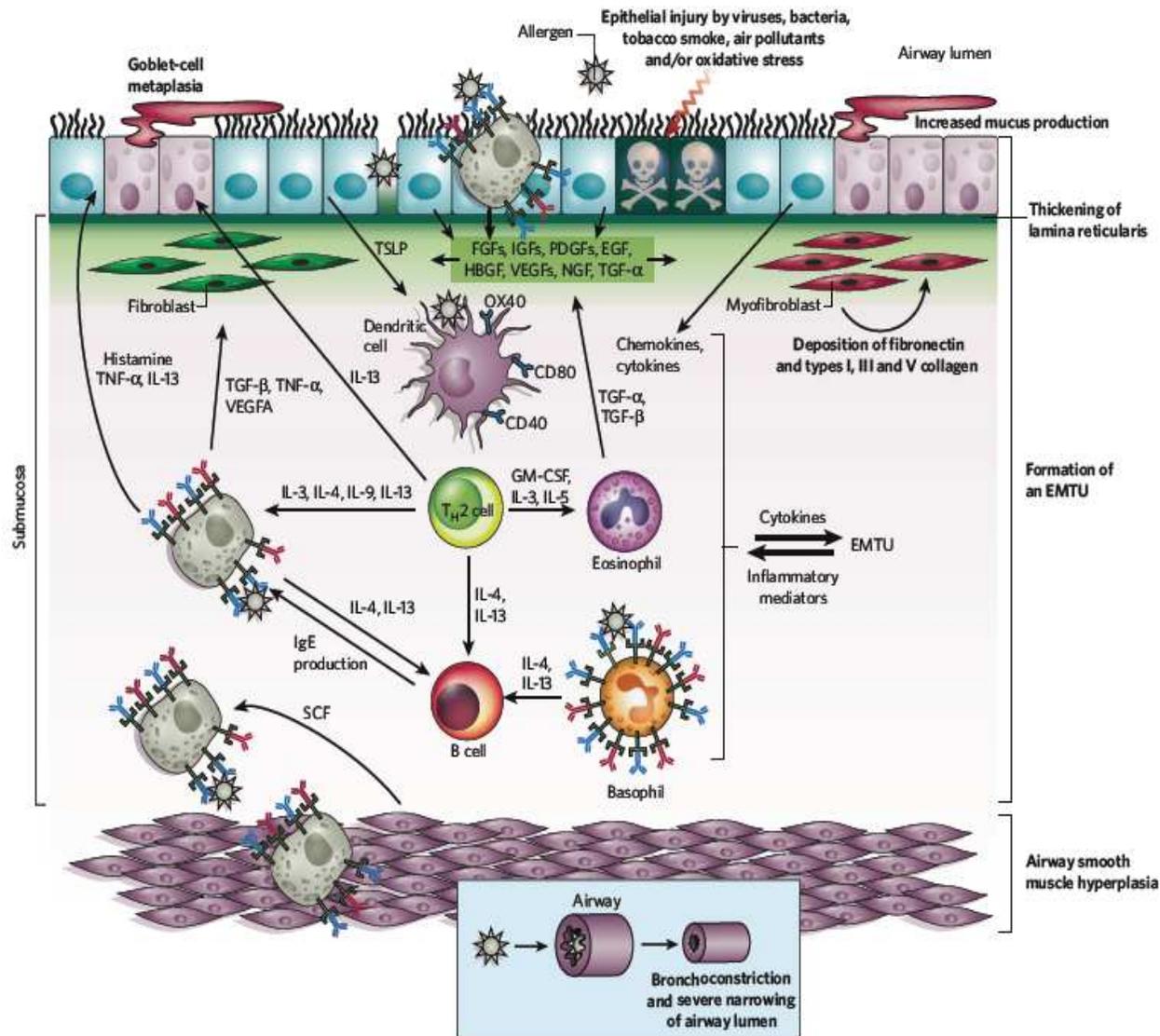
Un livello di vitamina D nel siero insufficiente (<20 nmol/L) indotta con dieta priva di VD₃ determina **l'aumento della risposta linfocitaria indotta dall'allergene**, in un modello murino di allergia respiratoria. 2280 IU/Kg. (Gorman et al. Pediatric All. Immunol. 2011).

In topi BALB/c, pronti a malattia respiratoria allergica, madri e figli, diretta **relazione causale tra stato di Vit D insufficiente e asma**. Aumento del numero di granulociti e batteri commensali nei polmoni. **Effetti reversibili con supplemento**. Riduzione Eo e Granulo e batteri, riduzione proliferazione e produzione di citochine da parte di cellule Th₂, riduzione della resistenza respiratoria. **Supplementazione recente è più importante per la regolazione della risposta allergica rispetto a modificazioni epigenetiche stabilite in utero; esposizione all'allergene eccessiva potrebbe invalidare qualunque vantaggio ottenuto dall'aver un livello sufficiente di Vit D** (Gorman et al. Plos ONE 2013; 8(6):e67823. SUPPLEMENTATA 2000 I.U./kg –No UV.

Topi BALB/c femmine alimentate con dieta PRIVA di Vitamina D, o SUFFICIENTE 2000 U.I./kg, o SUPPLEMENTATA con 10000 U.I./Kg. Supplementazione riduce l'espressione e l'attività di NFκB e importin-α₃, aumento delle Treg circolanti, riduzione IL-5, IL-13, IL-17, TNF-α, IL-6, aumento di IL-10 (non significativo), ma **non completa riduzione della infiammazione allergica delle vie aeree** (Agrawal et al. Clin.Exp. All. 2013 ; 43:672.

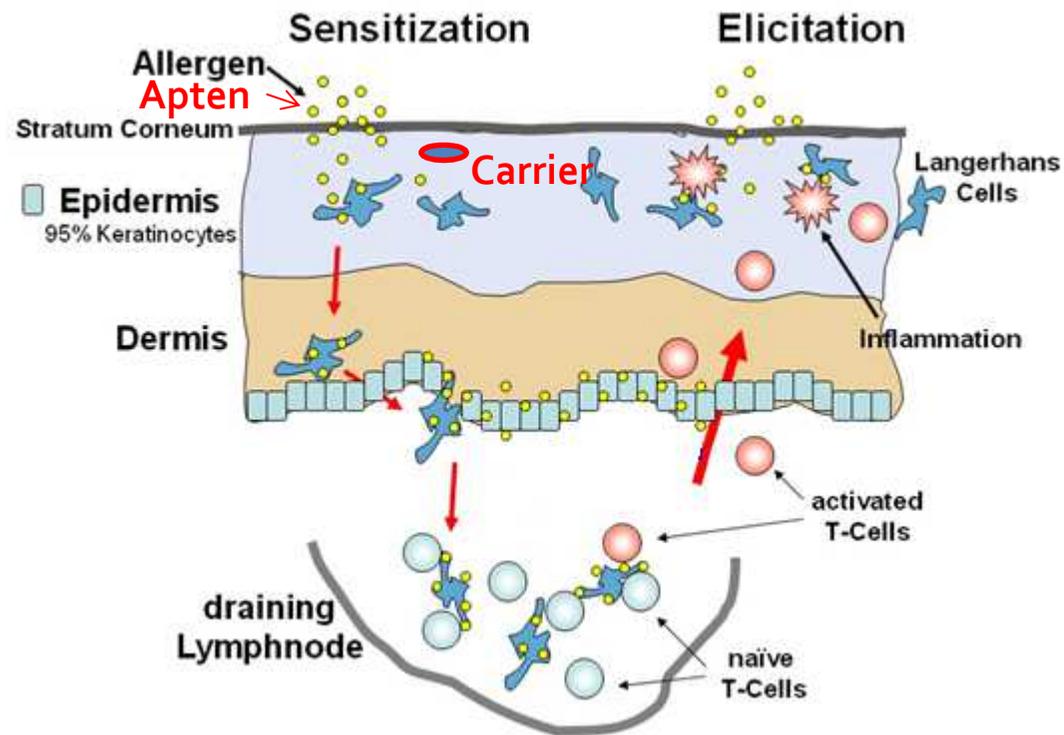


Infiammazione cronica nell'asma allergica

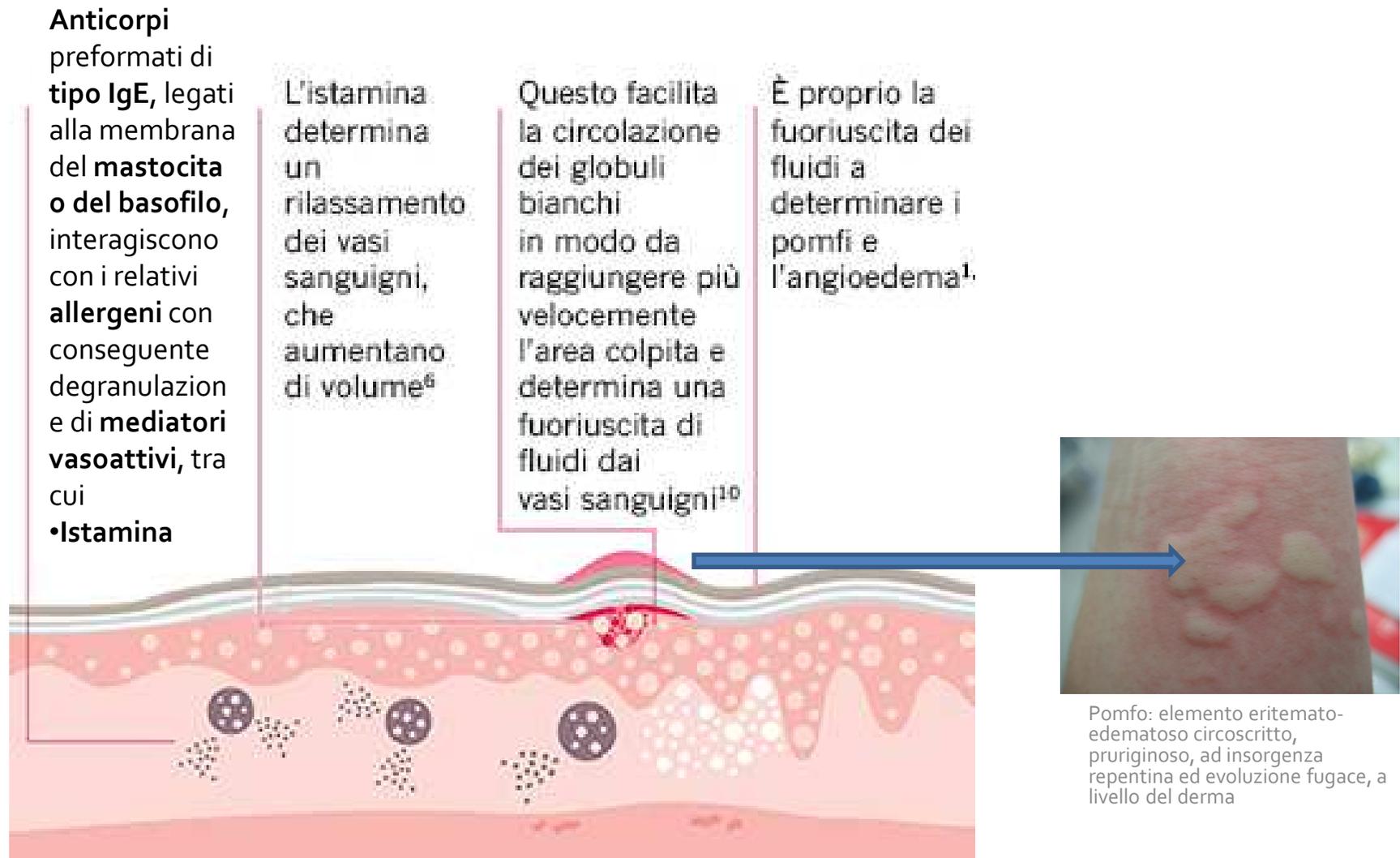


The development of allergic inflammation. Stephen J. Galli, Mindy Tsai & Adrian M. Piliponsky *Nature* 454, 445-454 (2008).

Reazioni di ipersensibilità di tipo IV



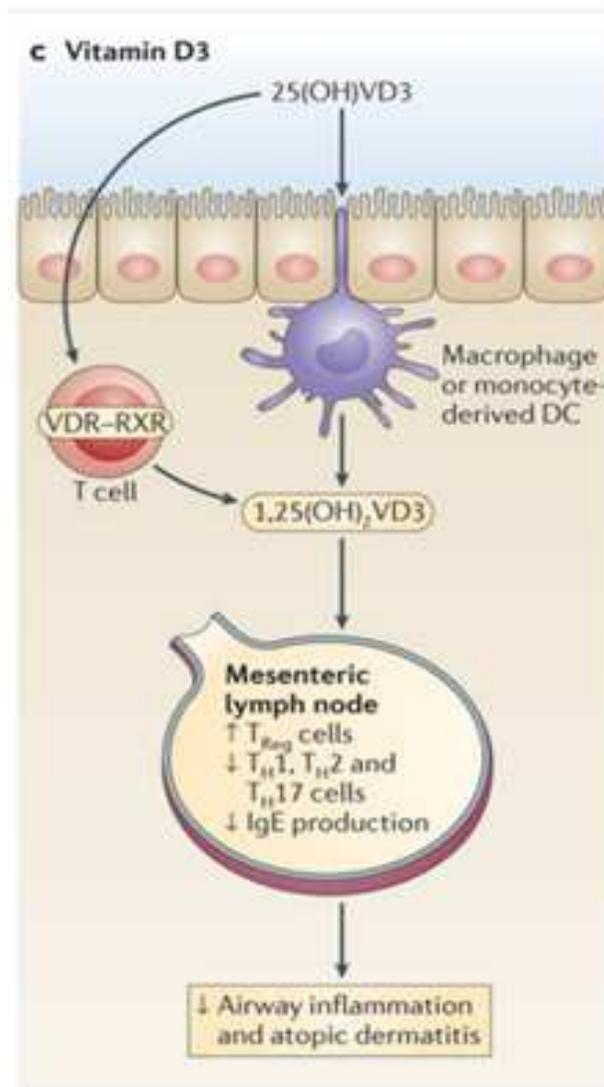
Patogenesi orticaria immuno-mediata



Ipotesi sul ruolo della vitamina D nelle patologie allergiche ed altri disordini del SI

- Possibili meccanismi d'azione
- Ipovitaminosi D
- Prevenzione
- Terapia
- Immunoterapia, vaccinazione

Effetto della vitamina D nelle reazioni allergiche



The impact of diet on asthma and allergic diseases

Valerie Julia, Laurence Macia & David Dombrowicz

Nature Reviews Immunology **15**, 308–322 (2015) | doi:10.1038/nri3830

Studio epidemiologico

Original Article

Allergy Asthma Immunol Res. 2011 October;3(4):251-255.
<http://dx.doi.org/10.4168/aaair.2011.3.4.251>
pISSN 2092-7355 • eISSN 2092-7363



The Relationship Between Serum 25 Hydroxy Vitamin D Levels and Asthma in Children

Soheila Alyasin,¹ Tooba Momen,^{1*} Sara Kashef,² Abbass Alipour,³ Reza Amin¹

¹Division of Allergy and Immunology, Department of Pediatrics, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

²Allergy Research Center, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

³Department of Epidemiology, School of Health and Nutrition, Shiraz, Iran

Studi osservazionali

PEDIATRICS[®]
OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS

Cord Blood 25-Hydroxyvitamin D₃ and Allergic Disease During Infancy

Anderson P. Jones, Debra Palmer, Guicheng Zhang and Susan L. Prescott
Pediatrics 2012;130:e1128; originally published online October 22, 2012;
DOI: 10.1542/peds.2012-1172



**The American Journal of
CLINICAL NUTRITION**

Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of recurrent wheeze in children at 3 y of age¹⁻³

Carlos A Camargo Jr, Sheryl L Rifas-Shiman, Augusto A Litonjua, Janet W Rich-Edwards, Scott T Weiss, Diane R Gold, Ken Kleinman, and Matthew W Gillman

Trials clinici randomizzati

JAMA | Original Investigation | January 26, 2016

Effect of Vitamin D 3 Supplementation During Pregnancy on Risk of Persistent Wheeze in the Offspring: A Randomized Clinical Trial

Bo L. Chawes, MD, PhD; Klaus Bønnelykke, MD, PhD; Jakob Stokholm, MD, PhD; Nadja H. Vissing, MD, PhD; Elín Bjarnadóttir, MD; Ann-Marie M. Schoos, MD, PhD; Helene M. Wolsk, MD; Tine Marie Pedersen, MD; Rebecca K. Vinding, MD; Sunna Thorsteinsdóttir, MD; Lambang Arianto, MD; Henrik W. Hallas, MD; Lene Heickendorff, MD, DMSc; Susanne Brix, MSc, PhD; Morten A. Rasmussen, MSc, PhD; Hans Bisgaard, MD, DMSc

JAMA. 2016; 315(4):353-361. doi: 10.1001/jama.2015.18318

JAMA | Original Investigation | January 26, 2016

Effect of Prenatal Supplementation With Vitamin D on Asthma or Recurrent Wheezing in Offspring by Age 3 Years: The VDAART Randomized Clinical Trial

Augusto A. Litonjua, MD, MPH; Vincent J. Carey, PhD; Nancy Laranjo, BA; Benjamin J. Harshfield, BA; Thomas F. McElrath, MD, PhD; George T. O'Connor, MD, MS; Megan Sandel, MD, MPH; Ronald E. Iverson Jr, MD, MPH; Aviva Lee-Paritz, MD; Robert C. Strunk, MD, PhD; Leonard B. Bacharier, MD; George A. Macones, MD, MSCE; Robert S. Zeiger, MD, PhD; Michael Schatz, MD, MS; Bruce W. Hollis, PhD; Eve Hornsby, PhD; Catherine Hawrylowicz, PhD; Ann Chen Wu, MD, MPH; Scott T. Weiss, MD, MS

JAMA. 2016; 315(4):362-370. doi: 10.1001/jama.2015.18589

Dati clinici ed epidemiologici

	Adulti		Gestanti (RISCHIO nei bambini)		Bambini		Bambini (+VD ₃)	
Asma	<ol style="list-style-type: none"> 1. Funzionalità polmonare 2. +VD₃: FEV₁ (non riduzione IgE) 3. Asmatici e controlli 	↔ ▲ =	<ol style="list-style-type: none"> 1. Associazione inversa tre stato VD materno e asma o dispnea nel bambino 2. +VD₃: asma 3. ++VD₃: dispnea ricor (non asma) 4. ++VD₃: svil. dispnea 	↔ ▼ ▼ ▼	<ol style="list-style-type: none"> 1. Associazione positiva. 2. Relazione inversa con IgE specifiche e tot, reattività skin test, Eo, e gravità (FEV, FVC) 	↔ ↔	<ol style="list-style-type: none"> 1. Attacchi (e influenza) 2. Esacerbazione 3. Rischio (olio di fegato) 	▼ ▼ ▲
Dermatite atopica (eczema)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Aumento in obesi (low serum VD₃) 2. +VD₃: gravità (non statisticamente significativi) 3. +VD₃ (+/-VE): gravità 	↔ ▼ ▼	<ol style="list-style-type: none"> 1. +++VD₃: a 9 mesi e 9 anni 2. +VD₃ (m. atopiche): >75 nmol/L; a 6 e 12 mesi; IL-5 e IL-13 3. +VD₃ 	▲ ▼ ▼ =	<ol style="list-style-type: none"> 1. Correlazione inversa con gravità. 		<ol style="list-style-type: none"> 1. Rischio 2. No effetto 3. Prevalenza 4. +VD₃ neonati: a 6 aa 5. Sintomi 	▲ = ▲ ▲ ▼
Rinite allergica			<ol style="list-style-type: none"> 1. +VD₃ 	▼			<ol style="list-style-type: none"> 1. Rischio 2. Rischio (olio di fegato) 	▲ ▲
Allergia agli alimenti			<ol style="list-style-type: none"> 1. +VD₃: a 5 aa 	▼	<ol style="list-style-type: none"> 1. Patogenesi 2. Frequenza nati in autunno inverno 	↔ ▲		
Orticaria	<ul style="list-style-type: none"> • Livello di VD₃ (cronica) significativamente più basso che in rinite allergica • +VD₃: 70% sintomi 	▼ ▼						

Ruolo della vitamina D nelle malattie allergiche

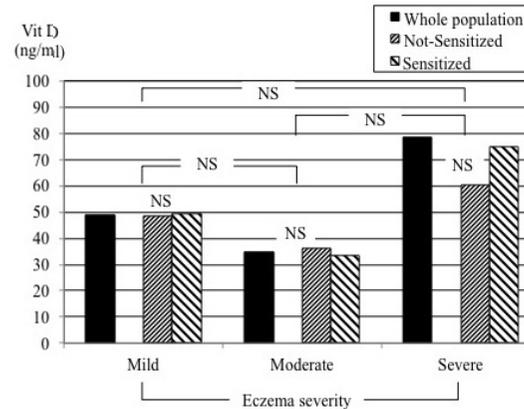
- dati clinici -

Adulti	Bambini (ipovitaminosi D)	Bambini
<ul style="list-style-type: none">•Potenzia desametazone ex vivo•Associata con IgE elevate	Più alta incidenza di sensibilizzazione IgE	Esposizione UV aumento della sensibilizzazione

Eczema cronico

STUDIO

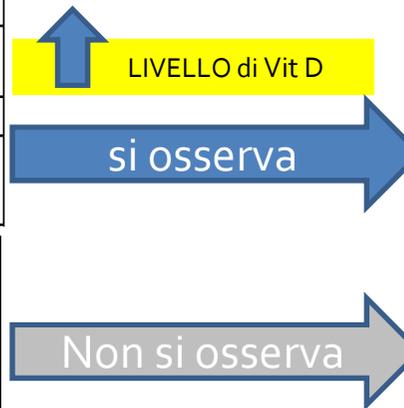
- 8g bambini con eczema cronico (lieve, moderato, grave)
- DOSE: **2000 IU** al giorno (alta?) per 3 mesi consecutivi a gruppo di 41 (supplementati, controllo)
- LIVELLO IgE: IgE >40 UI/ml e IgE <40 UI/ml (sensibilizzati, non sensibilizzati)
- LIVELLO di Vit D: **sufficiente** (>30 ng/ml) nel 53% dei bambini (sufficiente, insufficiente)



NESSUNA CORRELAZIONE tra severità dell'eczema, livelli di IgE e livelli di Vit D nel gruppo di 8g bambini al momento del reclutmento

Supplementation Group (n = 41)	
Time 0	After 3 months (Vit D supplementation)
Mean (±SD)	Mean (±SD)
56.0 (±53.5)	<u>105.9 (±76.9)</u>
p < 0.001	

Control Group (n = 48)	
Time 0	After 3 months (NO Vit D supplementation)
Mean (±SD)	Mean (±SD)
41.6 (±23.4)	42.0 (±22.4)
NS	



RIDUZIONE di (lieve, non significativa)
 -LIVELLO IgE
 -SEVERITA' ECZEMA
 - INFEZIONE STAFILOCOCCICA

VD₃+AIT in modelli animali

1. In topi sensibilizzati, **VD₃+OVA** inibisce AHR e **potenzia** l'effetto di AIT riducendo ulteriormente IgE, eosinofilia, e citochine Th₂ – verosimilmente mediato da IL-10 e TGF-β. (Taher et al. 2008)
2. **VD₃-Fel d 1** legati covalentemente come trattamento desensibilizzante, più potente di Fel d 1-IT nell' inibire **infiammazione eosinofila**, possibilmente alla riduzione della IL-5. (Grundstrom et al. 2012)
3. In topi con livello insufficiente di VD₃, **+VD₃ stabilizza nel tempo** gli effetti benefici della OVA-IT, presumibilmente mediante induzione di tolleranza. (Heine et al. 2014)

4.

Petrarca et al. *Clin Mol Allergy* (2016) 14:7
DOI 10.1186/s12948-016-0044-1

RESEARCH

Clinical and Molecular Allergy

Open Access



Vitamin D3 improves the effects of low dose Der p 2 allergoid treatment in Der p 2 sensitized BALB/c mice

Claudia Petrarca^{1*}, Emanuela Clemente², Valentina Amato¹, Alessia Gatta², Sara Cortese², Alessia Lamolinara³, Cosmo Rossi⁴, Stefania Zanotta⁵, Gianni Mistrello⁵, Roberto Paganelli² and Mario Di Gioacchino^{1,2}

15.30 - 16.30

SESSIONE BREAKING NEWS

Moderatori: I. Massaro, G. Senna

- Vitamin D3 improves the effects of low dose Der p 2 allergoid treatment in Der p 2 sensitized BALB/c mice
C. Petrarca

SALA
VERDE



VD₃+AIT nella pratica clinica

1. **ASMA**: bambini, **potenziamento** della AIT attraverso la promozione dell'aumento delle Treg e delle citochine immunosoppressive IL-10 e TGF- β . (Baris et al. 2014)
2. **RINITE ALLERGICA**: bambini, VD₃+AIT **maggior efficacia** nella riduzione di sintomi nasali e asma (Jerzynska et al. 2016)
3. **Nostro studio in corso**: RINITE ALLERGICA persistente VD₃+AIT in pazienti pediatrici. A tempi successivi durante il periodo di trattamento vengono valutati i **parametri funzionali e clinici** e si prelevano campioni di sangue per valutazioni della risposta immunologica ex vivo.

Altre patologie

Esistono dati di letteratura che indicano che la supplementazione VD₃ avrebbe un effetto positivo anche nella

- inibizione le **patologie autoimmuni Th₁-dipendenti**
- prevenzione il **rigetto di allotrapianto**
- prevenzione o trattamento aggiuntivo della **COPD**

Székely JI, Pataki Á. Effects of vitamin D on immune disorders with special regard to asthma, COPD and autoimmune diseases: a short review. Expert Rev Respir Med. 2012;6(6):683-704.

- **159 studi per:**
vitamin D
supplementation
immune disease

Condizioni trattate:

- Vitamin D deficiency
- Ulcerative colitis
- Sepsis
- **Food Allergy prevention**
- Chron's disease in children
- Systemic Lupus Erythematosus
- Glomerular disease
- Urticaria
- Tuberculosis
- Pneumonia
- Type 1 diabetes
- Type 2 diabetes
- Multiple sclerosis
- **Asthma**
- **Atopic dermatitis**
- **Allergic rhinitis**
- Angioedema
- Inflammatory Bowel Disease IBD
- Immunosenescence
- Amyotrophic lateral sclerosis ALS
- Cystic fibrosis
- Chronic pain syndrome

Conclusioni

- L'effetto immunomodulante della vitamina D nelle patologie immunologiche è condizionato da:
- Differenze di età
- Differenze di genere: gli estrogeni upregolano l'espressione del VDR nel midollo spinale (encefalomielite autoimmune)
- Distribuzione geografica della popolazione
- Meccanismi di azione alternativi (nitric oxide)
- Piano di trattamento
- Dosaggio
- Il miglioramento dello stato della 25(OH)D₃ in gravidanza o nella prima infanzia potrebbe ridurre lo sviluppo di malattie allergiche in bambini ad alto rischio.
- Vit D ha un ruolo protettivo nei confronti dell'asma