

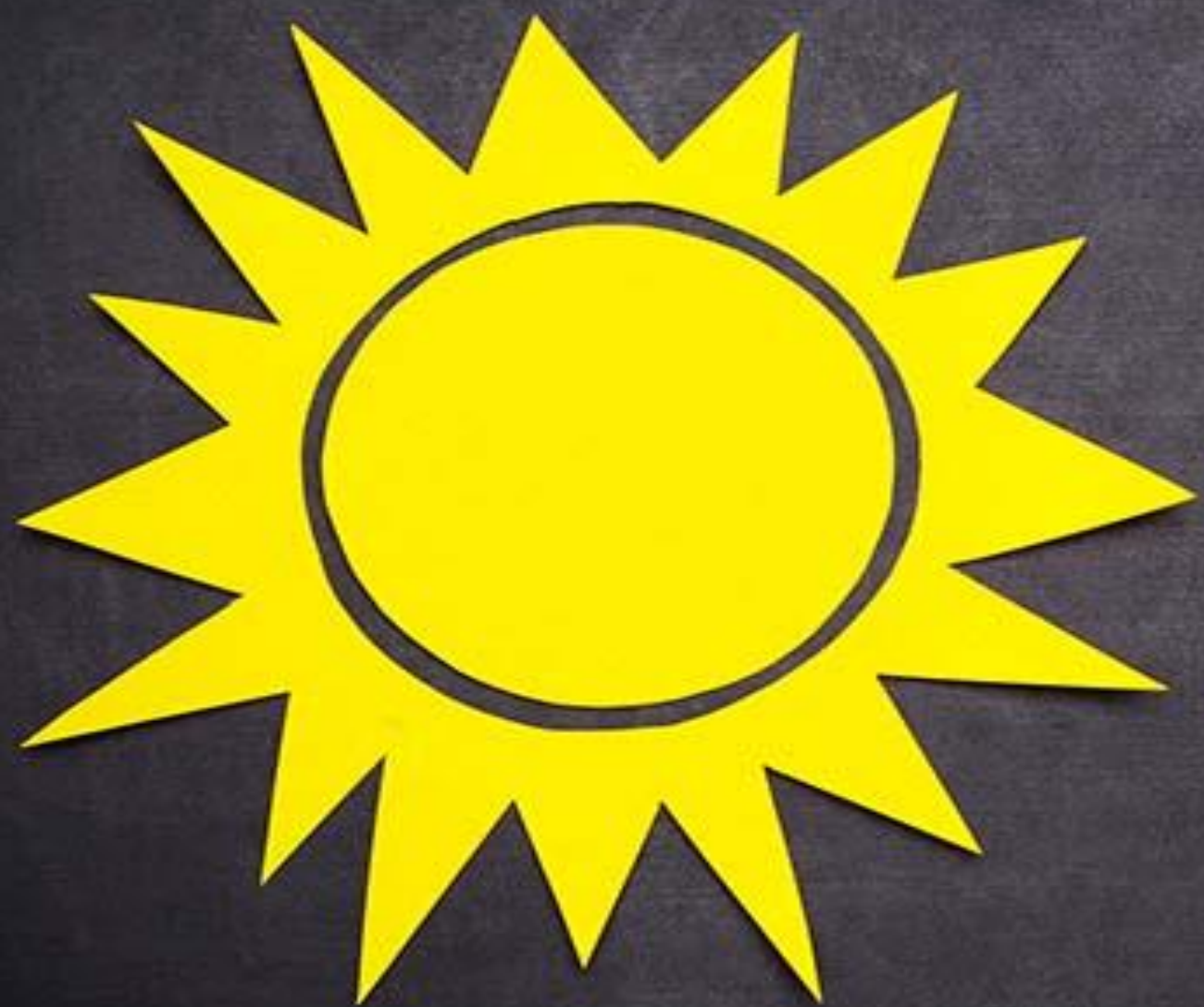


# Η ΑΝΣΟΣΤΡΟΠΟΠΟΙΗΤΙΚΗ ΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D IN VITRO ΚΑΙ Η ΣΧΕΣΗ ΤΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ ΤΗΣ ΜΕ ΤΟΝ ΣΕΛ

Λάμπρος Αθανασίου

Ειδικευόμενος Ρευματολογίας, Γ.Ν. Ασκληπιείο Βούλας

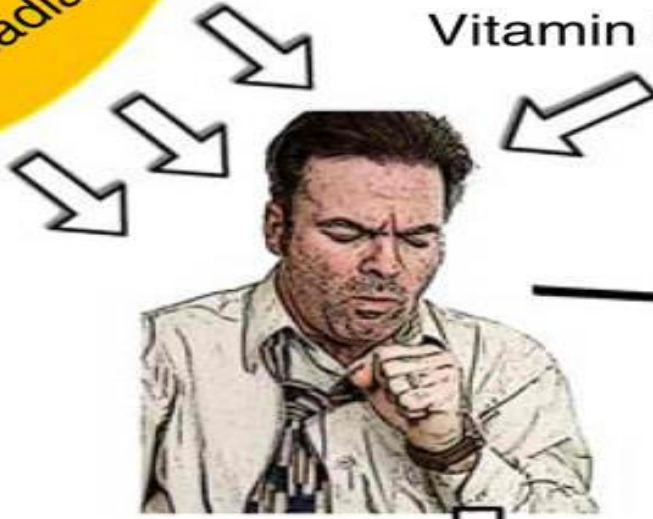
Υποψήφιος διδάκτωρ ΕΚΠΑ, Εργαστήριο Πειραματικής Φυσιολογίας



VITAMIN  
D

UV-B Radiation

Vitamin D enriched food



Anti-microbial killing

LL37

hCAP18



Macrophage, neutrophil or barrier site cell

TLR2/1

Toll-like receptor triggering

Extra renal 1 $\alpha$ -hydroxylase

VDR

+  
1,25(OH)<sub>2</sub>D

Binding to VDRE

Non-Classical Pathway

Classic Pathway

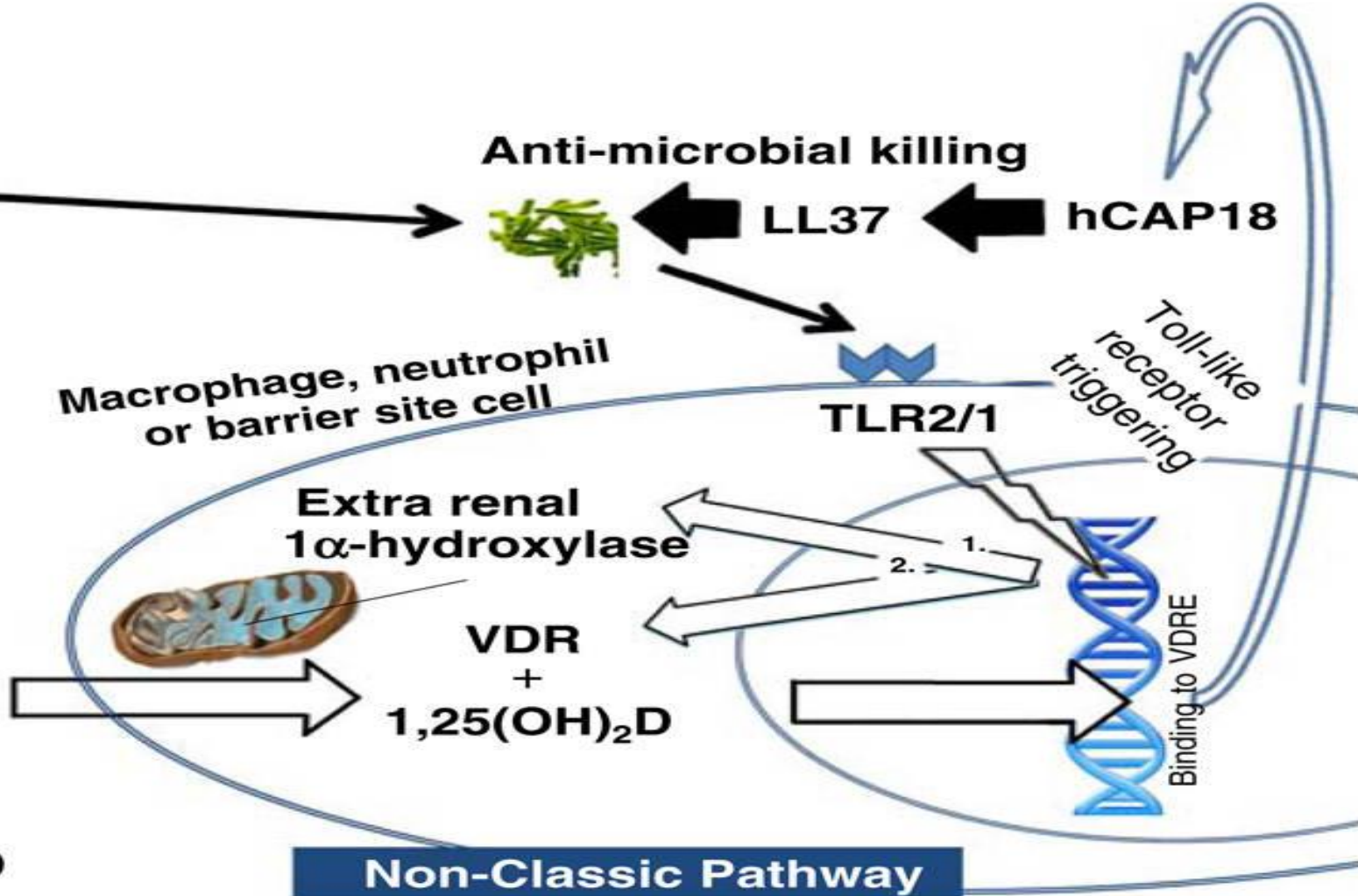
25-hydroxylase

Vitamin D

25(OH)D

1 $\alpha$ -hydroxylase

1,25(OH)<sub>2</sub>D



# Ρόλοι

- Ισορροπία ασβεστίου
- Μυοσκελετικό σύστημα
- Πρόληψη καρκίνων
- Πρόληψη ΣΔ
- Πρόληψη υπέρτασης και καρδιαγγειακών νοσημάτων
- Πρόληψη και ταχύτερη θεραπεία λοιμωδών νοσημάτων
- Ανοσορρύθμιση



# Ανοσορρυθμιστική ικανότητα

- Παρουσία του VDR σε όλο των T λεμφοκυτταρικό πληθυσμό με αύξηση του VDR παρουσία της  $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$

*Veldman et al, Arch. Biochem. Biophys 2000*

- Αναστολή ωρίμανσης των δενδριτικών κυττάρων

*Griffin et al, Proc Natl Acad Sci USA 2001*

- Ευνοεί την παραγωγή Th2 σε σχέση με τα Th1 κύτταρα

*Boonstra et al, J Immunol 2001*

- Ρυθμίζει την παραγωγή αντιμικροβιακών παραγόντων όπως η κατελίκιδίνη και η ντεφενσίνη β2

*Wang et al, J Immunol 2004*

- Μειώνει την παραγωγή Inf- $\gamma$  in vitro και αυξάνει την παραγωγή IL-10

*Dina Ragab et al, Cytokine 2017*

- Σταματάει τον πολλαπλασιασμό των ενεργοποιημένων Β κυττάρων

*Sheng Chen et al, J Immunology 2007*

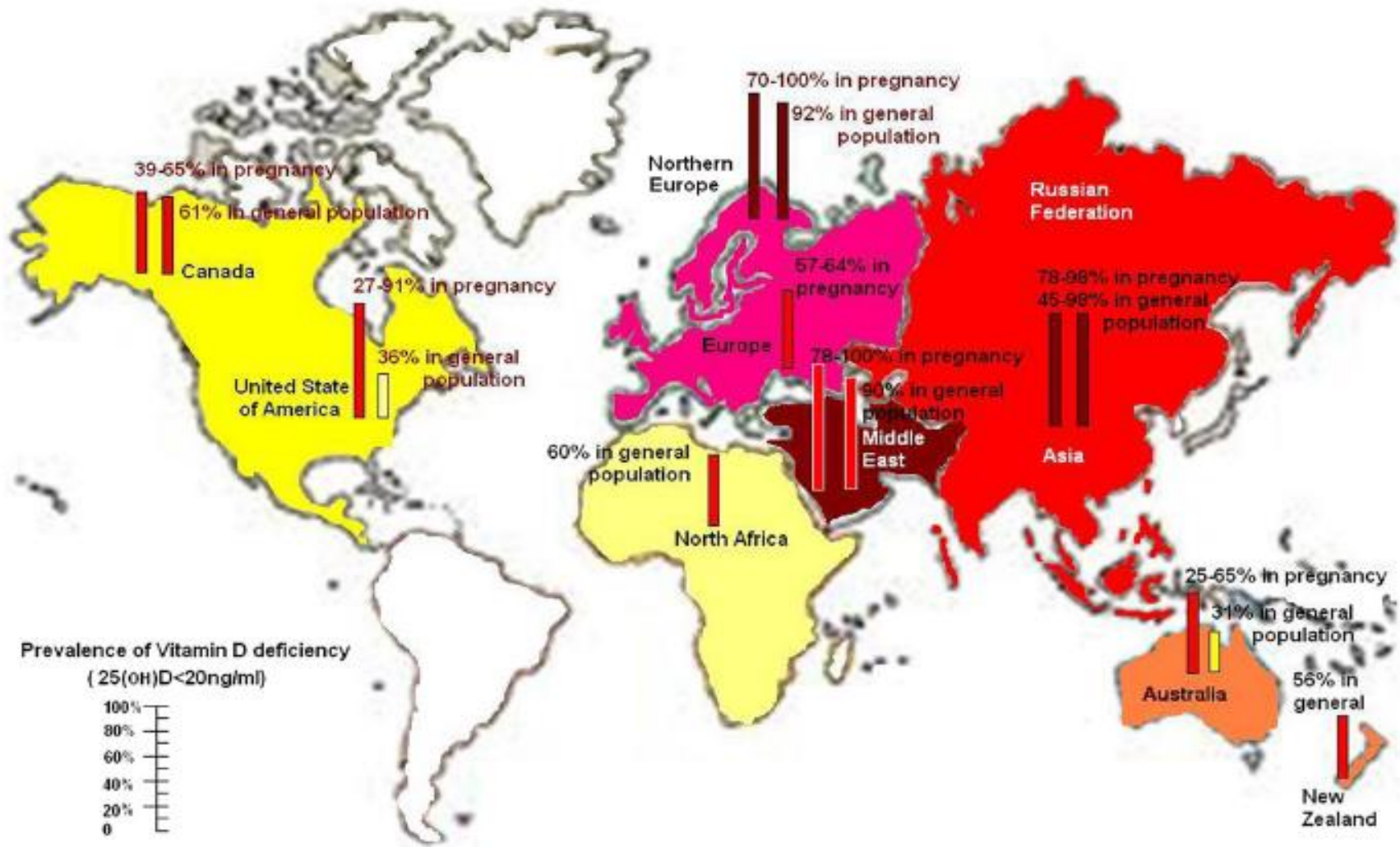
# Τοπική δράση

- Υποδοχείς της βιταμίνης D υπάρχουν σε > 30 ιστούς
- Πρακτικά όλοι οι ιστοί έχουν 25 υδροξυλάση
- Πολλοί ιστοί (πέραν των νεφρών) έχουν 1α-υδροξυλάση
  - Intestine, muscle, islet cells, monocytes, B & T cells, neurons, chondrocytes, colonic enterocytes, prostate, ovary, endothelial cells.....
- Άρα η δραστική μορφή της βιταμίνης D μπορεί να παραχθεί τοπικά σε πολλούς ιστούς
- “Οι μη κλασικές δράσεις της βιταμίνης D είναι ειδικές ανά είδος κυττάρου και παρέχουν νέες δυνητικές κλινικές εφαρμογές για την 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> και τα ανάλογά της”

# Ανεπάρκεια

- Μια σύγχρονη πανδημία, πάνω από 1 δις άνθρωποι πάσχουν
- <20ng/ml έλλειψη
- 20-30ng/ml ανεπάρκεια
- >30ng/ml επάρκεια





Prevalence of Vitamin D deficiency (25(OH)D < 20 ng/ml)

100%  
80%  
60%  
40%  
20%  
0

# Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> ΣΤΗΝ ΕΚΚΡΙΣΗ ΙΝΤΕΡΦΕΡΟΝΗΣ Ι ΑΠΟ ΜΟΝΟΚΥΤΤΑΡΑ IN VITRO

Αθανασίου Λ.1, Νέζος Α.1, Κώστογλου-Αθανασίου Ι.2, Μαυραγάνη Κ.1,  
Αθανασίου Π.3, Κουτσιλιέρης Μ.1

1Εργαστήριο Πειραματικής Φυσιολογίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Αθηνών

2Ενδοκρινολογικό Τμήμα, ΓΝ Αθηνών «Κοργιαλένιο-Μπενάκειο» ΕΕΣ

3Ρευματολογική Κλινική, ΓΝ Θεσσαλονίκης «Άγιος Παύλος»

# Σκοπός

- Σκοπός ήταν η μελέτη της επίδρασης της 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> στην έκκριση της ιντερφερόνης I από μονοκύτταρα ανθρώπου in vitro.

# Μέθοδοι

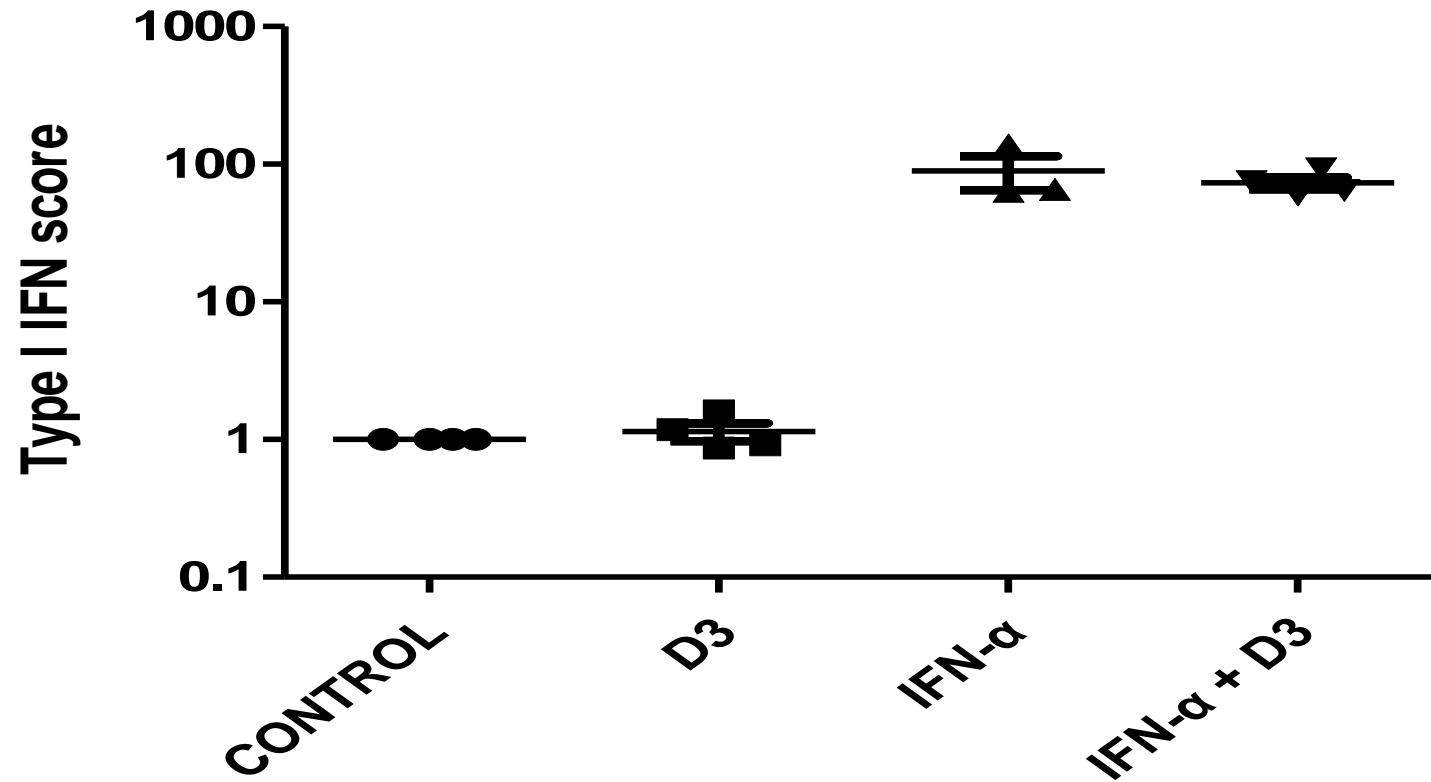
- Ανθρώπια μονοκύτταρα διαχωρίστηκαν από αίμα ληφθέν από υγιή θήλεα άτομα με τη χρήση του πρωτοκόλλου Lymphoprep.
- Ακολούθως τοποθετήθηκαν σε καλλιεργητικούς δίσκους με φρεάτια 106 κύτταρα/φρεάτιο και καλλιεργήθηκαν επί 6 h σε θερμοκρασία 37°C σε υγροποιημένη ατμόσφαιρα 5% CO<sub>2</sub> υπό την παρουσία ή απουσία ιντερφερόνης α 400 U, 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 250 pmol, και συνδυασμού ιντερφερόνης 400 U και 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 250 pmol.

# Μέθοδοι

- Ακολούθως το περιεχόμενο εκάστου φρεατίου φυγοκεντρήθηκε και το ίζημα υπέστη επίδραση με Trizol για την απομόνωση RNA γονιδίων που είναι γνωστό ότι διεγείρονται από την ιντερφερόνη α.
- Εγινε real time PCR για τα γονίδια MX1, IFIT1, IFI44 και του GAPDH ως γονίδιο ελέγχου.

# Αποτελέσματα

- Παρατηρήθηκε ότι η ιντερφερόνη α διεγείρει τα γονίδια που σχετίζονται με την έκκριση της ιντερφερόνης I, δηλαδή ότι ανατροφοδοτεί θετικά την έκκρισή της.
- Παρατηρήθηκε ότι η 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> τροποποιεί την έκφραση των γονιδίων που σχετίζονται με την έκκριση της ιντερφερόνης α



Type I IFN score after treatment with 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, interferon  $\alpha$  and both interferon  $\alpha$  and 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>

# Συμπεράσματα

- Η βιταμίνη D διερευνάται για τις ανοσοτροποποιητικές της δράσεις.
- Στην παρούσα μελέτη η βιταμίνη D βρέθηκε να τροποποιεί την απόκριση των ανθρώπων μονοκυττάρων στη δράση της ιντερφερόνης α.



**ΣΕΛ ΚΑΙ ΒΙΤΑΜΙΝΗ D**

# Εισαγωγή

- Ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος (ΣΕΛ) είναι πολυσυστηματική αυτοάνοση νόσος που προσβάλλει καθ' υπεροχήν γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας.
- Η βιταμίνη D φαίνεται ότι έχει ανοσορρυθμιστική δράση και έχουν παρατηρηθεί χαμηλά επίπεδα της ορμόνης αυτής σε ασθενείς με αυτοάνοσα ρευματικά νοσήματα.

# Σκοπός

- Σκοπός της εργασίας ήταν η περιγραφή ομάδας ασθενών με ΣΕΛ στην οποία παρατηρήθηκε ανεπάρκεια βιταμίνης D και να καταγραφεί η σχέση των επιπέδων της βιταμίνης D με την ενεργότητα της νόσου.

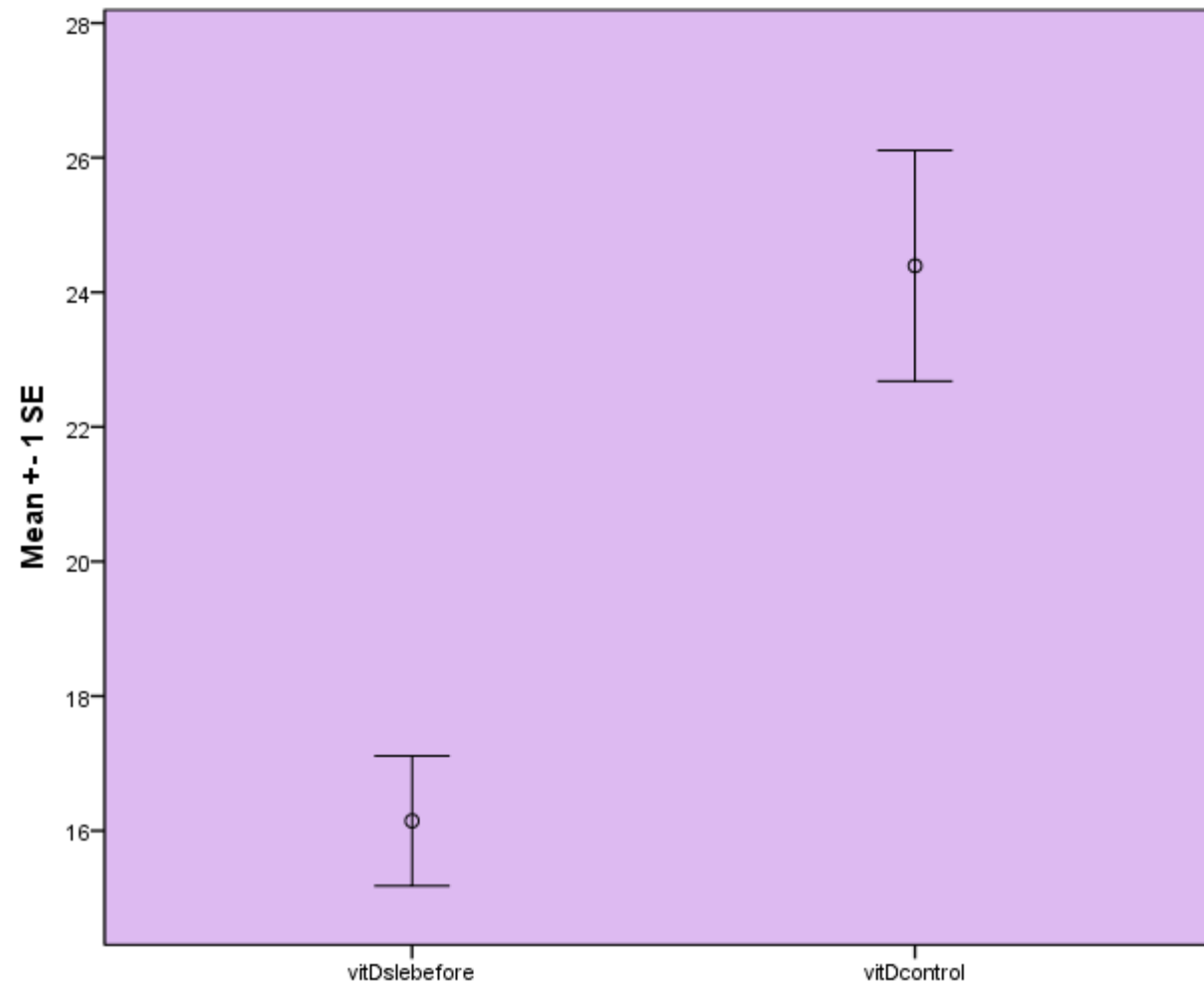
# Μέθοδοι

- Περιγράφεται ομάδα 45 ασθενών με ΣΕΛ.
- Οι ασθενείς διαγνώστηκαν με ΣΕΛ και είχαν αρθραλγίες, δερματικές εκδηλώσεις, κόπωση και ελαττωμένα επίπεδα C3 και C4.
- Στους ασθενείς μετρήθηκαν τα επίπεδα της 25(OH)D3 στο αίμα.

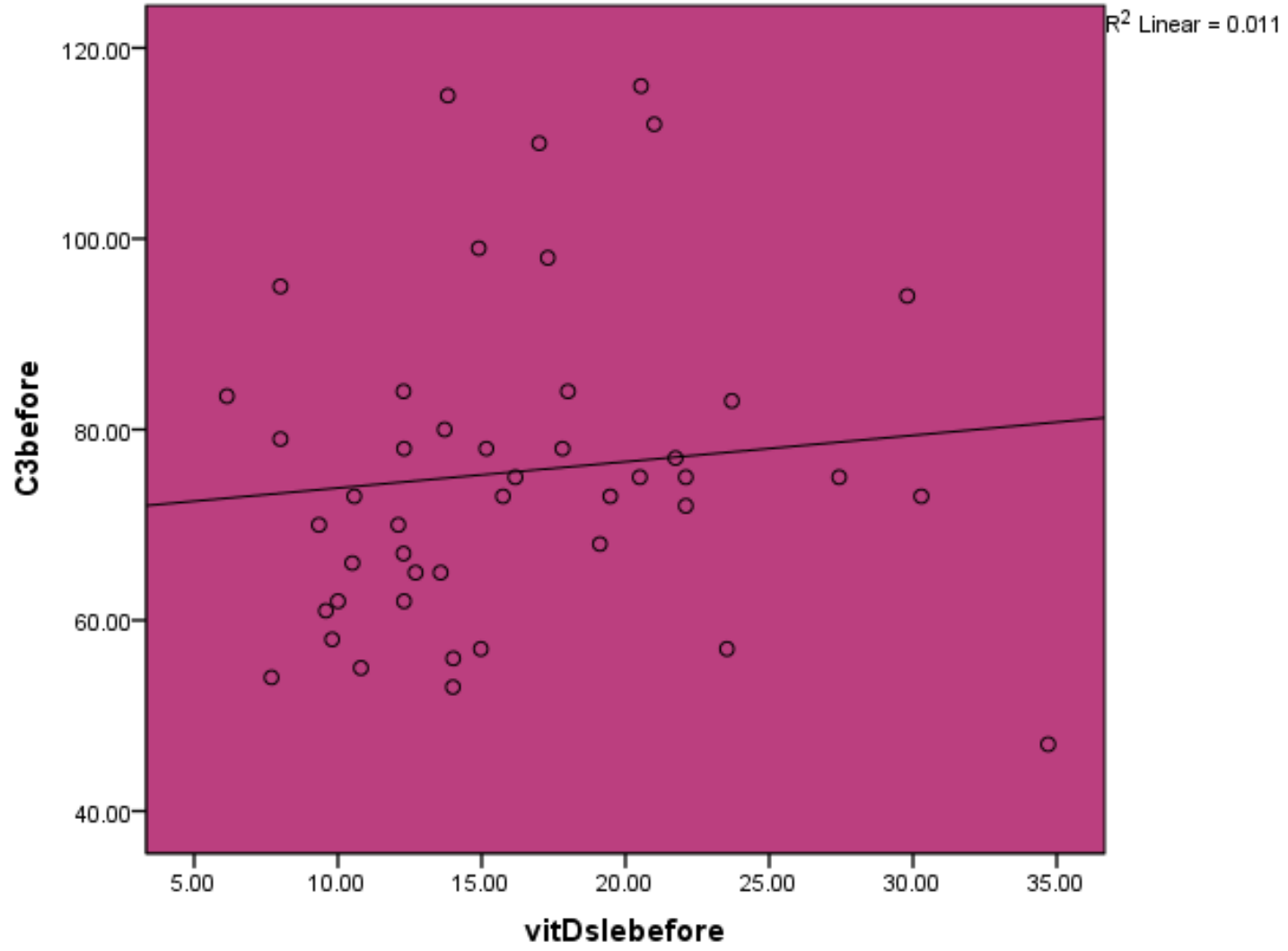
# Μέθοδοι

- Για την εκτίμηση της σχέσης των επιπέδων 25(OH)D3 μεταξύ ασθενών και controls έγινε Student's t test.
- Για την εκτίμηση της σχέσης μεταξύ επιπέδων 25(OH)D3 και C3 C4 και του δείκτη ενεργότητας της νόσου SLEDAI έγινε γραμμική ανάλυση σχετικότητας – regression analysis.

## 25(OH)D3 levels in SLE patients and controls, $p < 0.001$ , Student's t test



25(OH)D3 levels in relationship to C3 levels in SLE patients

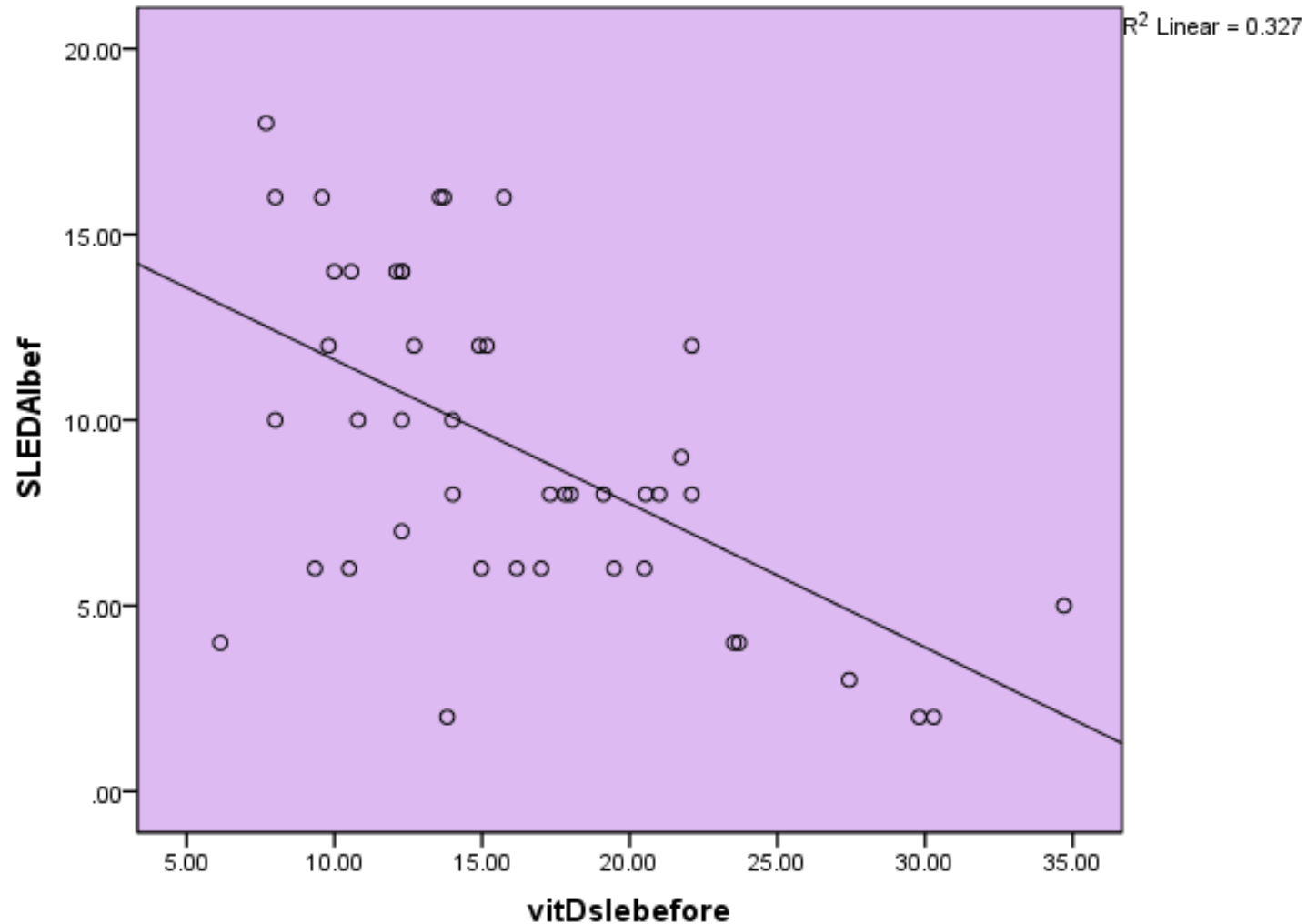




Παρατηρήθηκε ανάλογη σχέση μεταξύ επιπέδων 25(OH)D3 και C4 στους ασθενείς με ΣΕΛ, correlation coefficient 0.316,  $p < 0.05$ , linear regression analysis



### 25(OH)D3 levels in relationship to disease activity as assessed by SLEDAI in SLE patients



Παρατηρήθηκε αντιστρόφως ανάλογη σχέση μεταξύ 25(OH)D3 και του δείκτη ενεργότητας της νόσου SLEDAI σε ασθενείς με ΣΕΛ, correlation coefficient  $-0.572$ ,  $p < 0.001$ , linear regression analysis

## Βιταμίνη D και ΣΕΛ

Στους ασθενείς με ΣΕΛ  
παρατηρήθηκαν χαμηλά  
επίπεδα 25(OH)D3

Παρατηρήθηκε αντιστρόφως  
ανάλογη σχέση μεταξύ  
25(OH)D3 και του δείκτη  
ενεργότητας της νόσου  
SLEDAI

# Συσχέτιση της έκφρασης του γονιδίου της ιντερφερόνης α και Βιταμίνης D

- Μελετήθηκαν 123 Αιγύπτιες γυναίκες με ΣΕΛ και 100 χρησιμοποιήθηκαν ως υγιή controls
- Σκοπός ήταν να μελετηθεί η σχέση των επιπέδων της βιταμίνης D στον ορό με την ενεργότητα της νόσου και την επίδραση πάνω στην έκφραση του γονιδίου της INF-α

# Αποτελέσματα

- Στους ασθενείς με ΣΕΛ και νεφρίτιδα παρατηρήθηκε αρνητική συσχέτιση μεταξύ βιταμίνης D και αντι-dsDNA και ΤΚΕ
- Στους ασθενείς με ΣΕΛ και νεφρίτιδα παρατηρήθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ βιταμίνης D και C3 και C4

# Αποτελέσματα

- Στους ασθενείς με ΣΕΛ παρατηρήθηκε αρνητική συσχέτιση μεταξύ της ανεπάρκειας της βιταμίνης D της ενεργότητας της νόσου και της νεφρίτιδας
- Στους ασθενείς με ΣΕΛ η ανεπάρκεια της βιταμίνης D σχετίσθηκε με αυξημένη έκφραση του γονιδίου της ιντερφερόνης-α

# Η κλινική σημασία της Βιταμίνης D στον ΣΕΛ

- Σκοπός της συγκεκριμένης συστηματικής ανασκοπήσεως ήταν να γίνει μια να εκτιμηθεί η κλινική σημασία της βιταμίνης D στον ΣΕΛ εκτιμώντας και συνοψίζοντας τα στοιχεία από παλαιότερες δημοσιευμένες μελέτες
- Ελέγχθηκαν οι παρακάτω βάσεις δεδομένων: Medline, Scopus, Web of Knowledge και CINAHL μεταξύ 2000 και 2012

# Αποτελέσματα

- A total of 22 studies met the selection criteria. The majority of the studies were observational (95.5%) and cross sectional (90.9%).
- Out of the 15 studies which looked into the association between vitamin D and SLE disease activity, 10 studies (including the 3 largest studies in this series) revealed a statistically significant inverse relationship.
- For disease damage, on the other hand, 5 out of 6 studies failed to demonstrate any association with vitamin D levels.
- Cardiovascular risk factors such as insulin resistance, hypertension and hypercholesterolaemia were related to vitamin D deficiency, according to 3 of the studies.

# Συμπέρασμα

There is convincing evidence to support the association between vitamin D levels and SLE disease activity.



# Take home message

- Η βιταμίνη D έχει ανοσοτροποποιητικές ιδιότητες
- Η ανεπάρκειά της αποτελεί μία σύγχρονη πανδημία
- Στον ΣΕΛ παρατηρείται ανεπάρκεια της βιταμίνης D, η οποία σχετίζεται με αυξημένη ενεργότητα της νόσου



*THANK YOU*