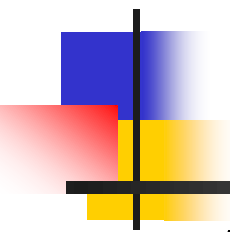




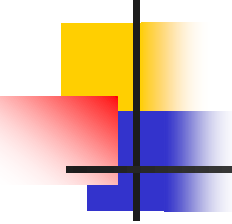
Βιταμίνη D και Αυτοανοσία

Δρ. Παναγιώτης Αθανασίου
Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Αθηνών
MSc Διοίκησης Μονάδων Υγείας
Ρευματολόγος
Συντονιστής Διευθυντής
Ρευματολογικής Κλινικής
Διευθυντής Παθολογικού Τομέα
ΓΝ Θεσσαλονίκης «Άγιος Παύλος»

10^ο Πανελλήνιο Συνέδριο ΕΠΕΜΥ
Πόρτο Χέλι 27.4-1.5/2018



**Δεν υπάρχει σύγκρουση
συμφερόντων**



Αυτοανοσία

- Σήμερα υπάρχει πανδημία αυτοανόσων νοσημάτων



The Footprints of Poly-Autoimmunity: Evidence for Common Biological Factors Involved in Multiple Sclerosis and Hashimoto's Thyroiditis

Simona Perga^{1,2,3*}, Serena Martire^{1,2†}, Francesca Montarolo^{1,2,3†}, Ilaria Giordani^{4†}, Michela Spadaro^{1,2}, Gabriele Bono^{1,2}, Stefania Corvisieri⁴, Ilaria Messuti⁴, Giancarlo Panzica^{1,2}, Fabio Orlandi⁴ and Antonio Bertolotto^{1,2}

¹Neuroscience Institute Cavalieri Ottolenghi (NICO), Orbassano, Turin, Italy; ²Regional Reference Centre for Multiple Sclerosis (CReSM), University Hospital S. Luigi Gonzaga, Orbassano, Turin, Italy; ³Department of Neuroscience Rita Levi Montalcini, University of Turin, Turin, Italy; ⁴SCDU Endocrinology and Metabolism, Humanitas Gradenigo Hospital, Department of Oncology, University of Turin, Turin, Italy

OPEN ACCESS

Edited by:

Bert A. 'T Hart,
Biomedical Primate Research
Centre, Netherlands

Reviewed by:

Ryan Ramanujam,
Karolinska Institute (KI), Sweden
Rahmeh Klein,
Universität Tübingen, Germany

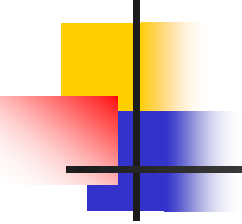
*Correspondence:

Simona Perga
simona.perga@unito.it

[†]These authors have contributed
equally to this work.

Specialty section:

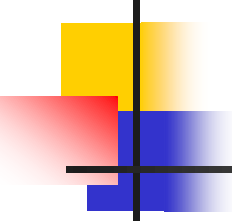
Autoimmune diseases are a diverse group of chronic disorders and affect a multitude of organs and systems. However, the existence of common pathophysiological mechanisms is hypothesized and reports of shared risk are emerging as well. In this regard, patients with multiple sclerosis (MS) have been shown to have an increased susceptibility to develop chronic autoimmune thyroid diseases, in particular Hashimoto's thyroiditis (HT), suggesting an autoimmune predisposition. However, studies comparing such different pathologies of autoimmune origin are still missing till date. In the present study, we sought to investigate mechanisms which may lead to the frequent coexistence of MS and HT by analyzing several factors related to the pathogenesis of MS and HT in patients affected by one or both diseases, as well as in healthy donors. In particular, we analyzed peripheral blood mononuclear cell gene-expression levels of common candidate genes such as TNFAIP2, NR1A family, RACH2, FOXP2, and PRDM5, in addition to the regul-



The footprints of poly-autoimmunity Evidence for common biological factors involved in multiple sclerosis and Hashimoto's thyroiditis

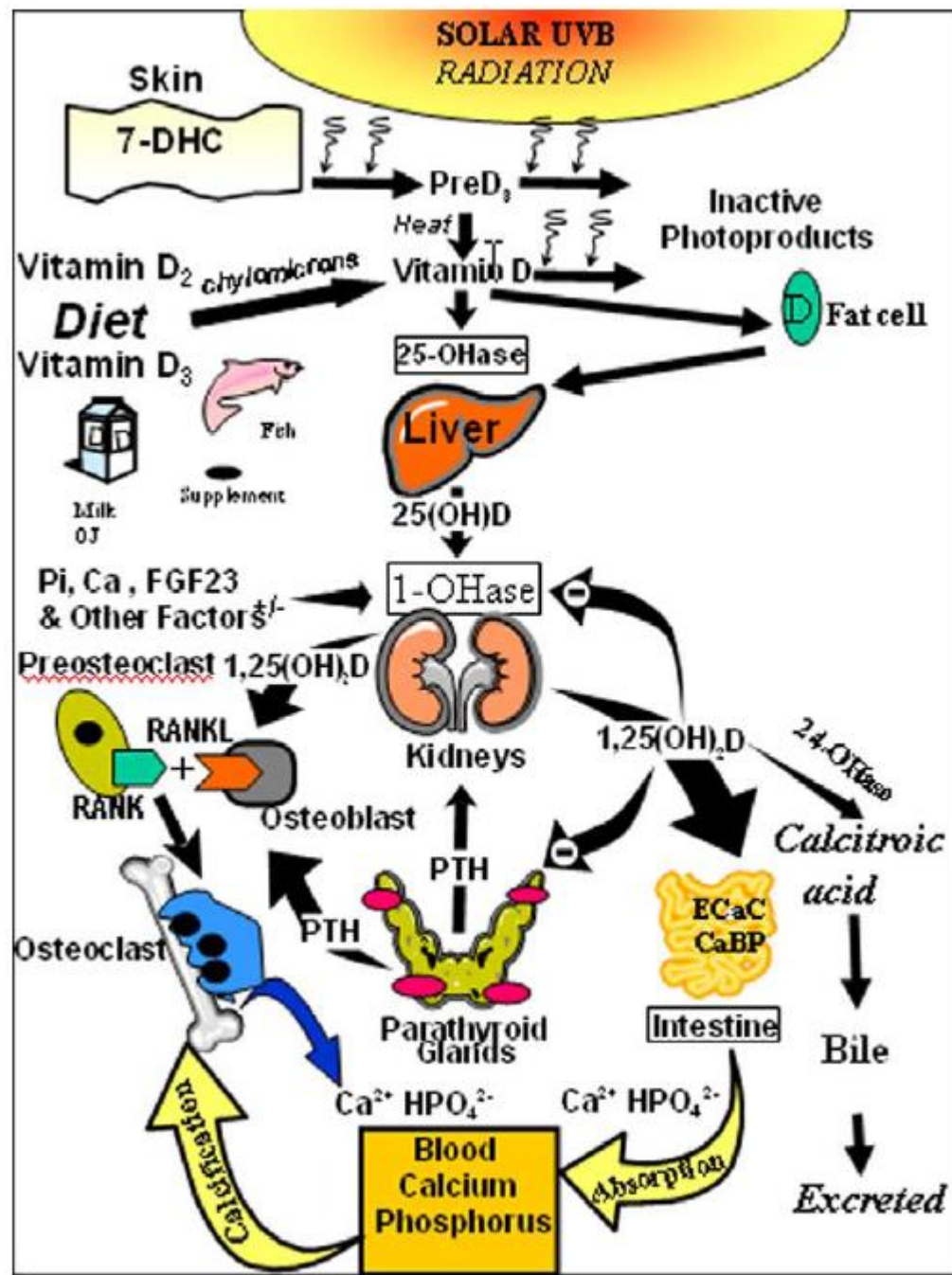
Διερευνήθηκαν γενετικοί παράγοντες και τα επίπεδα της βιταμίνης D ως παράγοντες επαγωγής στους ίδιους ασθενείς πολλών αυτοανόσων νοσημάτων

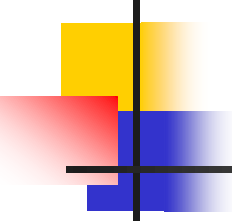
Perga S et al, Frontiers in Immunology 2018



Βιταμίνη D

- Είναι ομάδα λιποδιαλυτών σεκοστεροειδών
- Κυριότερες μορφές
 - Χοληκαλσιφερόλη
 - Εργοστερόλη
 - $25(\text{OH})\text{D}_3$
 - $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$
- Βιοσυντίθεται στο δέρμα

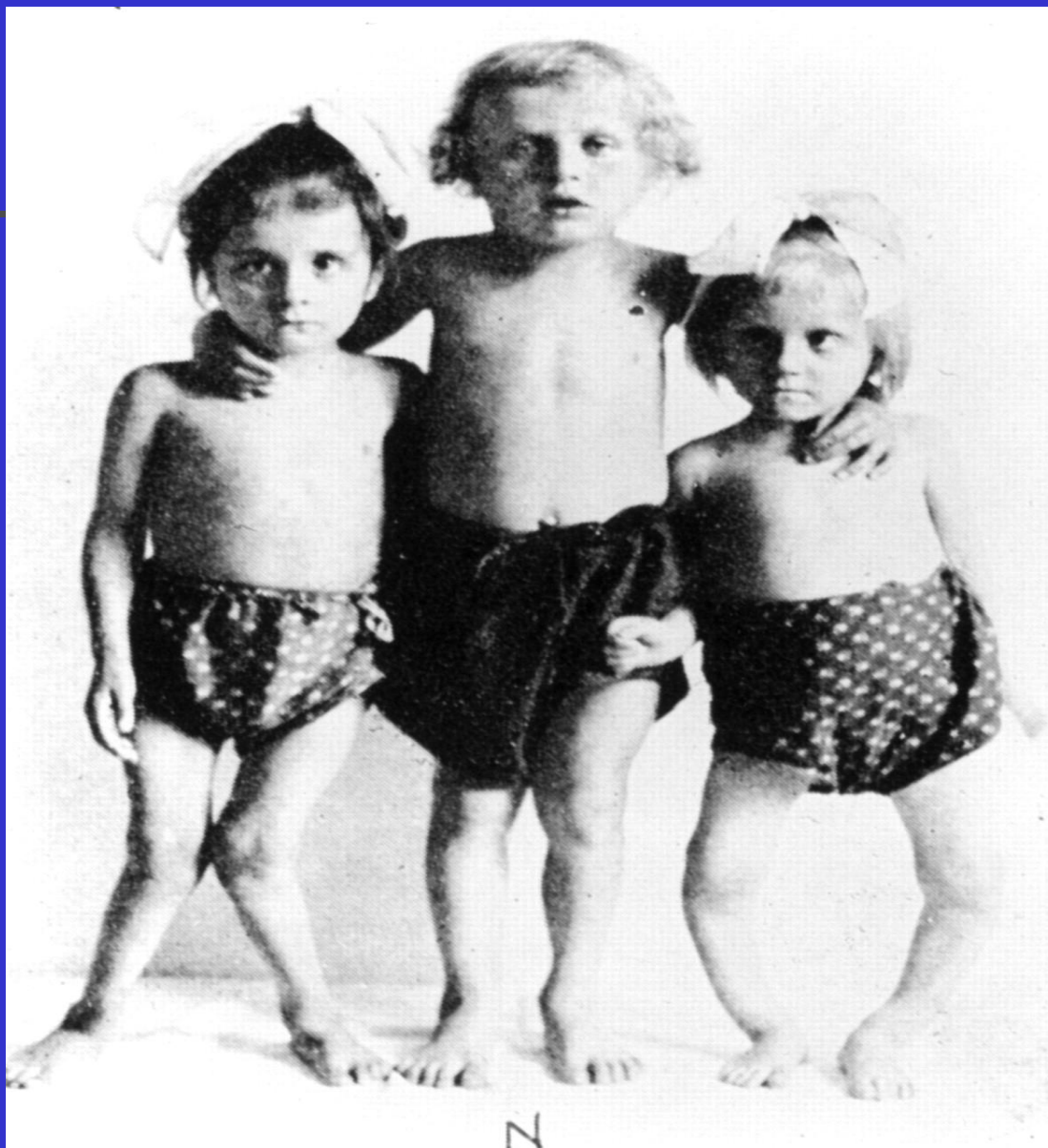




Βιταμίνη D

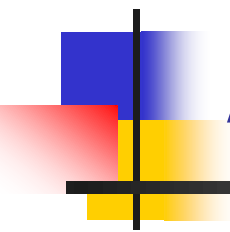
■ Ρόλοι

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

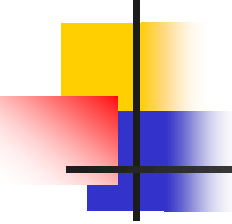


Είμαστε οι Σύγχρονοι Ανθρωποι των Σπηλαίων



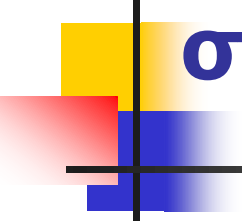


Βιταμίνη D και Ανοσορρύθμιση



Ανεπάρκεια Βιταμίνης D και Ανοσορρύθμιση

- **Η ανεπάρκεια της βιταμίνης D έχει σχετισθεί με την αύξηση του κινδύνου εμφάνισης αυτοανόσων νοσημάτων**
 - **σακχαρώδους διαβήτη τύπου 1**
 - **κατά πλάκας σκλήρυνσης**
 - **ρευματοειδούς αρθρίτιδας**



Επίδραση της Βιταμίνης D στην Ανοσιακή Λειτουργία

- **Helper T cells (Th) central to antigen-specific immune responses**
- **Th₁ - Th₂ are direct targets of 1,25(OH)₂D₃**

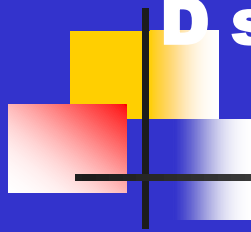
Incidence of type 1 diabetes by use of vitamin D supplements in infancy



	Cases	Incidence /100,000 years at risk	Crude RR (95% CI)	Adjusted* RR (95% CI)
Use of vitamin D supplements				
Not at all	2	204	1 (reference)	1 (reference)
Irregularly	12	33	0.16 (0.04-0.72)	0.16 (0.04-0.74)
Regularly	67	24	0.12 (0.03-0.47)	0.12 (0.03-0.51)

* Adjusted for neonatal, social and anthropometric factors.

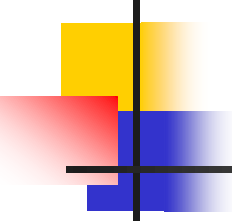
Incidence of type 1 diabetes by dose of vitamin D supplementation



	Cases	Incidence /100,000 years at risk	Crude RR (95% CI)	Adjusted [*] RR (95% CI)
Dose of Vitamin D [†]				
Low	2	96	1 (reference)	1 (reference)
Recommended	63	24	0.20 (0.05-0.84)	0.21 (0.05-0.88)
High	2	15	0.14 (0.02-0.97)	0.14 (0.02-1.01)

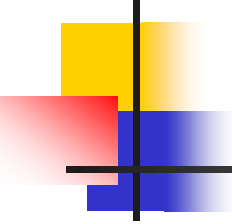
* Adjusted for neonatal, social and anthropometric factors.

† Dose has been presented for infants receiving vitamin D regularly



Βιταμίνη D και Πολλαπλή Σκλήρυνση

- Η ανεπάρκεια της βιταμίνης D σχετίζεται με τη βαρύτητα νόσου στην κατά πλάκας σκλήρυνση



ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΚΑΙ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ

Ι. Κώστογλου-Αθανασίου^{1,2}, Λ. Αθανασίου², Ε. Ξανθάκου³, Π. Σπυρόπουλος⁴, Π. Αθανασίου⁵, Μ. Κουτσιλιέρης²

¹Ενδοκρινολογικό Τμήμα, ΓΝ Αθηνών «Κοργιαλένειο-Μπενάκειο» ΕΕΣ

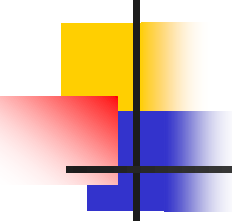
²Εργαστήριο Πειραματικής Φυσιολογίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Αθηνών

³Ενδοκρινολόγος, Σπάρτη

⁴Ενδοκρινολόγος, Αθήνα

⁵Ρευματολογική Κλινική, Ιατρείο Αυτοανόσων Νοσημάτων, ΓΝ Θεσσαλονίκης «Άγιος Παύλος»

Πανελλήνιο Ενδοκρινολογικό Συνέδριο 4 2017



ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΚΑΙ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ

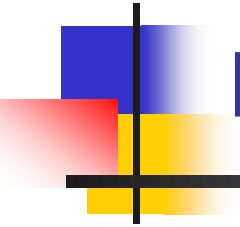
Μέθοδοι: Περιγράφεται ομάδα 15 ασθενών, 10 γυναικών και 5 ανδρών, ηλικίας από 32 – 51 ετών, που έπασχαν από πολλαπλή σκλήρυνση. Οι ασθενείς ελάμβαναν θεραπεία με ανοσορρυθμιστικά φάρμακα για τη νόσο. Στους ασθενείς μετρήθηκαν τα επίπεδα της 25(OH)D₃ με ραδιοανοσολογική μέθοδο καθώς και τα επίπεδα Ca και P αίματος.

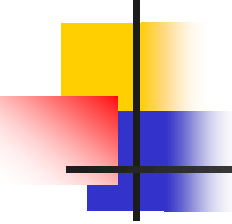
Αποτελέσματα: Στην ομάδα των ασθενών με πολλαπλή σκλήρυνση 12 ασθενείς είχαν πλήρη ανεπάρκεια βιταμίνης D, καθώς τα επίπεδα 25(OH)D₃ ήταν <10 ng/ml. Σε 3 ασθενείς παρατηρήθηκαν επίπεδα 25(OH)D₃ < 30 ng/ml. Τα επίπεδα Ca και P αίματος ήταν φυσιολογικά στους ασθενείς που μελετήθηκαν. Στους ασθενείς χορηγήθηκε βιταμίνη D.

Συμπεράσματα: Σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση μπορεί να παρατηρηθεί ανεπάρκεια βιταμίνης D. Η ανεπάρκεια βιταμίνης D μπορεί να συμβάλει στην απώλεια ανοσοανοχής, συμβάλλοντας με τον τρόπο αυτό στην παθογένεια της πολλαπλής σκλήρυνσης. Στους ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση, η ανεπάρκεια της βιταμίνης D πρέπει να αντιμετωπίζεται με εξωγενή χορήγηση της ορμόνης καθώς φαίνεται ότι η χορήγηση βιταμίνης D μπορεί να συμβάλλει στην επαγωγή ή και διατήρηση ύφεσης της νόσου.

Βιταμίνη D

και Μεταβολικά Νοσήματα

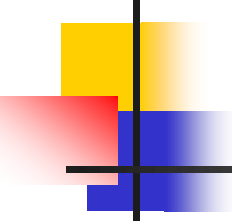




Vitamin D and Diabetes Mellitus 2

- **Vitamin D deficiency appears to be related to the development of diabetes mellitus type 2 and the metabolic syndrome**

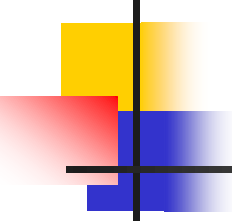
Lim et al, Am J Clin Nutr 2013



Vitamin D and Gestational Diabetes Mellitus

- **Vitamin D seems to affect glucose homeostasis, vitamin D levels having been found to be inversely related to glycosylated hemoglobin levels in gestational diabetes mellitus**
- **Additionally, vitamin D appears to protect from the development of gestational diabetes mellitus**

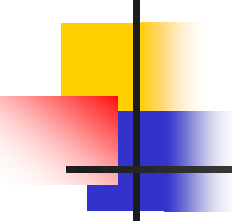
Lau et al, Med J Aust 2011



Vitamin D and DM2

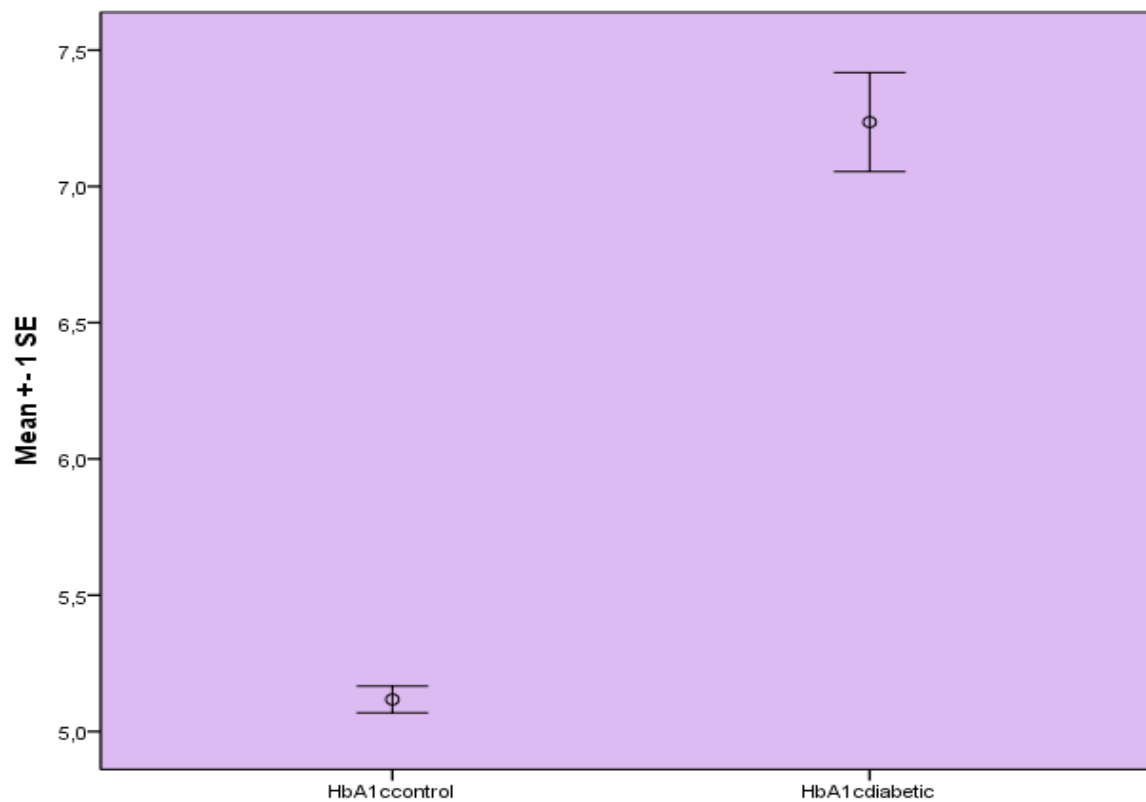
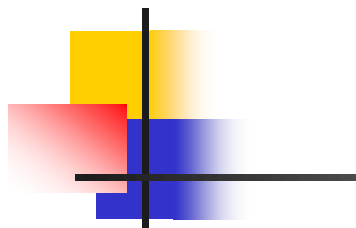
- We studied the relationship between 25(OH)D₃ levels and glycemic control in patients with diabetes mellitus type 2

Kostoglou-Athanassiou et al, Vitamin D and glycemic control in diabetes mellitus type 2, Ther Adv Endocrinol Metab 2013, 4:122–128

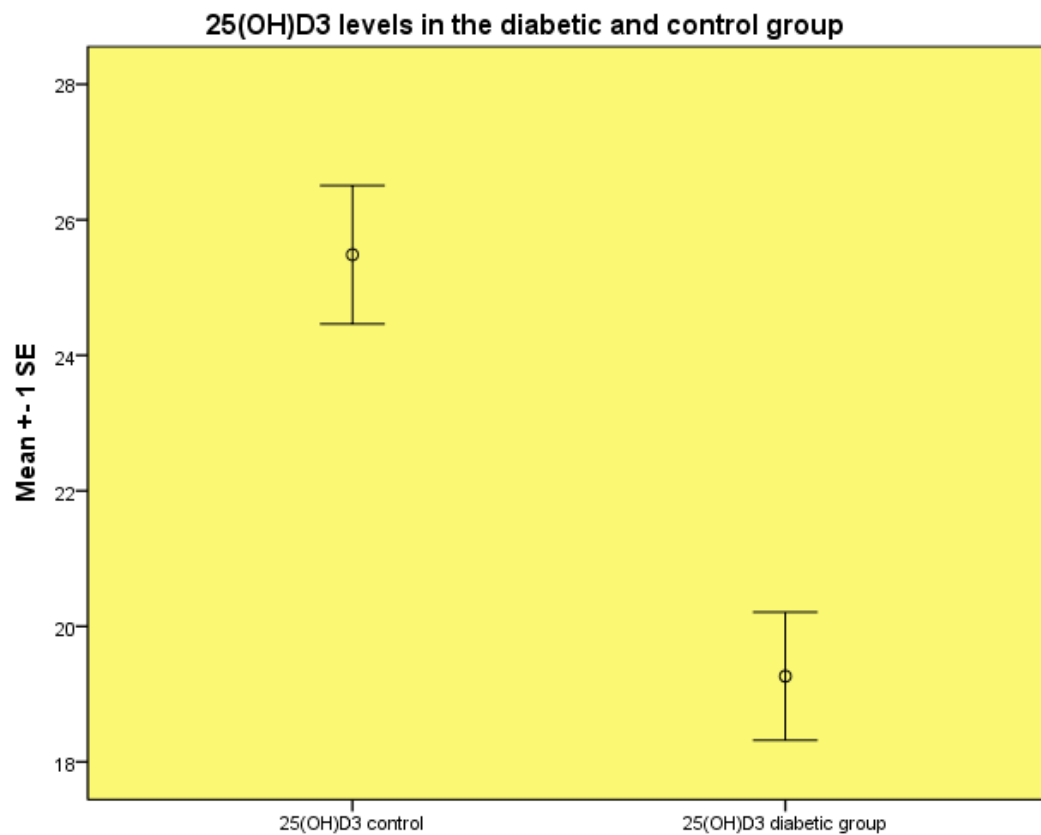
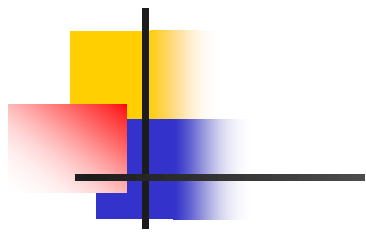


Vitamin D and DM 2

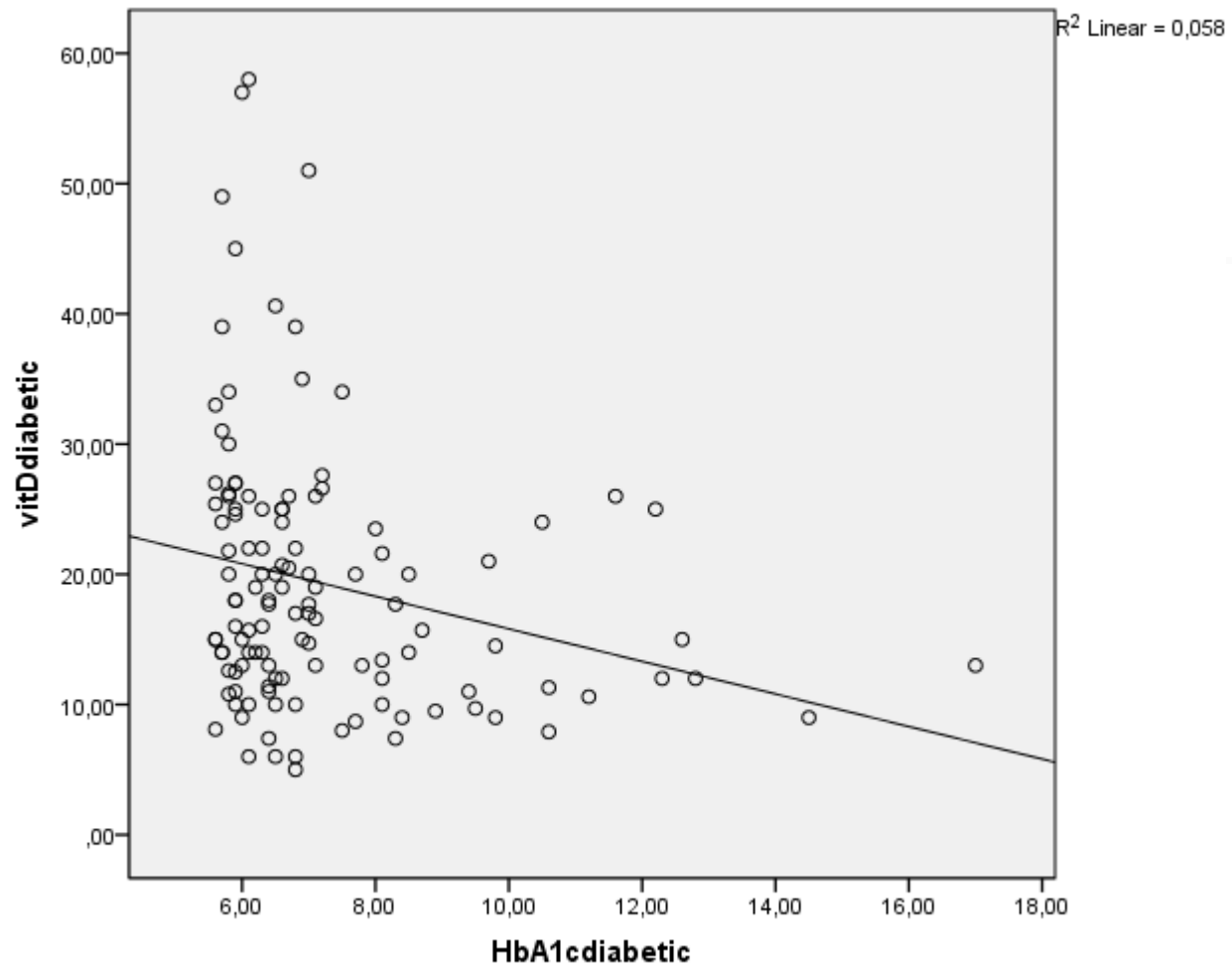
- **We have shown that vitamin D levels are lower in the diabetics than in the control group and that vitamin D affects glucose control in the diabetics ($p < 0.001$)**
- **Vitamin D levels were shown to be inversely correlated with glycosylated hemoglobin levels in type 2 diabetes mellitus patients**
- **Interestingly, an inverse linear relationship was found between vitamin D levels and glycosylated hemoglobin in both diabetes mellitus type 2 patients and controls**
- **It appears that vitamin D may be related to glucose control in diabetes mellitus type 2**



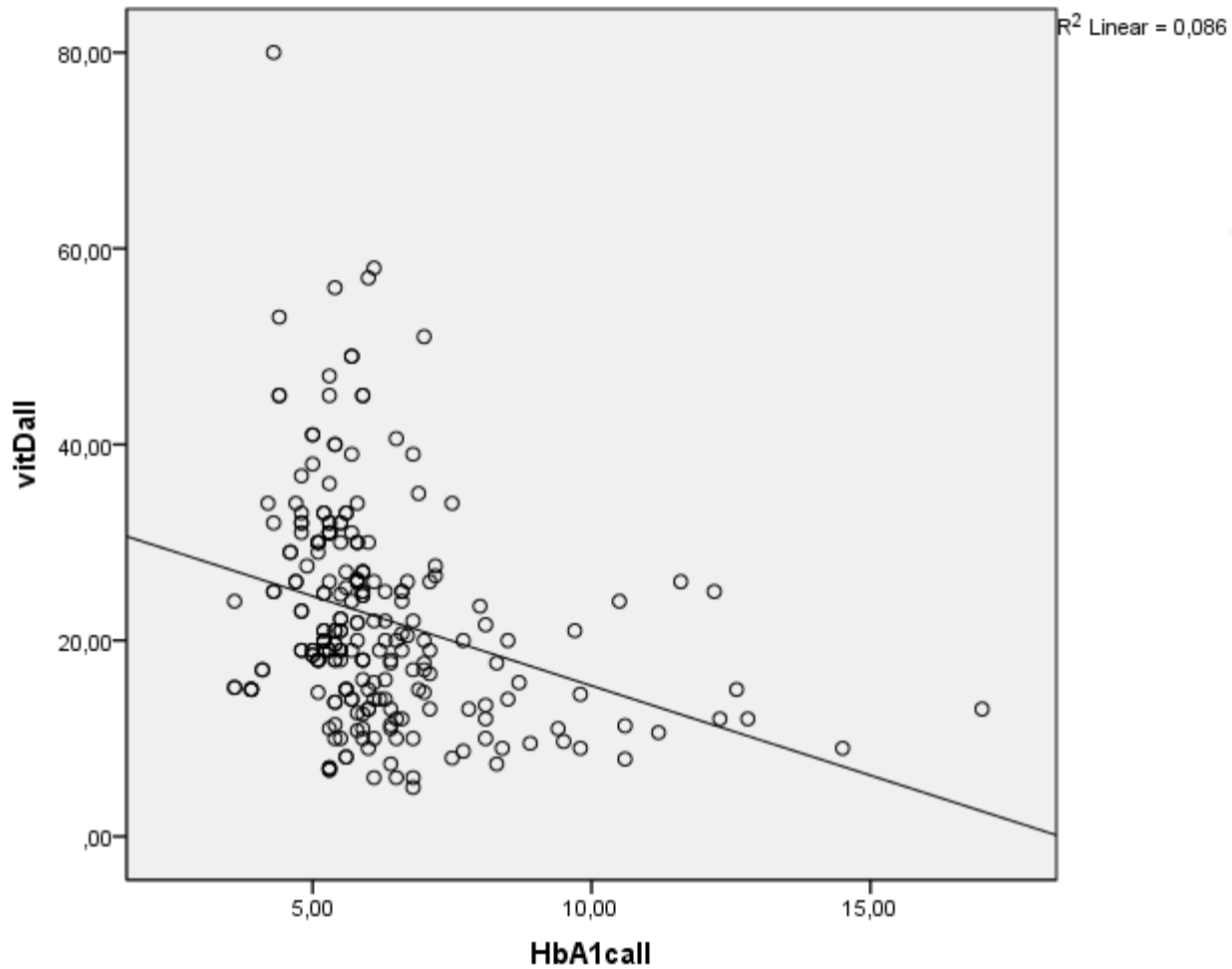
***Kostoglou-Athanassiou et al,
Vitamin D and glycemic control in diabetes mellitus type 2,
Ther Adv Endocrinol Metab 2013, 4:122–128***



***Kostoglou-Athanassiou et al,
Vitamin D and glycemic control in diabetes mellitus type 2,
Ther Adv Endocrinol Metab 2013, 4:122–128***



Kostoglou-Athanassiou et al, Vitamin D and glycemic control in diabetes mellitus type 2, Ther Adv Endocrinol Metab 2013, 4:122–128



***Kostoglou-Athanassiou et al, Vitamin D and
glycemic control in diabetes mellitus type 2,
Ther Adv Endocrinol Metab 2013, 4:122–128***



Βιταμίνη D και ΣΔ 2

- **Beta cells contain the vitamin D receptor**
- **$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ stimulates insulin release**
- **Insulin release is reduced in vitamin D deficient animals**
- **$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ prevents development of diabetes in the NOD mouse**
- **Recent meta-analyses associate low vitamin D status with increased risk of type 2 diabetes and metabolic syndrome**

Η Βιταμίνη D έχει Τοπική Δράση

- Vitamin D receptors are present in > 30 tissues
- Essentially all tissues have 25 hydroxylase
- Many tissues (not just kidney) possess 1 α -hydroxylase
 - Intestine, muscle, islet cells, monocytes, B & T cells, neurons, chondrocytes, colonic enterocytes, prostate, ovary, endothelial cells.....
- 1,25(OH)₂D₃ can be produced locally in many tissues
- Reasonable that low D status impairs local 1,25(OH)₂D₃ production
- *"Οι μη κλασικές δράσεις της βιταμίνης D είναι ειδικές ανά είδος κυττάρου και παρέχουν νέες δυνητικές κλινικές εφαρμογές για την 1,25(OH)₂D₃ και τα ανάλογά της"*

Colonic Intestinal Lumen

Gut Microbiota

(over 1000 species
10¹⁴ organisms,
3.3 million genes)

? Vitamin D

Gut Epithelium



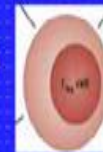
Dendritic Cells



Gut Submucosa

Gut associated Lymphoid Tissue (GALT)

T-reg cells



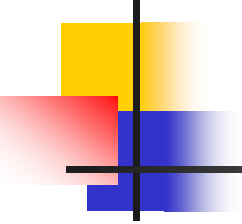
Vitamin D

Vitamin D

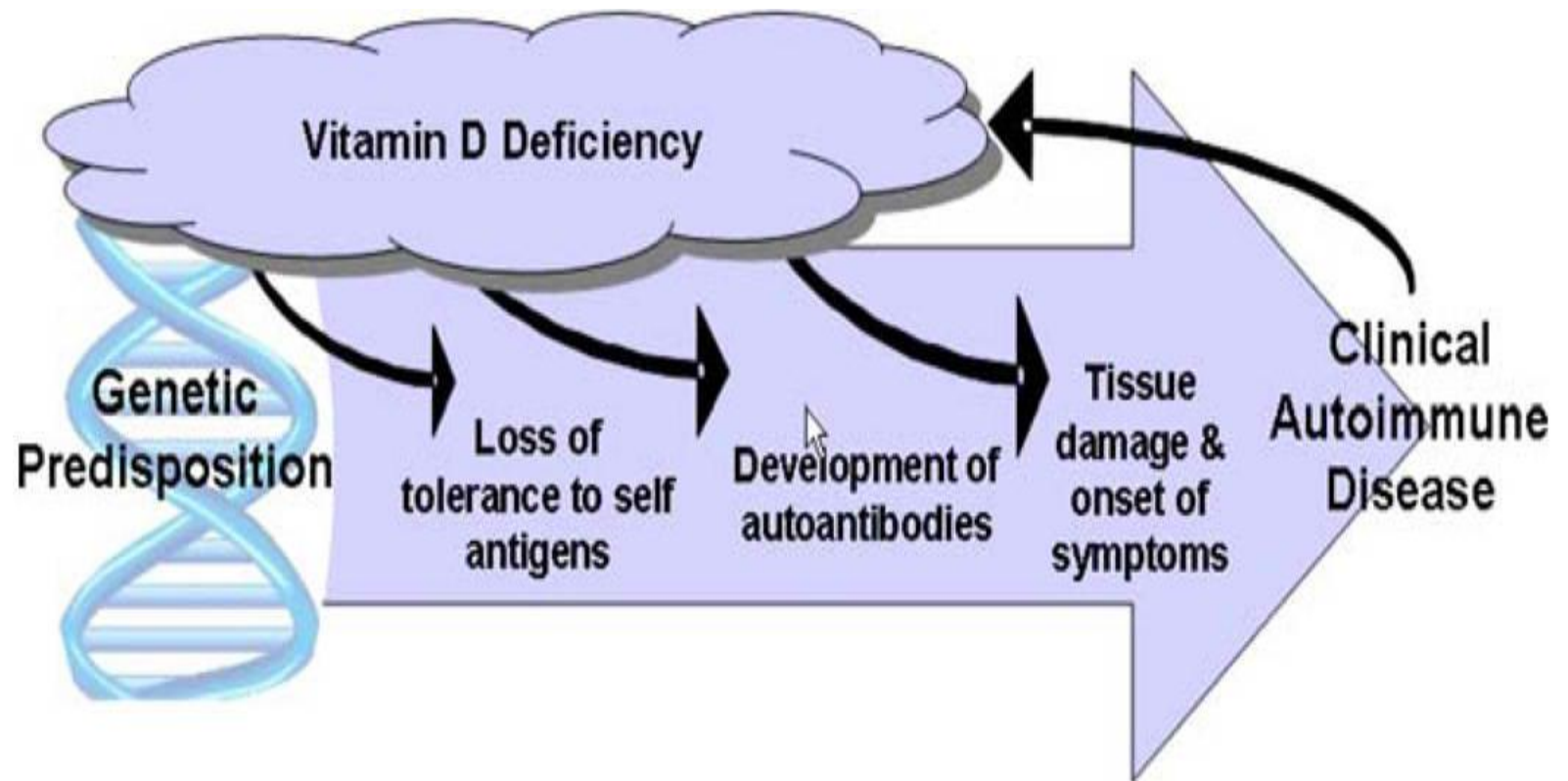
? Vitamin D



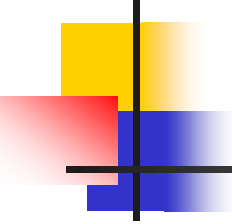
Weiss ST. Bacterial components plus vitamin D: the ultimate solution to the asthma (autoimmune disease) epidemic? J Allergy Clin Immunol 2011 May;127(5):1128-30

- 
-
- **Η ανεπάρκεια βιταμίνης D και η διαταραχή του εντερικού μικροβιώματος επάγουν απώλεια ανοσοανοχής και αυτοανοσία**

Weiss ST. Bacterial components plus vitamin D: the ultimate solution to the asthma (autoimmune disease) epidemic? J Allergy Clin Immunol 2011 May;127(5):1128-30



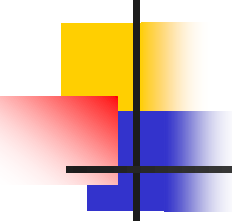
*Weiss ST. Bacterial components plus vitamin D: the ultimate solution to the asthma (autoimmune disease) epidemic?
J Allergy Clin Immunol 2011 May;127(5):1128-30*



Vitamin D and the Immune System

- **1,25(OH)₂D₃ effects on the immune system**
 - ↓ Th₁/Th₁₇ CD4⁺ T cells
 - ↓ cytokines
 - ↑ regulatory T cells
 - ↓ T cell-driven IgG production
 - inhibition of dendritic cell differentiation

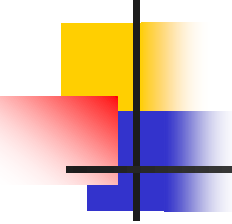
- **1,25(OH)₂D₃**
 - enhances protective innate immune responses
 - helps maintain self-tolerance by dampening overly zealous adaptive immune responses



Βιταμίνη D και Ανοσοποιητικό Σύστημα

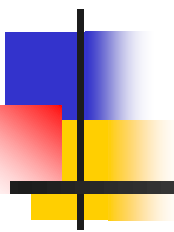
- **Η βιταμίνη D**
 - **επάγει ανοσολογική ανοχή – immune tolerance – μέσω δράσης στα ρυθμιστικά T λεμφοκύτταρα, τα δενδριτικά κύτταρα και τη μικροβιακή χλωρίδα του εντέρου**
 - **δρα στα B λεμφοκύτταρα και αναστέλλει την παραγωγή ανοσοσφαιρινών**
 - **έχει αντιφλεγμονώδη δράση**

Ly et al, 2011



Βιταμίνη D και Αυτοάνοσα Νοσήματα

- **Η ανεπάρκεια της βιταμίνης D**
 - **θεωρείται ότι συμμετέχει στην παθογένεια αυτοανόσων νοσημάτων**
 - ΣΔ 1
 - κατά πλάκας σκλήρυνσης
 - ΡΑ
 - **συνδέεται με ευπάθεια στην εμφάνιση ΡΑ και ↑↑ ενεργότητα ΡΑ**
 - **παρατηρείται στο ΣΕΛ και σχετίζεται με την ενεργότητα ΣΕΛ**



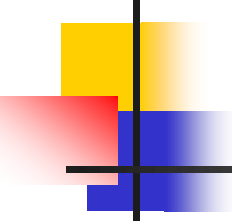
Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ 1,25(OH)₂D₃ ΣΤΗΝ ΕΚΚΡΙΣΗ ΙΝΤΕΡΦΕΡΟΝΗΣ Ι ΑΠΟ ΜΟΝΟΚΥΤΤΑΡΑ *IN VITRO*

**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**

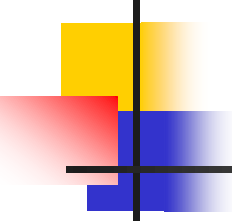
**²Ενδοκρινολογικό Τμήμα, ΓΝ Αθηνών «Κοργιαλένιο-
Μπενάκειο» ΕΕΣ**

³Ρευματολογική Κλινική, ΓΝ Θεσσαλονίκης «Άγιος Παύλος»



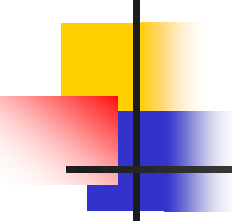
Εισαγωγή

- Η βιταμίνη D είναι σεκοστεροειδής ορμόνη που είναι γνωστή για τη δράση της στο σκελετό.
- Πρόσφατα έχουν βρεθεί στο στόχαστρο της ερευνητικής προσπάθειας οι εξωσκελετικές δράσεις της ορμόνης.
- Θεωρείται ότι η ορμόνη έχει ανοσοτροποποιητική δράση καθώς έχουν παρατηρηθεί πολλαπλές δράσεις της στο ανοσοποιητικό σύστημα.
- Επάγει ανοσοανοχή και ενισχύει την άνοση αντίδραση έναντι των βακτηριδίων.



Σκοπός

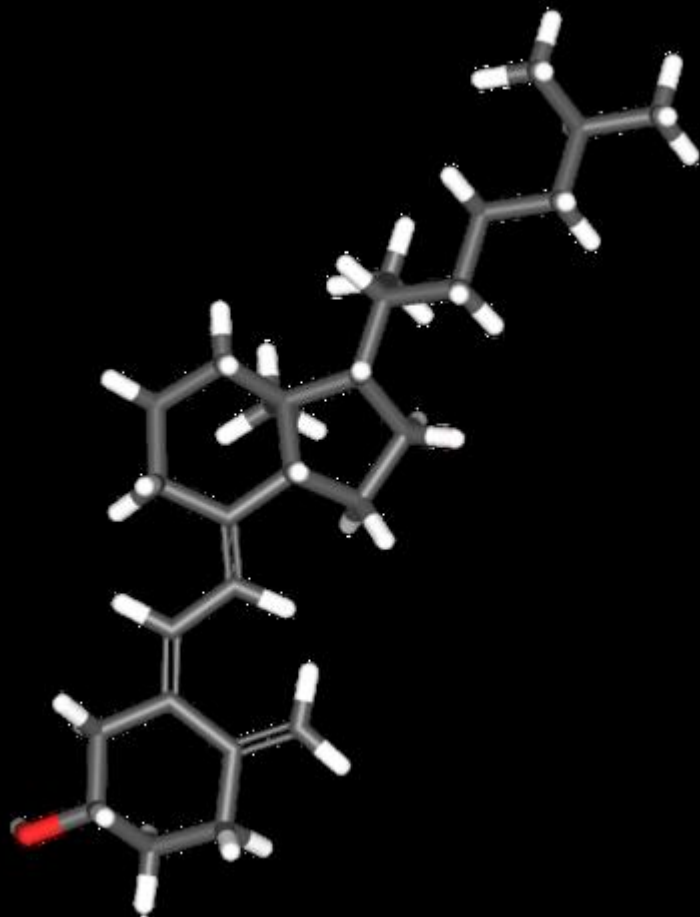
- Σκοπός ήταν η μελέτη της επίδρασης της $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ στην έκκριση της ιντερφερόνης Ι από μονοκύτταρα ανθρώπου *in vitro*.

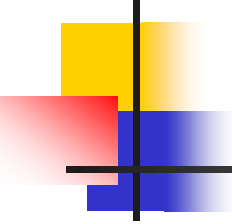


Μέθοδοι

- Ανθρώπια μονοκύτταρα διαχωρίστηκαν από αίμα ληφθέν από υγιή θήλεα άτομα με τη χρήση του πρωτοκόλλου Lymphoprep.
- Ακολούθως τοποθετήθηκαν σε καλλιεργητικούς δίσκους με φρεάτια 10^6 κύτταρα/φρεάτιο και καλλιεργήθηκαν επί 6 h σε θερμοκρασία 37°C σε υγροποιημένη ατμόσφαιρα 5% CO_2 υπό την παρουσία ή απουσία ιντερφερόνης α 400 U, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 250 pmol, και συνδυασμού ιντερφερόνης 400 U και $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 250 pmol.

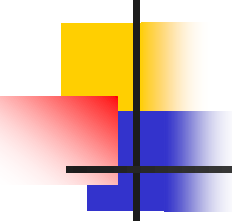
25(OH)D₃





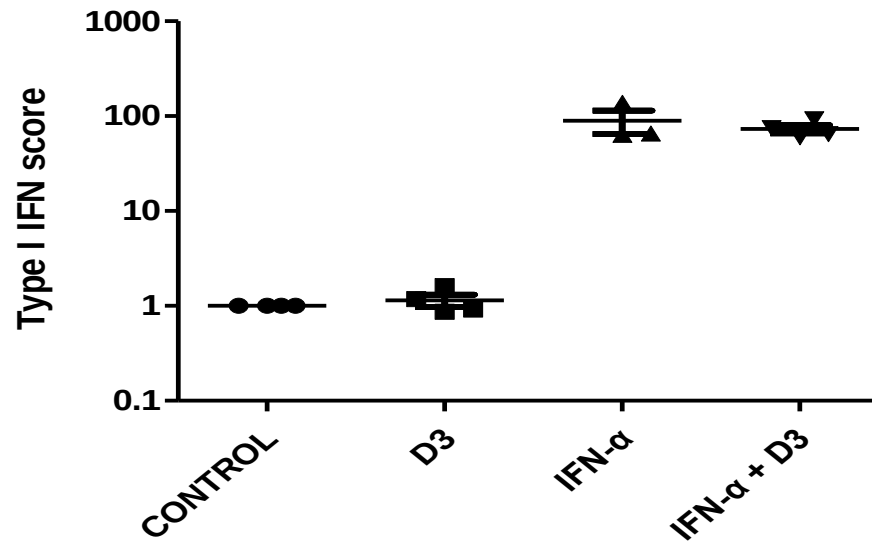
Μέθοδοι

- Ακολουθώς 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.

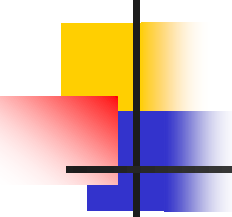


Αποτελέσματα

- 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 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ τροποποιεί την επίδραση της ιντερφερόνης α στην έκκριση της ιντερφερόνης I, ήτοι ελαττώνει τη διεγερτική δράση που έχει η ιντερφερόνη α στην έκκριση της ιντερφερόνης I.

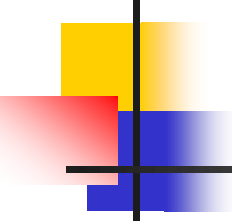


Type I IFN score after treatment with $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, interferon α and both interferon α and $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$



Συμπεράσματα

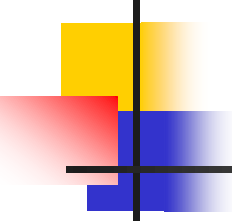
- Η βιταμίνη D διερευνάται για τις ανοσοτροποποιητικές της δράσεις.
- Στην παρούσα μελέτη η βιταμίνη D βρέθηκε να τροποποιεί την απόκριση των ανθρώπων μονοκυττάρων στη δράση της ιντερφερόνης α.



Βιταμίνη D και Ανοσοποιητικό Σύστημα

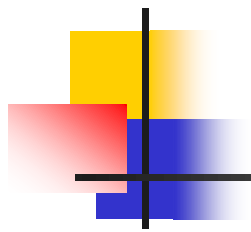
- **Η βιταμίνη D**
 - **επάγει ανοσολογική ανοχή**
 - **αναστέλλει την παραγωγή ανοσοσφαιρινών**
 - **έχει αντιφλεγμονώδη δράση**

Ly et al, 2011



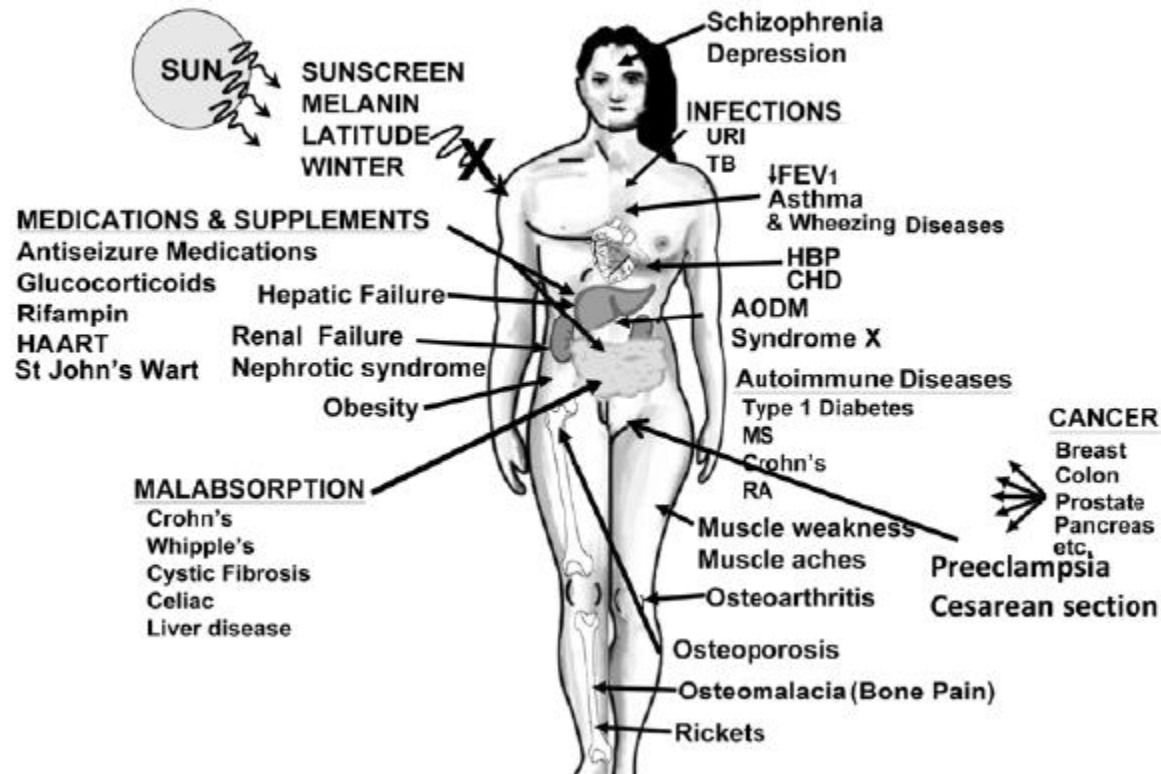
Βιταμίνη D και Αυτοάνοσα Νοσήματα

- **Η ανεπάρκεια της βιταμίνης D**
 - **θεωρείται ότι συμμετέχει στην παθογένεια αυτοανόσων νοσημάτων**
 - ΣΔ 1
 - κατά πλάκας σκλήρυνσης
 - RA
 - **συνδέεται με ευπάθεια στην εμφάνιση RA και ↑↑ ενεργότητα RA**



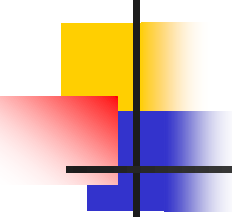
Βιταμίνη D

Πανάκεια?

CAUSES**VITAMIN D DEFICIENCY****CONSEQUENCES**

Βιταμίνη D και Νοσήματα Φθοράς Κότα ή Αυγό?

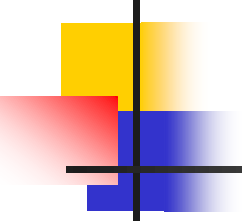




*" Για κάθε πολύπλοκο πρόβλημα
υπάρχει μια λύση που είναι απλή,
ωραία και λανθασμένη"*

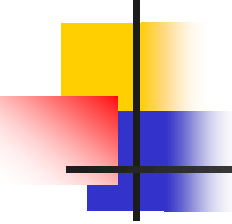
H. L. Mencken

**Η Σχέση
δεν Αποδεικνύει Αιτιολογία**



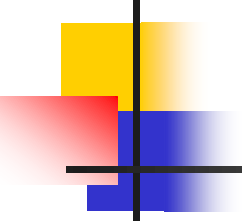
Στόχος

$25(\text{OH})\text{D}_3 \sim 30 \text{ ng/ml}$



Συμπεράσματα

- Η βιταμίνη D έχει πολλά πρόσωπα
- Η ανεπάρκεια της βιταμίνης D είναι μια σύγχρονη πανδημία
- Η ανεπάρκεια της βιταμίνης D σχετίζεται με την
 - εμφάνιση αυτοανόσων νοσημάτων
 - εμφάνιση PA
 - ενεργότητα PA
- Η διόρθωση της ανεπάρκειας D μπορεί να συμβάλει στην πρόληψη
 - καταγμάτων
 - πτώσεων
 - αυτοανόσων νοσημάτων
 - καρκίνου



Σας ευχαριστώ πολύ