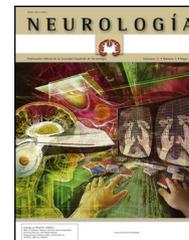




# NEUROLOGÍA

[www.elsevier.es/neurologia](http://www.elsevier.es/neurologia)



## REVISIÓN

# Vitamina D y remielinización en la esclerosis múltiple

J. Matías-Guío\*, C. Oreja-Guevara, J.A. Matias-Guiu y U. Gomez-Pinedo

Servicio de Neurología, Hospital Clínico San Carlos, Facultad de Medicina, Universidad Complutense, IdiSSC, Madrid, España

Recibido el 8 de mayo de 2016; aceptado el 12 de mayo de 2016

### PALABRAS CLAVE

Mielina;  
Vitamina D;  
Receptor de vitamina D;  
Oligodendrocito;  
Células precursoras de oligodendrocitos;  
Esclerosis múltiple

### Resumen

**Introducción:** Diferentes estudios han asociado la deficiencia en VD a la esclerosis múltiple, lo que ha llevado a plantear su potencial papel en la respuesta inmunitaria. Existe menos información sobre su papel en la remielinización.

**Desarrollo:** En las células del SNC existe el receptor VD, así como las enzimas que transforman los metabolitos de la VD para poder activar este receptor, lo que plantea un potencial efecto de la VD. Tanto estudios in vitro como modelos animales han mostrado que la VD puede tener un papel sobre la mielinización actuando en factores que influyen en el microambiente que favorece la mielinización como en la proliferación y la diferenciación tanto de las células madre neuronales en células precursoras de oligodendrocitos como en estas en oligodendrocitos. No se conoce si los mecanismos de internalización de la VD en el SNC son sinérgicos o antagónicos a los que permiten la entrada de los metabolitos de la VD en las células inmunitarias.

**Conclusiones:** La VD debe tener un papel en el SNC y se puede hipotetizar si actúa en la remielinización. El conocimiento de los mecanismos básicos de los efectos de la VD en la mielinización parece necesario para poder aconsejar a los pacientes con esclerosis múltiple ante deficiencias de VD en la clínica.

© 2016 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### KEYWORDS

Myelin;  
Vitamin D;  
Vitamin D receptor;  
Oligodendrocyte;  
Oligodendrocyte progenitor cells;  
Multiple sclerosis

### Vitamin D and remyelination in multiple sclerosis

#### Abstract

**Introduction:** Several studies have found an association between multiple sclerosis and vitamin D (VD) deficiency, which suggests that VD may play a role in the immune response. However, few studies have addressed its role in remyelination.

**Development:** The VD receptor and the enzymes transforming VD into metabolites which activate the VD receptor are expressed in central nervous system (CNS) cells, which suggests a

\* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: [matiasguiu@gmail.com](mailto:matiasguiu@gmail.com), [mguilist@gmail.com](mailto:mguilist@gmail.com) (J. Matías-Guío).

potential effect of VD on the CNS. Both in vitro and animal model studies have shown that VD may play a role in myelination by acting on factors that influence the microenvironment which promotes both proliferation and differentiation of neural stem cells into oligodendrocyte progenitor cells and oligodendrocytes. It remains unknown whether the mechanisms of internalisation of VD in the CNS are synergistic with or antagonistic to the mechanisms that facilitate the entry of VD metabolites into immune cells.

**Conclusions:** VD seems to play a role in the CNS and our hypothesis is that VD is involved in remyelination. Understanding the basic mechanisms of VD in myelination is necessary to manage multiple sclerosis patients with VD deficiency.

© 2016 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

La vitamina D (VD) es un grupo de hormonas, que incluyen la VD 2 o ergocalciferol y la VD 3 o colecalciferol. La VD se adquiere principalmente por la exposición de la piel a la luz solar y por la ingesta alimentaria. La existencia de diferentes estudios de epidemiología analítica ha permitido establecer la posibilidad de una relación entre la esclerosis múltiple (EM) y la deficiencia de VD, que ha sido motivo de reflexión entre los investigadores<sup>1-6</sup>. Esta asociación podría ser debida a mecanismos causales, a interacción genético-ambiental o simplemente a la conjunción con los muchos factores ambientales que se observan en la EM, pero no se comprende cuál es la base biológica de esta relación. Para tratar de conocerlos muchos investigadores han centrado su atención en el papel de la VD y sus metabolitos en estudios in vitro y en la encefalomielitis alérgica experimental (EAE)<sup>7,8</sup>. Aunque la mayoría de estas investigaciones han analizado la relación entre la VD y el riesgo de inflamación, algunos autores han evaluado el potencial papel de la VD en la mielinización y la remielinización<sup>9</sup>, motivo de esta revisión.

## La definición de deficiencia de vitamina D

La determinación plasmática de 25(OH)D es el marcador que mide habitualmente la suficiencia de VD, debido a que este metabolito tiene una vida media plasmática larga (15-35 días). Sin embargo, en los últimos años se ha cuestionado que la determinación total de 25(OH)D suponga una demostración adecuada del nivel de suficiencia de VD. Esta discusión se basa en la determinación de formas activas o de las fracciones libres de las hormonas e indicaría que, de forma similar a otras hormonas, aquellos metabolitos que están unidos a proteínas podrían ser inactivos y no representarían un marcador adecuado<sup>10</sup>. La VD circula asociada a una proteína específica, a albúmina y de forma libre. La proteína específica es la proteína de unión de la VD (DBP). La fracción libre de la VD representa una parte muy pequeña de los metabolitos circulantes, algo menos del 1%, y puede tener una función biológica diferente de la fracción ligada a proteínas<sup>11,12</sup>. Bajo estos parámetros, los conceptos de suficiencia o deficiencia de VD no son fáciles de definir

porque, además, la concentración plasmática de 25(OH)D circulante varía dependiendo de distintos estados fisiológicos o patológicos y bajo la influencia de factores genéticos<sup>13</sup>. Para añadir más complicación a la definición del estado del nivel circulante de VD en un sujeto determinado, el cálculo de la fracción libre se realiza habitualmente a través de estimaciones matemáticas y no por medición directa<sup>14</sup> y esta forma de calcular la fracción libre está bajo discusión, ya que cuando se ha comparado con la determinación directa se ha observado que existen diferencias destacables. Existe una cuestión terminológica en la literatura que hay que tener en cuenta al analizarla para evitar confusiones. Así, se ha denominado como 25(OH)D «biodisponible» a todo el 25(OH)D circulante que no está unido a DBP, es decir, la fracción libre y la fracción unida a albúmina, y representa aproximadamente el 10% de todo el 25(OH)D circulante, que no debe confundirse con la 25(OH)D libre. Estos aspectos metodológicos hacen que no sea fácil establecer el papel de la deficiencia de VB como riesgo y todavía más difícil personalizarla en individuos.

## Transporte plasmático de la vitamina D y transformación a metabolitos activos

Como se ha señalado, la VD utiliza proteínas transportadoras, DBP o albúmina, que permiten que acceda a los tejidos y células que la necesitan. La DBP se produce en el hígado y además del transporte participa en la liberación del metabolito con el objetivo de facilitar la conversión de la prohormona 25-hidroxivitamina D (25[OH]D), que es circulante pero no es activa, al metabolito 1,25-dihidroxivitamina D (1,25[OH]2D), que es el metabolito activo. Para ello, es necesaria la actuación de la 25-hidroxi-vitamina D-1 $\alpha$ -hidroxilasa, que también es conocida como la citocromo p450 27B1 (CYP27B1) o como 1 $\alpha$ -hidroxilasa y es codificada por el gen CYP27B1. Esta enzima está localizada en el túbulo renal y en otros tipos celulares, como células inmunitarias y del sistema nervioso central (SNC), y cataliza la hidroxilación de 25(OH)D a 1,25(OH)2D. Este metabolito actuará sobre el receptor nuclear de 1,25(OH)2D, el receptor de VD (VDR). Como ya se ha señalado previamente, el 99% de 25(OH)D circula unida a DBP o a la albúmina<sup>15</sup>, mientras que solo una existe una pequeña parte que circula de forma

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/8689132>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/8689132>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)