

Stefano Calvieri

Professore emerito di Dermatologia, Sapienza Università di Roma

Con il termine "organo barriera" intendiamo l'insieme degli epitelii dell'organismo, dalla cui integrità dipende la nostra sopravvivenza. Numerosi componenti contribuiscono alla costituzione della barriera. Infatti, si riconosce una barriera chimica, immunologica, microbica e una fisica. Quest'ultima a livello della cute è decisamente più complessa rispetto a quella degli altri epitelii ed è regolata da un ben definito insieme di molecole coinvolte nel metabolismo della filaggrina, nella formazione dell'involucro corneo, nella sintesi delle lamelle lipidiche intercellulari, nell'organizzazione dei corneodesmosomi, nella desquamazione e nella formazione delle *tight junctions* (TJ), che riducono gli spazi intercellulari tra le cellule epiteliali fino alla loro scomparsa. In particolare, proprio lo strato corneo e le TJ, presenti in esso soprattutto nello strato compatto¹, sono responsabili della permeabilità^{2,5}, che negli altri epitelii è garantita dal sistema delle TJ. Inoltre, recenti indagini hanno dimostrato che l'inibizione parziale o totale delle proteine costituenti le TJ modifica la permeabilità epiteliale intervenendo nel metabolismo della filaggrina e dei lipidi con anomala formazione dello strato corneo^{1,2}.

In due malattie infiammatorie cutanee, in particolare psoriasi e dermatite atopica, l'alterazione della barriera sembra giocare un ruolo importante nella loro patogenesi.

Infatti, una serie di indagini da noi condotte sulla psoriasi ha evidenziato che la vitamina D, oltre le sue note funzioni, gioca un ruolo sull'espressione di alcune delle proteine costituenti le TJ. Partendo dall'osservazione che la psoriasi migliora con l'esposizione ai raggi solari e che la cute, irradiata dal sole, sintetizza vitamina D, abbiamo indagato il ruolo di questa vitamina. In particolare, abbiamo dimostrato che nei pazienti affetti da psoriasi la vitamina D è ridotta e correla inversamente con il PASI (*Psoriasis Area Severity Index*)⁶ e con il livello ematico dei linfociti T reg⁷; i VDR (*Vitamin D Receptor*) nelle lesioni psoriasiche sono ridotti del 50% rispetto alla cute sana; i VDR presentano polimorfismi che correlano con la clinica⁸; infine, la riduzione dei VDR si associa alla ridotta espressione di alcune

proteine costituenti le TJ, in particolare claudina-1, occludina e zonulina-1⁹. In conclusione, nella psoriasi risulta una correlazione tra il deficit di vitamina D e l'alterazione delle TJ e, quindi, un'alterata permeabilità della cute. In base a questi risultati abbiamo rivolto la nostra attenzione alla dermatite atopica (DA). La dermatite atopica è la manifestazione cutanea dell'atopia, tratto ereditario poligenico ad alta prevalenza che può interessare altri epitelii (rinite allergica, asma, ecc.) in cui, come già detto, l'integrità della barriera è garantita anche dalle TJ. È più frequente in età pediatrica con una prevalenza che oscilla tra il 10 e il 30% e decisamente meno frequente nell'adulto (5-7%). È una patologia infiammatoria caratterizzata da alterazione della permeabilità della barriera per il deficit di filaggrina, il cui gene risulta mutato nel 30-50% dei pazienti. Nella DA è predominante una risposta immunologica di tipo Th2 con aumento di alcune citochine, come IL-4, IL-5 e IL-13, che svolgono un ruolo essenziale nel reclutamento degli eosinofili e nella sintesi di IgE. A tal riguardo si deve ricordare che si riconoscono due forme di DA: quella estrinseca, decisamente più frequente e caratterizzata da aumento delle IgE circolanti, e la forma intrinseca, circa il 20% dei casi, con valori di IgE nella norma. Infine, si deve ricordare che la DA è gravata da alcune comorbidità, come la psoriasi¹⁰.

Inoltre, anche la DA migliora con l'esposizione ai raggi solari¹¹. Infatti, l'esposizione a fonti artificiali di raggi UV è considerata tra le possibili terapie di questa dermatite¹². Il lavoro di Napolitano et al.¹³, in particolare, evidenzia che negli adulti affetti da DA 6 su 10 migliorano dopo esposizione ai raggi UV. Per spiegare questo fenomeno sono state avanzate varie ipotesi: azione immunomodulatoria dei raggi UV che inducono apoptosi delle cellule infiammatorie, inibiscono le cellule di Langerhans e modificano la produzione di citochine¹⁴; azione diretta dei raggi UV che riducono la colonizzazione dello *Staphylococcus aureus*, ma si deve considerare anche l'effetto dell'esposizione ai raggi solari sulla sintesi di vitamina D. Inoltre, alcuni studi hanno dimostrato una correlazione tra

Corrispondenza**Stefano Calvieri**

stefano.calvieri@uniroma1.it

Conflitto di interessi

L'Autore dichiara nessun conflitto di interessi.

How to cite this article: Calvieri S. Dermatite atopica e vitamina D. *Vitamin D – Updates* 2024;7(4):76-79. <https://doi.org/10.30455/2611-2876-2024-7>

© Copyright by Pacini Editore srl



Open Access

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

severità della DA e la concentrazione ematica di vitamina D senza riuscire a evidenziare un legame tra queste variabili. Inoltre, differenti trial clinici sulla supplementazione di vitamina D in bambini hanno dato risultati contraddittori.

Pertanto, al fine di chiarire un eventuale ruolo della vitamina D abbiamo arruolato 43 adulti affetti da DA moderata o severa non in terapia sistemica da almeno tre mesi, ai quali sono stati effettuati, dopo la raccolta di dati anamnestici, prelievi ematici, biopsie della cute in zona lesionale (LS) e non (NLS). Inoltre, per ognuno di essi è stato valutato l'indice di severità EASI (*Eczema Area Severity Index*) e tutti hanno eseguito *prick tests* (STP) (Tab. I). Sono state eseguite valutazioni con PCR (*Polymerase Chain Reaction*) per lo studio di alcuni polimorfismi del VDR (Tab. II) su sangue, ed esami istochimici per studiare l'espressione dei VDR, dell'occludina, della claudina e della ZO-1 sia su NLS che su LS e la relativa espressione genica. La regressione logistica multivariata è stata utilizzata per esplorare l'associazione tra vari polimorfismi del VDR (variabili dipendenti) o proteine TJ (variabili dipendenti) e caratteristiche cliniche e patologiche dei pazienti con DA (variabili indipendenti). In questo articolo riporteremo la parte dei risultati relativi ai polimorfismi del VDR¹⁵ perché non tutti sono stati ancora oggetto di pubblicazione. I risultati di questo studio trasversale identificano un legame tra i polimorfismi del VDR, l'espressione delle proteine VDR e TJ e le caratteristiche cliniche in una coorte di pazienti con DA. In particolare, abbiamo osservato un OR più basso per l'insorgenza di DA in individui con il polimorfismo del VDR eterozigote A1012G, mentre i polimorfismi del VDR omozigoti cumulativi ≥ 2 (Tab. III) erano collegati a una maggiore probabilità di sviluppare reazioni allergiche.

Tra le proteine costituenti le TJ, la claudina e ZO-1 erano quelle maggiormente espresse. L'espressione della proteina VDR è stata associata alla presenza di lesioni generalizzate di DA, mentre la claudina ha dimostrato un'associazione significativa con un SPT positivo. Mentre studi precedenti hanno indagato le differenze nella frequenza del polimorfismo del VDR e nei livelli di espressione di VDR e TJ tra pazienti con DA e controlli sani, lo scopo del nostro studio è stato quello di caratterizzare le interrelazioni tra SNP (*single-nucleotide polymorphism*), VDR e l'espressione delle proteine TJ nelle biopsie cutanee di questa coorte di pazienti affetti

TABELLA I.
Caratteristiche cliniche e di laboratorio.

Sesso, n (%)	
• Maschi	17 (39,5)
• Femmine	26 (60,5)
Età	
• < 60 anni	36 (83,7)
• ≥ 60 anni	7 (16,3)
Età di insorgenza della malattia n (%)	
• Infanzia/adolescenza	28 (65,1)
• Adulti	15 (34,9)
Body Mass Index (BMI)	
• < 30 kg/m ²	35 (81,4)
• ≥ 30 kg/m ²	8 (18,6)
Localizzazione n (%)	
• Flessure	9 (20,9)
• Generalizzato	18 (41,9)
• Testa/collo	14 (32,6)
• Mani	2 (4,7)
EASI score	
• Mild (EASI < 16)	5 (11,6)
• Moderate-to-severe (EASI ≥ 16 o < 16 con coinvolgimento del viso e delle mani)	38 (88,4)
Asma, n (%)	
• Presente	8 (18,6)
• Assente	35 (81,4)
Rinocongiuntivite, n (%)	
• Presente	14 (32,6)
• Assente	29 (67,4)
Skin prick test, n (%)	
• Positivo	20 (46,5)
• Negativo	23 (53,5)
IgE totali (IU/ml), n (%)	
• < 100 IU/ml	18 (41,9)
• ≥ 100 IU/ml	25 (58,1)
25(OH)D	
• ≥ 30 ng/ml	15 (34,9)
• < 30 ng/ml	28 (65,1)

da DA e associarle alle loro caratteristiche cliniche. Ad oggi, infatti, nessun lavoro ha correlato i polimorfismi del VDR con le caratteristiche cliniche della dermatosi. I nostri risultati suggeriscono che i polimorfismi del VDR possono effettivamente essere associati alle caratteristiche cliniche della DA. Abbiamo scoperto che gli individui con stato eterozigote A1012G avevano probabilità significativamente più basse di sviluppare la DA precocemente (OR: 0,046, IC 95%: 0,004-0,510, $p = 0,012$), suggerendo un potenziale effetto protettivo di questo polimorfismo sull'insorgenza della malattia. Del resto, Richetta et al. hanno riportato un minor rischio di sviluppare psoriasi quando questo polimorfismo, sia in eterozigosi che in omozigosi, era presente rispetto al genotipo *wild-type*¹⁶.

Abbiamo anche osservato che la presenza di Apal in omozigosi mostrava una tendenza a probabilità più elevate (OR di 5,99) di sviluppare la malattia precocemente, indicando un potenziale rischio associato a questo polimorfismo. È interessante notare che Apal (rs7975232) è associato a livelli più bassi di espressione e ridotta stabilità del mRNA VDR¹⁷, e bassi livelli di vitamina D sono associati alla DA. Inoltre, Heine et al.¹⁸ hanno dimostrato un'associazione tra il polimorfismo Apal e le forme gravi di DA.

I nostri risultati hanno mostrato un'associazione statisticamente significativa tra la presenza di polimorfismi cumulativi omozigoti > 2 del VDR e un SPT positivo (10/20, 50%) rispetto a SPT negativo (1/23, 4,3%; $p = 0,0003$). A sostegno di questa osservazione, è stato riportato che un basso livello di vitamina D è associato a livelli più elevati di IgE negli atopici^{19,20}.

I polimorfismi del VDR sono stati anche correlati con l'espressione del recettore nelle biopsie cutanee lesionali (LS) della nostra coorte di pazienti con DA. Abbiamo osservato un'associazione positiva per il polimorfismo Apal quando si trova nello stato eterozigote con l'espressione di VDR. Questo risultato è in contrasto con altri che riportano che i polimorfismi in Apal sono associati a una ridotta stabilità del RNA messaggero e a livelli più bassi di espressione^{21,22}. Tuttavia, un altro studio su bambini turchi ha descritto un legame significativo tra Apal in eterozigosi e rischio di asma²³. Da notare che mancano studi funzionali sull'associazione tra i polimorfismi Apal e l'espressione della proteina VDR.

TABELLA II.
Polimorfismi target.

Gene	Polimorfismo	SNP ID	Posizione sul cromosoma 12 (assemblaggio hg38)	Localizzazione genetica (NM 000376)	Posizione ATG in VDR (NM_000376)
VDR	A-1012G	rs4516045	47906043	Promotore VDR	c.-1172A>G
VDR	FokI	rs2228570 rs107365810	47879112	Esone 3 (codifica)	c.2T>C
VDR	BsmI	rs1544410	47846052	Introne 9	c.1024+283G>T
VDR	Apal	rs7975232	47845054	Introne 9	c.1025-49G>T
VDR	TaqI	rs731236	47844974	Esone 10 (codifica)	c.1056T>C

TABELLA III.
Frequenza di genotipi specifici per diversi polimorfismi a singolo nucleotide del VDR nei pazienti con AD.

Polimorfismo	Numero di casi (%)
rs4516035 A1012G	
Genotipo	N (%)
AA (tipo selvatico)	15 (34,9)
AG (eterozigote)	23 (53,5)
GG (omozigote)	5 (11,6)
rs2228570 FokI	
Genotipo	N (%)
TT (tipo selvaggio)	5 (11,6)
TC (eterozigote)	17 (39,5)
CC (omozigote)	21 (48,8)
rs1544410 BsmI	
Genotipo	N (%)
GG (tipo selvatico)	18 (41,9)
GT (eterozigote)	20 (46,5)
TT (omozigote)	5 (11,6)
rs7975232 Apal	
Genotipo	N (%)
GG (tipo selvatico)	10 (23,3)
GT (eterozigote)	19 (44,2)
TT (omozigote)	14 (32,6)
rs731236 TaqI	
Genotipo	N (%)
TT (tipo selvaggio)	19 (44,2)
TC (eterozigote)	19 (44,2)
CC (omozigote)	5 (11,6)

Per quanto riguarda le indagini sulle proteine costituenti le TJ, abbiamo osservato che la claudina e la ZO-1 erano le più espresse nelle biopsie cutanee delle lesioni di pazienti con DA, mentre il VDR e l'occludina erano le più basse. Nessuno studio ha riportato i livelli di espressione relativi a queste proteine. In letteratura sono presenti solo studi caso-controllo. Inoltre, il nostro lavoro ha rivelato una correlazione negativa tra la vitamina D e l'espressione di ZO-1 ($\rho = -0,43$; $p = 0,0058$). In uno studio di Yuki et al.²⁴, i livelli di proteina TJ sono stati quantificati nei tessuti epidermici di tre pazienti con DA e tre soggetti normali. Le biopsie cutanee sono state prelevate da siti non lesionali di DA (NLS) e siti cutanei lesionati (LS). Nel NLS di DA, la claudina-1, l'occludina e le proteine ZO-1, hanno rilevato condizioni simili a quelle della pelle normale. Tuttavia, nei LS, le intensità del segnale di claudina-1 e ZO-1 erano marcatamente ridotte. Questi dati sembrano essere in contrasto con i nostri risultati, anche se sono stati esaminati solo tre campioni di pazienti e la nostra analisi è stata limitata ai LS.

Meckel et al.²⁵ hanno osservato una correlazione inversa tra le concentrazioni sieriche di 25(OH)D e l'infiammazione della mucosa in 230 soggetti con colite ulcerosa, insieme a un'alterazione dell'espressione proteica di VDR, occludina e diminuzione dell'espressione proteica di ZO-1. Questi risultati sono in linea con i nostri risultati. Abbiamo anche trovato un'associazione positiva tra l'espressione di ZO-1 e il BMI (*body mass index*) ≥ 30 . La zonulina è considerata l'unico mediatore fisiologico noto per regolare la permeabilità intestinale in modo reversibile modulando le TJ intercellulari e l'obesità ed è stata associata a un aumento della permeabilità e dell'assorbimento intestinale²⁶.

Abbiamo anche osservato un livello più elevato di espressione di claudina nei pazienti

che presentavano SPT positivo. De Benedetto et al.²⁷ hanno riportato una ridotta espressione di claudina-1 nei NLS di DA, mentre Gruber et al.²⁸ e Yuki et al.²⁴ hanno dimostrato che la claudina-1 era sovraespressa nel NLS di soggetti con DA. Nel complesso, questi risultati suggeriscono un ruolo complesso e dipendente dal contesto della claudina-1 nella DA, influenzato da fattori genetici e considerazioni ambientali.

In conclusione, nel nostro studio su pazienti italiani con DA abbiamo identificato associazioni significative tra polimorfismi del VDR, espressione di VDR, proteine TJ e caratteristiche cliniche della DA. Questi risultati forniscono importanti informazioni sulla complessa interazione tra fattori genetici, carenza di vitamina D e proteine TJ nella patologia della DA, sottolineando la natura complessa della fisiopatologia di questa dermatosi e l'identificazione di potenziali marcatori per la diagnosi precoce della DA.

Infine, malgrado alcune analogie con la psoriasi da noi evidenziate, come il ruolo protettivo di A1012G eterozigote, la ridotta espressione del VDR, ecc., emergono differenze che, se correttamente interpretate, potrebbero ulteriormente chiarire il ruolo della vitamina D nei complessi meccanismi che regolano la permeabilità degli epitelii.

Bibliografia

- Igawa S, Kishibe M, Murakami M et al. Tight junctions in the stratum corneum explain spatial differences in corneodesmosome degradation. *Exp Dermatol* 2011;20:53-57. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0625.2010.01170.x>
- Haftek M, Oji V, Feldmeyer L, et al. The fate of epidermal Tight Junctions in the stratum corneum: Their involvement in the regulation of desquamation and phenotypic

- expression of certain skin conditions. *Int J Mol Sci* 2022;23:7486. <https://doi.org/10.3390/ijms23137486>
- 3 Yokouchi M, Kubo A. Maintenance of tight junction barrier integrity in cell turnover and skin disease. *Exp Dermatol* 2018;27:876-883. <https://doi.org/10.1111/exd.13742>
 - 4 Taieb A. Skin barrier in neonate. *Pediatric Dermatol* 2018;35:s5-s9 <https://doi.org/10.1111/pde.13482>
 - 5 De Benedetto A. Tight junctions in the skin. *Br J Dermatol* 2021;184:388-389 <https://doi.org/10.1111/bjd.19390>
 - 6 Mattozzi C, Paolino G, Salvi M, et al. Correlation between plasmatic levels of vitamin D and PASI score. *G Ital Dermatol Venereol* 2018;153:155-160. <https://doi.org/10.23736/S0392-0488.17.05622X>
 - 7 Mattozzi C, Paolino G, Salvi M, et al. Peripheral blood regulatory T cell measurements correlate with serum vitamin D level in patients with psoriasis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016;20:1675-9.
 - 8 Richetta AG, Silvestri V, Giancristoforo S, et al. A-1012G promoter polymorphism of vitamin D receptor gene is associated with psoriasis risk and lower allele-specific expression. *DNA Cell Biol* 2014;33:102-109. <https://doi.org/10.1089/dna.2013.2217>
 - 9 Visconti B, Paolino G, Carotti S, et al. Immunohistochemical expression of VDR is associated with reduced integrity of tight junction complex in psoriatic skin. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29:2038-2042. <https://doi.org/10.1111/jdv.12736>
 - 10 von Kobyletzki L, Henrohn D, Ballardini N, et al. Comorbidities in childhood atopic dermatitis: a population-based study. *J EADV* 2024;38:354-364. <https://doi.org/10.1111/jdv.19569>
 - 11 Bonamonte D, Filoni A, Vestita M, et al. The role of the environmental risk factors in the pathogenesis and clinical outcome of atopic dermatitis. *Bio Med Res Int* 2019;2029:245060. <https://doi.org/10.1155/2019/2450605>
 - 12 Wollenberg A, et al. Consensus -based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part 1. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018;32:657-682. <https://doi.org/10.1111/jdv.14891>
 - 13 Napolitano M, Monfrecola G, Fabbrocini G, et al. Impact of sun exposure on adult patients affected by atopic dermatitis. *It J Dermatol Venereol* 2021;156:558-561.
 - 14 Gambichler T, Kreuter A, Tomi NS, et al. Gene expression of cytokines in atopic eczema before and after ultraviolet A1 phototherapy. *Br J Dermatol* 2008;158:1117-20. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2008.08498.x>
 - 15 Grieco T, Moliterni E, Paolino G, et al. Association between Vitamin D Receptor Polymorphisms, Tight Junction Proteins and Clinical Features of Adult Patients with Atopic Dermatitis. *Dermatol Pract Concept* 2024;14:e2024214. <https://doi.org/10.5826/dpc.1403a214>
 - 16 Richetta A, Silvestri V, Giancristoforo S, et al. A-1012G promoter polymorphism of vitamin D receptor gene is associated with psoriasis risk and lower allele-specific expression. *DNA and cell biology* 2014;33(2). <https://doi.org/10.1089/dna.2013.2217>
 - 17 Tamasauskiene L, Golubickaite I, Ugenskiene R, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms in atopy. *Immun Inflamm Dis* 2021;9:1153-1159. <https://doi.org/10.1002/iid3.487>
 - 18 Heine G, Hoefler N, Franke A, et al. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with severe atopic dermatitis in adults. *Br J Dermatol* 2013;168:855-858. <https://doi.org/10.1111/bjd.12077>
 - 19 Manousaki D, Paternoster L, Standl M, et al. Vitamin D levels and susceptibility to asthma, elevated immunoglobulin E levels, and atopic dermatitis: A Mendelian randomization study. *PLoS Med* 2017;14(5):e1002294. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002294>
 - 20 Bastyte D, Tamasauskiene L, Golubickaite I, et al. Vitamin D receptor and vitamin D binding protein gene polymorphisms in patients with asthma: a pilot study. *BMC Pulm Med* 2023;23:245. <https://doi.org/10.1186/s12890-023-02531-3>
 - 21 Zhang L, Zhang S, He C, Wang X. VDR Gene Polymorphisms and Allergic Diseases: Evidence from a Meta-analysis. *Immunological Investigations* 2020;49:166-177. <https://doi.org/10.1080/08820139.201.>
 - 22 Valdivielso JM, Fernandez E. Vitamin D receptor polymorphisms and diseases. *Clin Chim Acta* 2006;371:1-12. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2006.02.016>
 - 23 Kilic M, Ecin S, Taskin E, et al. The Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms in Asthmatic Children: A Case-Control Study. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol* 2019;32:63-69. <https://doi.org/10.1089/ped.2018.094833>
 - 24 Yuki T, Tobiishi M, Kusaka-Kikushima A, et al. Impaired Tight Junctions in Atopic Dermatitis Skin and in a Skin-Equivalent Model Treated with Interleukin-17. *PLoS One* 2016;11:e0161759. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0161759>
 - 25 Meckel K, Li YC, Lim J, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration is inversely associated with mucosal inflammation in patients with ulcerative colitis 1,2. *Am J Clin Nutrition* 2016;104:113-120. <https://doi.org/10.3945/ajcn.115.123786>
 - 26 Moreno-Navarrete JM, Sabater M, Ortega F, et al. Circulating zonulin, a marker of intestinal permeability, is increased in association with obesity-associated insulin resistance. *PLoS One* 2012;7:e37160. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0037160>
 - 27 De Benedetto A, Rafaels NM, McGirt LY, et al. Tight Junction Defects in Atopic Dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:773-786.e7. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.10.018>
 - 28 Gruber R, Börnchen C, Rose K, et al. Diverse Regulation of Claudin-1 and Claudin-4 in Atopic Dermatitis. *Am J Pathol* 2015;185:2777-2789. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2015.06.021>