



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

Accesible en línea el 16 de junio 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. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

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, 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. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

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 investigadores¹⁻⁶. 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 encefalomiелitis alérgica experimental (EAE)^{7,8}. 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 remielinización⁹, 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 adecuado¹⁰. 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^{11,12}. 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 genéticos¹³. 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 directa¹⁴ 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-hidroxitamina D (25[OH]D), que es circulante pero no es activa, al metabolito 1,25-dihidroxitamina D (1,25[OH]2D), que es el metabolito activo. Para ello, es necesaria la actuación de la 25-hidroxi-vitamina D-1 α -hidroxilasa, que también es conocida como la citocromo p450 27B1 (CYP27B1) o como 1 α -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 albúmina¹⁵, mientras que solo una pequeña parte que circula de forma

libre¹⁶. Debido a que 25(OH)D es lipófila, tiene la capacidad de difundirse de forma pasiva a través de las membranas celulares. La idea de que la fracción libre, como ocurre con otras hormonas, es la forma activa está muy cuestionada. Primero, porque las concentraciones de la fracción libre de 1,25(OH)₂D en el suero son aproximadamente 10^{-13M}¹⁷ más bajas (casi 1.000 veces) que las necesarias para la unión con VDR. Segundo, por el importante papel que se ha demostrado de la megalina, también denominada low-density lipoprotein-related protein 2 (LRP2). Esta proteína transmembrana actúa como un receptor multiligando en varios tejidos y se une a la DBP generando un compuesto que será internalizado a través de endocitosis en las células del túbulo renal proximal, donde se halla la 1 α -hidroxilasa. La megalina actúa como un receptor endocítico que se une a ligandos extracelulares para poder internalizarlos mediante endocitosis, tras lo cual se activan determinadas vías de señalización que afecta a lipoproteínas, hormonas, fármacos y a la propia DBP, y que dependen de la unión con unas proteínas adaptadoras que reconocen determinadas zonas citoplasmáticas de megalina. Las funciones donde estas vías actúan influyen en el tráfico de proteínas¹⁸, la interacción con proteínas del citoesqueleto o citoplasmática o su participación en la señal SHH¹⁹. La megalina puede ser fosforilada por GSK3, PKC, CK- II o PKA para su reciclaje desde los endosomas²⁰. Los ratones deficientes para megalina desarrollan un fenotipo que se asemeja en el hueso al raquitismo que se observa en los ratones deficientes en VD²¹. Junto a la megalina, hay 2 proteínas más que actúan conjuntamente en la unión a DBP, que son la cubulina²² y la proteína adaptadora Dab2²³. Aparte del riñón, la megalina se expresa en otros tejidos, como placenta, glándula mamaria y las glándulas paratiroides, por lo que se ha indicado que este mecanismo sea el que utiliza VD en estos tejidos y también está presente en el sistema nervioso.

En el cerebro sano, se ha descrito que la megalina se ubica preferentemente en las células ependimarias que recubren la pared ventricular, los capilares y el plexo coroideo²⁴, pero también se ha hallado en el SNC y en el SNP. La deficiencia en el gen que codifica la megalina produce una alteración en el desarrollo del cerebro anterior, con la ausencia de aparato olfativo y malformaciones cráneo-faciales²⁵ y una mutación en este gen produce anomalías en el diencefalo dorsal con más hipertrofia del plexo coroideo en el tercer ventrículo²⁶. Dentro del SNC, la megalina se expresa en neuronas y astrocitos²⁷. En astrocitos, la megalina es necesaria para poder internalizar albúmina que es requerida para las señales que conducen a la síntesis de factores neurotróficos por neuronas vecinas²⁸. También se ha identificado en las células ganglionares de la retina. En estas células, interactúa con la metalotioneína-IIA permitiendo la activación de diferentes vías de señalización intracelular implicadas en la neuroprotección²⁹. En muestras de cerebro de seres humanos sanos, monos, cerdos, ratas y ratones se demostró la expresión de megalina en diferentes poblaciones neuronales de la corteza cerebral, el hipocampo, el cuerpo estriado, el tálamo, el bulbo olfativo y el cerebelo. Se ha observado que la megalina está sobrerregulada en neuronas afectadas en la AD³⁰. En el cerebro, la megalina participa en la endocitosis e internalización de apolipoproteína E y la proteína precursora de amiloide (APP).

Internalización de los metabolitos de la vitamina D

El mecanismo de unión DBP-megalina es la forma de internalizar los metabolitos de la VD en muchos tejidos y, si la fijación a la DBP es muy alta, habrá una mayor cantidad de metabolitos de la VD disponibles para ello y una menor fracción libre que pueda internalizarse a través de una difusión pasiva. De manera que el nivel de DBP influye en la disponibilidad de fracción libre de VD y, en consecuencia, un aumento de niveles circulantes de VD puede suponer una menor fracción libre disponible. Por el contrario, una menor concentración de DBP podría aumentar las concentraciones de metabolitos «libres» de VD en la membrana celular, lo que facilitaría la difusión pasiva de estas moléculas. Este concepto no es tan estricto porque podría ser posible que para algunas células hubiera mecanismos de internalización de DBP con la unión a otras proteínas que no sean la megalina y que internalizaran los metabolitos de VD fijados y no libres. En este sentido, la absorción de 25(OH)D en los linfocitos B se puede realizar desde la molécula fijada a DBP al margen de la megalina y también a través de la unión de DBP a proteínas receptores Fc gamma, que también se asocian a inmunoglobulinas. A pesar de ello, hay tejidos que no expresan megalina, lo que indica que en estos tejidos se internaliza la 25(OH)D libre. Esta posible actuación de la 25(OH)D libre se plantea especialmente en las células inmunitarias, como monocitos, macrófagos y células dendríticas, entre otros. Estudios in vitro han demostrado que los monocitos expuestos a dosis crecientes de 25(OH)D en presencia de DBP muestran inducción dependiente de la dosis de las proteínas antibacterianas, pero, en ausencia de DBP, esta respuesta es mucho más potente y, en consecuencia, la capacidad de 25(OH)D para promover la actividad antibacteriana de monocitos es dependiente tanto de la concentración de suero y el genotipo de DBP³¹. Observaciones similares también se han observado con células T reguladoras. Sin embargo, esta relación inversa está influida por otras variables. Así, los metabolitos de la VD pueden unirse también a la albúmina de suero, aunque la afinidad de 25(OH)D y 1,25(OH)₂D para la albúmina es sustancialmente menor; además, debido a la abundancia relativa de la albúmina en el suero (650 mM) en comparación con DBP (5 mM), debe tenerse en consideración la posibilidad que en determinadas situaciones los metabolitos de VD puedan ser transportados por la albúmina y es posible que parte de la DBP en el suero esté vacía, de manera que la fijación de 25(OH)D y 1,25(OH)₂D a la albúmina también influiría en la fracción libre. En el caso de 25(OH)D se estima que menos del 0,1% de los niveles circulantes totales de este metabolito son la fracción libre. Un segundo aspecto es que modificaciones dietéticas pueden influir en la afinidad de la DBP por los metabolitos de VD, como, por ejemplo, los ácidos grasos poliinsaturados que disminuyen la afinidad de unión y, por lo tanto, modificar su biodisponibilidad. En este sentido, no se conoce el comportamiento de la 25(OH)D libre en pacientes que reciben suplementos de VD tanto por vía oral como parenteral y es importante puesto que, teniendo en cuenta que las concentraciones séricas de 25(OH)D correlacionan con la concentración de DBP, puede que estos suplementos no modifiquen la concentración de 25(OH)D ni total ni

libre. Así, se ha descrito que las concentraciones séricas totales de 25(OH)D, 1,25(OH)2D y DBP tras suplementos con VD3 o VD2 no modifican al inicio del tratamiento, aunque al final del mismo los niveles séricos de 25(OH)D3 aumentan significativamente más que los de 25(OH)D2, modificándose también la concentración de DBP en el suero, pero en cambio los niveles de 25(OH)D libre o 25(OH)D biodisponible fueron similares tanto con suplementos de VD 2 y/o VD 3. La menor eficiencia de la VD 2 para elevar los niveles séricos totales de 25(OH)D frente a la VD 3 se ha atribuido a que 25(OH)D2 tiene una menor afinidad para unirse a DBP en relación con 25(OH)D3.

Un tercer factor que influye en la relación DBP con la fracción libre es que la DBP presenta variaciones fenotípicas que influyen en su afinidad con los metabolitos de VD. Estas variaciones representan que la DBP está constituida por proteínas que tienen algunas diferencias y que están relacionadas con el componente del grupo-específico (Gc) 1f, Gc1s y Gc2, y que tienen que ver con polimorfismos en el gen de la DBP o gen Gc. Estas variaciones se producen por secuencia de aminoácidos distintos de la DBP (Gc1s, Gc1f, y Gc2) que alteran la afinidad de unión a los metabolitos de VD para la DBP, de forma que aquellos que muestran Gc1f tienen la más alta avidéz y los de Gc2 la más baja^{32,33}, y ello se compensa con variaciones en los niveles séricos de DBP siendo el Gc2 el menos alto y el Gc1f el más alto³⁴, es decir, a menos afinidad, mayor concentración de DBP y viceversa. Esta variabilidad en los alelos Gc se asocia a diferencias raciales, de forma que las poblaciones de razas negras y asiáticas muestran una mayor presencia de la forma Gc1f de DBP, mientras que la raza blanca muestra con mayor frecuencia la forma Gc1s. La forma Gc2, que tiene menor afinidad por la DBP, se encuentra más en la raza blanca y rara vez se encuentra en la raza negra, de manera que se ha indicado que estas diferencias de afinidad reflejan la mayor pigmentación de la piel. Dentro de las variaciones fenotípicas de la DBP, pueden a su vez producirse cambios derivados de polimorfismos (SNP), como rs7041 y rs4588, entre otros. Los polimorfismos rs4588 y rs7041 están asociados con los niveles de 25(OH)D más bajos y se observan en mayor frecuencia en hispanicos y afroamericanos³⁵. Las combinaciones de estos alelos pueden alterar la concentración de DBP y la afinidad para 25(OH)D y 25(OH)^{36,37}. Así, Santos et al. han encontrado que los polimorfismos rs4588 y rs7044 están asociados con concentraciones de 25(OH)D más bajas en mujeres jóvenes y sanas³⁸. Cheung et al. encuentran 4 polimorfismos (rs2282679, rs10741657, rs12785878 y rs6013897) y describieron que mientras rs2282679 está asociado con los niveles séricos de 25(OH)D bajos, rs12785878 está asociado solo con deficiencia de VD³⁹.

El concepto de que la internalización en la mayoría de las células inmunitarias es independiente de la megalina es importante, porque implica que el acceso de los metabolitos de la VD a estas células podría depender o de la unión a receptores Fc gamma o de la fracción libre de la VD, que tiene una relación inversa con las concentraciones plasmáticas de DBP y, en consecuencia, a las concentraciones plasmáticas circulantes de VD, y es la situación opuesta a las células del SNC que sí utilizan la internalización por megalina. De esta forma, podría hipotetizarse que un nivel bajo de DBP podría suponer una internalización alta a las células inmunitarias y opuesta a las células del SNC.

Las enzimas que participan en el metabolismo de la vitamina D

Varias enzimas participan específicamente en el metabolismo de la VD⁴⁰. La primera es CYP2R1, que convierte la VD en 25(OH)D⁴¹. Una de ellas, 1 α -hidroxilasa (CYP27B1), que es codificada por el gen CYP27B1, que ha sido citada previamente, cataliza la hidroxilación de 25(OH)D a 1,25(OH)2D, que se unirá a el VDR. La segunda es la 1,25-dihidroxitamina D 24-hidroxilasa (24-hidroxilasa, CYP24A1), que es una enzima que es codificada por el gen CYP24A1 y actúa en la degradación a través de la hidroxilación de 1,25(OH)2D y, en consecuencia, actúa en el camino opuesto. Las 2 corresponden a enzimas de la superfamilia de citocromo p450. No se hallado relación de variantes en el gen que codifica la DBP con la EM⁴².

El receptor de vitamina D

El 1,25(OH)2D es el metabolito de la VD que se une al VDR, que es un receptor nuclear. En situaciones patológicas, el VDR puede distribuirse principalmente en el citoplasma⁴³. Cuando se produce la interacción del VDR con su ligando 1,25(OH)2D se produce la formación de 2 superficies de interacción donde participan proteínas independientes e interactúa con el receptor retinoide X (RXR) necesario para la unión con el ADN, que se requiere para el reclutamiento de correguladores necesarios para la modulación genética⁴⁴. La unión 1,25(OH)2D-VDR se dimeriza con RXR y se transloca al núcleo donde se une a elementos de respuesta a la VD (VDRE) que actúan con los genes de respuesta a la VD. Los genes diana pueden ser coactivadores o correpresores y a través del complejo VDR/RXR se produce una inducción o represión de la transcripción en el que participan ATPasas y proteínas involucrados en el reclutamiento de la ARN polimerasa II⁴⁵. Aparte de este mecanismo relacionado con VDRE, VDR puede inhibir genes antagonizando ciertos factores de transcripción^{46,47}. Existen variantes alélicas del gen VDR. Se ha descrito una mayor susceptibilidad de determinadas variantes a las infecciones y una mayor incidencia de enfermedades autoinmunes, como la EM y el cáncer, y ello podría ser debido a una reducción de la estabilidad VDR-mRNA y, por lo tanto, a la reducción de expresión de VDR. Existen algunas variaciones del gen VDR que conduce a un receptor no funcional⁴⁸. Se han descrito polimorfismos en el gen que codifica VDR (ApaI, TaqI, FokI and BsmI) y se ha encontrado estudios con asociaciones significativas a la EM⁴⁹⁻⁵¹ y otros no⁵²⁻⁵⁷.

Metabolismo de la vitamina en el sistema nervioso central

Aunque tradicionalmente se ha considerado que la VD participa en el metabolismo óseo, su presencia en el SNC indica que actúa en algunas de sus funciones, incluso es considerada como un neuroesteroide⁵⁸. La 25(OH)D se encuentra en el LCR de pacientes con EM y en los sujetos de control y se correlaciona positivamente con 25(OH)D sérico⁵⁹, y los

niveles de DBP también están presentes en el LCR de controles y son más prevalentes en los pacientes con EM⁶⁰. Esto confirma que la VD y su principal proteína transportadora acceden al SNC. En la EAE, se ha demostrado un aumento en la expresión de mRNA-VDR y de mRNA-CYP27B1 en el SNC frente a controles⁶¹. Teniendo en cuenta que la expresión de VDR y CYP27B1 está presente en neuronas y astrocitos de donantes sanos, se podría formular la hipótesis que la VD puede tener acciones específicas sobre el SNC⁶². En este sentido, ha sido descrito que en cultivos *in vitro* de células gliales suplementados con 1,25(OH)2D3 la glía muestra efectos inflamatorios⁶³, lo que apoyaría un potencial terapéutico en la EM. Considerando que 1,25(OH)2D puede atravesar la barrera hematoencefálica y que la mayoría de las células del SNC, incluyendo la microglía⁶⁴, expresan VDR, la idea de una acción directa sobre el SNC de la VD es una posibilidad y recientemente se ha señalado la acción de la VD sobre las histonas generando una alteración epigenética⁶⁵, que ha sido relacionada con la EM^{66,67}. Como se ha descrito, VDR se hallan presentes en neuronas y glía^{68,69}. VDR y CYP27B1 están expresados en neuronas y astrocitos de personas sanas⁶². En ratas hembras con EAE, se observó que 1,25(OH)2D3 incrementa la expresión de mRNA-VDR y mRNA-CYP27B1 en comparación con los controles⁶¹. Se produce un aumento de la expresión de mRNA-CYP24A1 por la exposición a la 1,25(OH)2D en el cultivo de la línea celular astrocitoma C6 y en el cultivo de astrocitos procedentes de rata⁷⁰. La expresión de CYP24A1 en macrófagos es modificada por IFN- γ ⁷¹. Se ha observado asimismo una reducción de la producción de TNF y de interleucina-1 β en una línea celular de microglía expuesta a 1,25(OH)2D⁷² y una reducción de mRNA-TNF y del mRNA del factor estimulante de colonias de macrófagos en cultivo células primario de astrocitos de rata y en una línea celular de astroglioma⁷³. Asimismo la inmunorreactividad de MHC clase disminuye en la EAE después del tratamiento con 1,25(OH)2D⁷⁴.

Es especialmente interesante el artículo de Smolders et al.⁷⁵ porque permite extrapolar la presencia del metabolismo de la VD en el SNC sano y en la EM. Estos autores confirman la expresión nuclear de VDR en todas las neuronas, incluso en hipotálamo. La CYP24A1 está expresada en el citoplasma de prácticamente todas las neuronas, incluido el hipotálamo, pero sobre todo en los núcleos supraóptico y periventricular, y en el hipotálamo colocaliza con cortisol-releasing hormone (CRH), vasopresina y oxitocina. En la sustancia blanca normal, en pacientes y en controles se halla la actividad nuclear de VDR en oligodendrocitos (OL). También hay expresión de VDR en la microglía, pero no de CYP24A. En astrocitos se observa tanto la expresión de VDR nuclear como CYP24A citoplasmática. Sin embargo, en algunos pacientes se halla la expresión de VDR en citoplasma, especialmente en aquellas células gliales que tienen mayor expresión de GFAP. En la sustancia blanca de apariencia normal, la expresión glial de mRNA-VDR y de mRNA-CYP27B1 no varía frente a lo que se halla en células mononucleares periféricas, mientras que la expresión de mRNA-CYP24A1 y mRNA-LRP2 están aumentadas en los controles. En la EM, la expresión de mRNA-VDR está aumentada significativamente frente a controles, mientras que las expresiones de mRNA-CYP24A1, mRNA-CYP27B1 y mRNA-megalina no varían. Asimismo estos autores hallan expresión de VDR citoplasmático en la glía en el centro de las lesiones de EM

crónicas no activas y en algunas células hay un anillo perilesional con expresión de VDR. La expresión de mRNA-VDR y mRNA-CYP27B1 es mayor en las lesiones crónicas que muestran actividad frente a la sustancia blanca a normal. No hay diferencias, sin embargo, entre las lesiones crónicas no activas con la sustancia blanca aparentemente normal. La expresión de mRNA-megalina está disminuida en las lesiones crónicas activas o no frente a la sustancia blanca aparentemente normal.

Smolders et al.⁷⁵ incluyen en su artículo una serie de experimentos *in vitro* que muestran el efecto de la adición de VD a determinadas líneas celulares relacionadas con el SNC. Así, la adición *in vitro* de 1,25(OH)2D3 en un cultivo con la línea celular SH-SY5Y de neuroblastoma, que incluye básicamente neuronas, induce la expresión de mRNA-CYP24A. La adición de 1,25(OH)2D3 a cultivos *in vitro* a una línea celular de astrocitos humanos primarios y a líneas celulares de astroglioma (U343 y U373) mostraron la sobreexpresión dependiente de la dosis de mRNA-VDR y de mRNA-CYP24A1 pero no se produjo un efecto sobre la expresión de mRNA-CYP27B1. En un cultivo primario de astrocitos y en un cultivo de microglía se añadieron IFN- γ , TNF y 1,25(OH)2D3. El IFN- γ y el TNF sobreexpresaron mRNA-CYP27B1 en la microglía y los astrocitos. Tanto en las células tratadas con IFN- γ y TNF, la adición de 1,25(OH)2D3 supuso que el incremento en la expresión de mRNA-CYP27B1 fue menor que sin añadir 1,25(OH)2D3. La sobreexpresión de CYP27B1 y CYP24A1 producida por IFN- γ /TNF y 1,25(OH)2D3 fue más pronunciada en astrocitos que en microglía. A través de estudios inmunohistoquímicos han localizado megalina en el endotelio de la microvasculatura cerebral y el plexo coroideo⁷⁶ y, por tanto, debe plantearse que la DBP y la VD acceden al SNC a través de la megalina y se ha hallado que la expresión de mRNA-megalina está disminuida en las lesiones de MS, tanto activas como inactivas. El mecanismo por el cual 1,25(OH)2D favorece la diferenciación neuronal no está claro, pero probablemente sea a través de actuar sobre factores de crecimiento, habiéndose observado cómo 1,25(OH)2D sobreexpresa la expresión de NT-3 y NGF⁷⁷, así como GDNF⁷⁸, CNTF o BDNF⁷⁹.

Metabolismo de la vitamina D y remielinización en la esclerosis múltiple

La mielinización es el proceso que conduce a dotar a axones mielinizables de una envoltura de mielina. Hay evidencia de que al inicio de la EM existe una remielinización en las lesiones desmielinizadas⁸⁰⁻⁸², lo que también se observa en neuroimagen⁸³⁻⁸⁹ pero es incompleta⁹⁰ y desaparece con el tiempo⁹¹, y ello puede producirse debido a la dificultad de migración y acceso de las células precursoras de OL (OPC) a las áreas desmielinizadas⁹², o a que en ellas no se encuentran las condiciones adecuadas para su diferenciación⁹³. La posibilidad que ello sea producido por un agotamiento del número de las OPC disponibles para la remielinización con el tiempo no parece que sea posible porque los estudios post mortem de pacientes con EM revelan que ello no es así⁹⁴⁻⁹⁷. La remielinización disminuye con la edad al margen de cualquier enfermedad^{98,99}. Por ello, lo más probable es que las OPC no sean capaces de madurar en OL, porque existe un

Tabla 1 Niveles en el proceso de remielinización donde podría actuar la VD

Nivel de actuación	Acción general	Acción de VD	Consecuencia inmediata
Favorecer el microambiente	Favorecer en entorno para remielinización	Aumento de la activación microglial	Favorecer la eliminación de residuos mielínicos
	Evitar la toxicidad sobre el axón	Aumento de la activación microglial	Favorecer la eliminación de péptidos β -amiloides
	Promover la remielinización	Aumentar la expresión de Spp1	Favorecer la producción de mielina
Favorecer la proliferación y diferenciación a OL	Promover la remielinización	Incrementar la expresión de APP	Favorecer la producción de mielina
	Favorecer la diferenciación de OPC en OL	Sobrerregulación de VDR en las OPC	VDR heterodimeriza con RXR- γ ,
Favorecer la proliferación y diferenciación a OPC	Favorecer la diferenciación de NSC en OPC	Activación de VDR en células NSC	Aumentar el número de OPC
	Favorecer la proliferación de NSC	Activación de VDR en células NSC	Aumentar el número de NSC y posteriormente OPC
	Reducir la diferenciación de NSC en estirpe astrocitaria	Activación de VDR en células NSC	Reducir la astrocitosis

microambiente que evita la diferenciación de las OPC y la posterior remielinización de los axones. Todo ello es relevante en el tratamiento de los pacientes con EM, ya que la actual terapéutica solo es efectiva en el control de los mecanismos inmunitarios y, en consecuencia, en las fases iniciales de la enfermedad, pero no tienen acción en la remielinización.

Se sabe poco sobre el papel de la VD durante la mielinización, pero varios estudios han indicado un potencial papel de la VD en la mielinización y la remielinización^{100–108}, a diferentes niveles (tabla 1). La asociación de componentes mielínicos y VD protege con la EAE^{103,104} y un modelo de enfermedad de Krabbe¹⁰⁵. Dado que la VD disminuye la expresión de la sintasa del ácido nítrico inducible en la microglía, podría influir en el equilibrio inflamatorio-antiinflamatorio que es relevante en la remielinización. La VD también aumenta la activación microglial, lo que podría facilitar la eliminación de los restos de mielina y facilitar la remielinización¹⁰⁶. Si se añade VD a un cultivo de células OPC se induce una sobreexpresión de la transcripción de VDR, así como de NGF, pero no del mRNA de proteína básica de mielina o la proteína proteolípida. Como se ha señalado previamente, los OL expresan VDR y la depleción de 1,25(OH)2D conduce a una disminución de la diferenciación hacia OL y desmielinización¹⁰⁷, y por ello la VD y VDR son reguladores positivos de la diferenciación de las OPC. La expresión de VDR ha sido descrita en las OPC en cultivo en el tejido de la EM^{108,109}. En las células OPC, VDR heterodimeriza junto a RXR- γ y participa en la diferenciación OPC que se expresa en las OPC durante la remielinización¹¹⁰. El bloqueo de VDR reduce la diferenciación OPC in vitro¹¹¹ y la mielinización y la remielinización, y la activación de VDR a través de VD aumenta la diferenciación. Asimismo, las células madre de origen neural (NSC) expresan VDR y 1,25(OH)2D. 1,25(OH)2D incrementa la proliferación de las NSC y su diferenciación a neuronas y OL reduciendo la artrogliosis¹¹². La administración de VD promueve la proliferación de células NSC¹¹³. La Spp1 es una citocina regulada

por la VD y ha sido implicada en la EM¹¹⁴, mejora la formación de la mielina in vitro¹¹⁵ y se expresa en niveles altos durante la remielinización en un modelo animal de la toxina inducida por la desmielinización¹¹⁶.

La activación microglial favorecida por la VD produce la fagocitosis de los péptidos β -amiloides ($\beta\text{A}\beta$)¹¹⁷ evitando el daño sobre el axón ya que en las placas de desmielinización existe un aumento de la expresión de $\beta\text{A}\beta$ ^{118–120}, que inicialmente es favorecedor, pero que posteriormente puede generar toxicidad. La megalina participa en la endocitosis y la internalización de la APP¹²¹ y de los péptidos $\beta\text{A}\beta$, y se ha descrito en neuronas hipocámpicas un complejo entre megalina-APP y Fe65 que actuaría como regulador en la toxicidad por los péptidos $\beta\text{A}\beta$ ¹²². El potencial papel de la APP y su vía de señalización ha sido revisado recientemente por parte de los autores de este artículo¹²³, partiendo del hallazgo de que la mielina fija trazadores de amiloide en PET¹²⁴. La APP está sobreexpresada en axones desmielinizados y supone la activación de la cascada amiloide favoreciendo la producción de $\beta\text{A}\beta$ ^{125,126}. La expresión de APP también aumenta tras la lesión compresiva en la sustancia blanca medular en la rata¹²⁷. VD produce un aumento en la expresión de APP en ratas¹²⁸ y se ha hipotetizado su papel en la remielinización.

Conclusiones

La capacidad de remielinización se pierde durante las fases avanzadas de la EM^{81,129}. Este aspecto es relevante en el tratamiento de los pacientes con EM, ya que la actual terapéutica solo es efectiva en el control de los mecanismos inmunitarios y en consecuencia en las fases iniciales de la enfermedad, pero no tienen acción en la remielinización y, en consecuencia, en la aparición de secuelas^{130,131}. El metabolismo de la VD está presente en el SNC, participa en el proceso de mielinización y puede estar influido por acciones externas como la dieta, la exposición al sol o la

administración de suplementos. El conocimiento de los mecanismos básicos de los efectos de la VD en la mielinización podrá permitir en el futuro poder aconsejar de forma más precisa a los pacientes con EM, cual es la actitud a realizar ante la observación de una deficiencia de VD.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Munger KL, Zhang SM, O'Reilly E, Hernán MA, Olek MJ, Willett WC, Ascherio A. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology*. 2004;62:60–5.
- Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA*. 2006;296:2832–8.
- Mokry LE, Ross S, Ahmad OS, Forgetta V, Smith GD, Leong A. Vitamin D and risk of multiple sclerosis: A Mendelian randomization study. *PLoS Med*. 2015;12:e1001866.
- Ascherio A, Munger KL, White R, Köchert K, Simon KC, Polman CH, et al. Vitamin D as an early predictor of multiple sclerosis activity and progression. *JAMA Neurol*. 2014;71:306–14.
- Pierrot-Deseilligny C, Souberbielle JC. Contribution of vitamin D insufficiency to the pathogenesis of multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2013;6:81–116.
- Correale J, Ysraelit MC, Gaitan MI. Immunomodulatory effects of vitamin D in multiple sclerosis. *Brain*. 2009;132:1146–60.
- Lemire JM, Archer DC. 1,25-dihydroxyvitamin D3 prevents the in vivo induction of murine experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Clin Invest*. 1991;87:1103–7.
- Nataf S, Garcion E, Darcy F, Chabannes D, Muller JY, Brachet P. 1,25 dihydroxyvitamin D3 exerts regional effects in the central nervous system during experimental allergic encephalomyelitis. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1996;55:904–14.
- Montava M, Garcia S, Mancini J, Jammes Y, Courageot J, Lavielle JP, et al. Vitamin D3 potentiates myelination and recovery after facial nerve injury. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2015;272:2815–23.
- Mendel CM. The free hormone hypothesis: A physiologically based mathematical model. *Endoc Rev*. 1989;10:232–74.
- Bikle DD, Gee E, Halloran B, Haddad JG. Free 1,25-dihydroxyvitamin D levels in serum from normal subjects, pregnant subjects, and subjects with liver disease. *J Clin Invest*. 1984;74:1966–71.
- Bikle DD, Siiteri PK, Ryzen E. Serum protein binding of 1,25-dihydroxyvitamin D: a reevaluation by direct measurement of free metabolite levels. *J Clin Endoc Met*. 1985;61:969–75.
- Powe CE, Evans MK, Wenger J, Zonderman AB, Berg AH, Nalls M, et al. Vitamin D-binding protein and vitamin D status of black Americans and white Americans. *N Engl J Med*. 2013;369:1991–2000.
- Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endoc Met*. 1999;84:3666–72.
- Cooke NE, Haddad JG. Vitamin D binding protein (Gc-globulin). *Endocrin Rev*. 1989;10:294–307.
- Bouillon R, van Assche FA, van Baelen H, Heyns W, de Moor P. Influence of the vitamin D-binding protein on the serum concentration of 1,25-dihydroxyvitamin D3. Significance of the free 1,25-dihydroxyvitamin D3 concentration. *J Clin Invest*. 1981;67:589–96.
- Vieth R. Simple method for determining specific binding capacity of vitamin D-binding protein and its use to calculate the concentration of "free" 1,25-dihydroxyvitamin D. *Clin Chem*. 1994;40:435–41.
- Wolff NA, Lee WK, Abouhamed M, Thevenod F. Role of ARF6 in internalization of metal-binding proteins, metallothionein and transferrin, and cadmium-metallothionein toxicity in kidney proximal tubule cells. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2008;230:78–85.
- Christ A, Christa A, Kur E, Lioubinski O, Bachmann S, Willnow TE, et al. LRP2 is an auxiliary SHH receptor required to condition the forebrain ventral midline for inductive signals. *Dev Cell*. 2012;22:268–78.
- Yuseff MI, Farfan P, Bu G, Marzolo MP. A cytoplasmic PPPSP motif determines megalin's phosphorylation and regulates receptor's recycling and surface expression. *Traffic*. 2007;8:1215–30.
- Christensen EI, Birn H. Megalin and cubilin: Synergistic endocytic receptors in renal proximal tubule. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2001;280:F562–73.
- Nykjaer A, Fyfe JC, Kozyraki R, Leheste JR, Jacobsen C, Nielsen MS, et al. Cubilin dysfunction causes abnormal metabolism of the steroid hormone 25(OH) vitamin D(3). *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98:13895–21390.
- Morris SM, Tallquist MD, Rock CO, Cooper JA. Dual roles for the Dab2 adaptor protein in embryonic development and kidney transport. *EMBO J*. 2002;21:1555–64.
- Chun JT, Wang L, Pasinetti GM, Finch CE, Zlokovic BV. Glycoprotein 330/megalyn (LRP-2) has low prevalence as mRNA and protein in brain microvessels and choroid plexus. *Exp Neurol*. 1999;157:194–201.
- Assemat E, Chatelet F, Chandellier J, Commo F, Cases O, Verroust P, et al. Overlapping expression patterns of the multiligand endocyte receptors cubilin and megalin in the CNS, sensory organs and developing epithelia of the rodent embryo. *Gene Expr. Patterns*. 2005;6:69–78.
- Zarbalis K, May SR, Shen Y, Ekker M, Rubenstein JLR, Peterson AS. A focused and efficient genetic screening strategy in the mouse: Identification of mutations that disrupt cortical development. *PLoS Biol*. 2004;2:1179–87.
- Bento-Abreu A, Velasco A, Pólo-Hernandez E, Perez-Reyes PL, Taberbero A, Medina JM. Megalin is a receptor for albumin in astrocytes and is required for the synthesis of the neurotrophic factor oleic acid. *J Neurochem*. 2008;106:1149–59.
- Bento-Abreu A, Velasco A, Pólo-Hernandez E, Lillo C, Kozyraki R, Taberbero A, et al. Albumin endocytosis via megalin in astrocytes is caveola- and Dab-1 dependent and is required for the synthesis of the neurotrophic factor oleic acid. *J Neurochem*. 2009;111:49–60.
- Fitzgerald M, Nairn P, Bartlett CA, Chung RS, West AK, Beazley LD. Metallothionein-IIA promotes neurite growth via the megalin receptor. *Exp Brain Res*. 2007;183:171–80.
- LaFerla FM, Troncoso JC, Strickland DK, Kawas CH, Jay G. Neuronal cell death in Alzheimer's disease correlates with apoE uptake and intracellular Abeta stabilization. *J Clin Invest*. 1997;100:310–20.
- Chun RF, Peercy BE, Orwoll ES, Nielson CM, Adams JS, Hewison M. Vitamin D and DBP: The free hormone hypothesis revisited. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014;144(Pt A):132–7.
- Bouillon R, van Baelen H, de Moor P. Comparative study of the affinity of the serum vitamin D-binding protein. *J Ster Biochem*. 1980;13:1029–34.
- Arnaud J, Constans J. Affinity differences for vitamin D metabolites associated with the genetic isoforms of the human serum carrier protein (DBP). *Hum Gen*. 1993;92:183–8.
- Lauridsen AL, Vestergaard P, Nexø E. Mean serum concentration of vitamin D-binding protein (Gc globulin) is related to the Gc phenotype in women. *Clin Chem*. 2001;47:753–6.

35. Engelman CD, Fingerlin TE, Langefeld CD, Hicks PJ, Rich SS, Wagenknecht LE. Genetic and environmental determinants of 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D levels in hispanic and African Americans. *J Clin Endoc Met.* 2008;93:3381–8.
36. Wang TJ, Zhang F, Richards JB, Kestenbaum B, van Meurs JB, Berry D. Common genetic determinants of vitamin D insufficiency: A genome-wide association study. *Lancet.* 2010;376:180–8.
37. Levin GP, Robinson-Cohen C, de Boer IH, Houston DK, Lohman K, Liu Y, et al. Genetic variants and associations of 25-hydroxyvitamin D concentrations with major clinical outcomes. *JAMA.* 2012;308:1898–905.
38. Santos BR, Mascarenhas LP, Boguszewski MC, Spritzer PM. Variations in the vitamin D-binding protein (DBP) gene are related to lower 25-hydroxyvitamin D levels in healthy girls: A cross-sectional study. *Horm Res Paed.* 2013;79:162–8.
39. Cheung CL, Lau KS, Sham PC, Tan KC, Kung AW. Genetic variant in vitamin D binding protein is associated with serum 25-hydroxyvitamin D and vitamin D insufficiency in southern Chinese. *J Hum Gen.* 2013;58:749–51.
40. Jones G, Strugnell SA, deLuca HF. Current understanding of the molecular actions of vitamin D. *Physiol Rev.* 1998;78:1193–231.
41. Cheng JB, Levine MA, Bell NH, Mangelsdorf DJ, Russell DW. Genetic evidence that the human CYP2R1 enzyme is a key vitamin D 25-hydroxylase. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101:7711–5.
42. Niino M, Fukazawa T, Yabe I, Kikuchi S, Sasaki H, Tashiro K. Vitamin D receptor gene polymorphism in multiple sclerosis and the association with HLA class II alleles. *J Neurol Sci.* 2000;177:65–71.
43. Nagpal S, Na S, Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocr Rev.* 2005;26:662–87.
44. Pike JW, Meyer MB, Bishop KA. Regulation of target gene expression by the vitamin D receptor—an update on mechanisms. *Rev Endocr Metab Disord.* 2012;13:45–55.
45. Haussler MR, Whitfield GK, Kaneko I, Haussler CA, Hsieh D, Hsieh JC, et al. Molecular mechanisms of vitamin D action. *Calcif Tissue Int.* 2013;92:77–98.
46. Alroy I, Towers TL, Freedman LP. Transcriptional repression of the interleukin-2 gene by vitamin D3: Direct inhibition of NFATp/AP-1 complex formation by a nuclear hormone receptor. *Mol Cell Biol.* 1995;15:5789–99.
47. Takeuchi A, Reddy GS, Kobayashi T, Okano T, Park J, Sharma S. Nuclear factor of activated T cells (NFAT) as a molecular target for 1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D3-mediated effects. *J Immunol.* 1998;160:209–18.
48. Malloy PJ, Feldman D. Genetic disorders and defects in vitamin D action. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2010;39:333–46.
49. Tajouri L, Ovcarić M, Curtain R, Johnson MP, Griffiths LR, Csurhes P, et al. Variation in the vitamin D receptor gene is associated with multiple sclerosis in an Australian population. *J Neurogenet.* 2005;19:25–38.
50. Fukazawa T, Yabe I, Kikuchi S, Sasaki H, Hamada T, Miyasaka K, et al. Association of vitamin D receptor gene polymorphism with multiple sclerosis in Japanese. *J Neurol Sci.* 1999;166:47–52.
51. Dickinson J, Perera D, van der Mei A, Ponsonby AL, Polanowski A, Thomson R, et al. Past environmental sun exposure and risk of multiple sclerosis: A role for the Cdx-2 vitamin D receptor variant in this interaction. *Mult Scler.* 2009;15:563–70.
52. Steckley JL, Dyment DA, Sadovnick AD, Risch N, Hayes C, Ebers GC, Canadian Collaborative Study Group. Genetic analysis of vitamin D related genes in Canadian multiple sclerosis patients. *Neurology.* 2000;5:729–32.
53. Yeo TW, Maranian M, Singlehurst S, Gray J, Compston A, Sawcer S. Four single nucleotide polymorphisms from the vitamin D receptor gene in UK multiple sclerosis. *J Neurol.* 2004;251:753–4.
54. Smolders J, Damoiseaux J, Menheere P, Tervaert JW, Hupperts R. Fok-I vitamin D receptor gene polymorphism (rs10735810) and vitamin D metabolism in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol.* 2009;207:117–21.
55. Partridge JM, Weatherby SJ, Woolmore JA, Highland DJ, Fryer AA, Mann CL, et al. Susceptibility and outcome in MS: Associations with polymorphisms in pigmentation-related genes. *Neurology.* 2004;62:2323–5.
56. Simon KC, Munger KL, Xing Yang, Ascherio A. Polymorphisms in vitamin D metabolism related genes and risk of multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2010;16:133–8.
57. Orton SM, Ramagopalan SV, Para AE, Lincoln MR, Handunnetthi L, Chao MJ, et al. Vitamin D metabolic pathway genes and risk of multiple sclerosis in Canadians. *J Neurol Sci.* 2011;305:116–20.
58. Groves NJ, Mc Grath JJ, Burne TH. Vitamin D as a neurosteroid affecting the developing and adult brain. *Annu Rev Nutr.* 2014;34:117–41.
59. Holmoy T, Moen SM, Gundersen TA, Holick MF, Fainardi E, Castellazzi M, et al. 25-hydroxyvitamin D in cerebrospinal fluid during relapse and remission of multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2009;15:1280–5.
60. Dumont D, Noben JP, Raus J, Stinissen P, Robben J. Proteomic analysis of cerebrospinal fluid from multiple sclerosis patients. *Proteomics.* 2004;4:2117–24.
61. Spach KM, Hayes CE. Vitamin D3 confers protection from autoimmune encephalomyelitis only in female mice. *J Immunol.* 2005;175:4119–26.
62. Eyles DW, Smith S, Kinobe R, Hewison M, McGrath JJ. Distribution of the vitamin D receptor and 1 α -hydroxylase in human brain. *J Chem Neuroanat.* 2005;29:21–30.
63. Smolders J, Moen SM, Damoiseaux J, Huitinga I, Holmoy T. Vitamin D in the healthy and inflamed central nervous system: Access and function. *J Neurol Sci.* 2011;311:37–43.
64. Zhang Y, Chen K, Sloan SA, Bennett ML, Scholze AR, O’Keefe S, et al. An RNA-sequencing transcriptome and splicing database of glia, neurons, and vascular cells of the cerebral cortex. *J Neurosci.* 2014;34:11929–47.
65. Pereira F, Barbachano A, Singh PK, Campbell MJ, Muñoz A, Larriba MJ. Vitamin D has wide regulatory effects on histone demethylase genes. *Cell Cycle.* 2012;11:1081–9.
66. Koch M, Metz LM, Kovalchuk O. Epigenetic changes in patients with multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol.* 2013;9:35–43.
67. Küçükali Cİ, Kürtüncü M, Çoban A, Çebi M, Tüzün E. Epigenetics of multiple sclerosis: An updated review. *Neuromolecular Med.* 2015;17:83–96.
68. Prüfer K, Veenstra TD, Jirikowski GF, Kumar R. Distribution of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor immunoreactivity in the rat brain and spinal cord. *J Chem Neuroanat.* 1999;16:135–45.
69. Veenstra TD, Prüfer K, Koenigsberger C, Brimijoin SW, Grande JP, Kumar R. 1,25-dihydroxyvitamin D receptors in the central nervous system of the rat embryo. *Brain Res.* 1998;804:193–205.
70. Naveilhan P, Neveu I, Baudet C, Ohyama KY, Brachet P, Wion D. Expression of 25(OH) vitamin D3 24-hydroxylase gene in glial cells. *Neuroreport.* 1993;5:255–7.
71. Dusso AS, Kamimura S, Gallieni M, Zhong M, Negrea L, Shapiro S, et al. β -Interferon-induced resistance to 1,25-(OH) $_2$ D3 in human monocytes and macrophages: A mechanism for the hypercalcemia of various granulomatoses. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:2222–32.
72. Lefebvre d’Hellencourt C, Montero-Menei CN, Couez Z. Vitamin D3 inhibits proinflammatory cytokines and nitric oxide production by the EOC13 microglial cell line. *J Neurosci Res.* 2003;71:575–82.

73. Furman I, Baudet C, Brachet P. Differential expression of M-CSF, LIF, and TNF-alpha genes in normal and malignant rat glial cells: Regulation by lipopolysaccharide and vitamin D. *J Neurosci Res.* 1996;46:360–6.
74. Garcion E, Sindji L, Nataf S, Brachet P, Darcy F, Montero-Menei CN, et al. Treatment of experimental autoimmune encephalomyelitis in rat by 1,25-dihydroxyvitamin D3 leads to early effects within the central nervous system. *Acta Neuropathol.* 2003;105:438–48.
75. Smolders J, Schuurman KG, van Strien ME, Melief J, Hendrickx D, Hol EM, et al. Expression of vitamin D receptor and metabolizing enzymes in multiple sclerosis-affected brain tissue. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2013;72:91–105.
76. Zheng G, Bachinsky DR, Stamenkovic I, Strickland DK, Brown D, Andres G, et al. Organ distribution in rats of two members of the low-density lipoprotein receptor gene family, gp330 and LRP/alpha 2MR, and the receptor-associated protein (RAP). *J Histochem Cytochem.* 1994;42:531–42.
77. Brown J, Bianco JI, McGrath JJ, Eyles DW. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 induces nerve growth factor, promotes neurite outgrowth and inhibits mitosis in embryonic rat hippocampal neurons. *Neurosci Lett.* 2003;343:139–43.
78. Naveilhan P, Neveu I, Wion D, Brachet P. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃, an inducer of glial cell line-derived neurotrophic factor. *Neuroreport.* 1996;7:2171–5.
79. Fulmer CG, vonDrän MW, Stillman AA, Huang Y, Hempstead BL, Dreyfus CF. Astrocyte-derived BDNF supports myelin protein synthesis after cuprizone-induced demyelination. *J Neurosci.* 2014;34:8186–96.
80. Lassmann H, Bruck W, Lucchinetti C, Rodriguez M. Remyelination in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 1997;3:33–136.
81. Franklin RJ. Why does remyelination fail in multiple sclerosis? *Nat Rev Neurosci.* 2002;3:705–14.
82. Patrikios P, Stadelmann C, Kutzelnigg A, Rauschka H, Schmidbauer M, Laursen H, et al. Remyelination is extensive in a subset of multiple sclerosis patients. *Brain.* 2006;129:3165–72.
83. Bruck W, Bitsch A, Kolenda H, Bruck Y, Stiefel M, Lassmann H. Inflammatory central nervous system demyelination: Correlation of magnetic resonance imaging findings with lesion pathology. *Neurol.* 1997;42:783–93.
84. Bruck W, Kuhlmann T, Stadelmann C. Remyelination in multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2003;206:181–5.
85. Erickson BJ. Imaging of remyelination and neuronal health. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2008;318:73–92.
86. Fox RJ, Cronin T, Lin J, Wang X, Sakaie K, Ontaneda D, et al. Measuring myelin repair and axonal loss with diffusion tensor imaging. *AJNR.* 2011;32:85–91.
87. Staugaitis SM, Chang A, Trapp BD. Cortical pathology in multiple sclerosis: Experimental approaches to studies on the mechanisms of demyelination and remyelination. *Acta Neurol Scand Suppl.* 2012;195:97–102.
88. Brown RA, Narayanan S, Arnold DL. Segmentation of magnetization transfer ratio lesions for longitudinal analysis of demyelination and remyelination in multiple sclerosis. *Neuroimage.* 2012;66:103–9.
89. Franklin RJ, Ffrench-Constant C, Edgar JM, Smith KJ. Neuroprotection and repair in multiple sclerosis. *Nature Rev Neurol.* 2012;8:624–34.
90. Ludwin SK, Maitland M. Long-term remyelination fails to reconstitute normal thickness of central myelin sheaths. *J Neurol Sci.* 1984;64:193–8.
91. Hanafy KA, Sloane JA. Regulation of remyelination in multiple sclerosis. *FEBS Lett.* 2011;585:3821–8.
92. Pluchino S, Zanotti L, Brini E, Ferrari S, Martino G. Regeneration and repair in multiple sclerosis: the role of cell transplantation. *Neurosci Lett.* 2009;456:101–6.
93. Fancy SP, Kotter MR, Harrington EP, Huang JK, Zhao C, Rowitch DH, et al. Overcoming remyelination failure in multiple sclerosis and other myelin disorders. *Exp Neurol.* 2010;225:18–23.
94. Chang A, Nishiyama A, Peterson J, Prineas J, Trapp BD. NG2-positive oligodendrocyte progenitor cells in adult human brain and multiple sclerosis lesions. *J Neurosci.* 2000;20:6404–12.
95. Wolswijk G. Oligodendrocyte precursor cells in the demyelinated multiple sclerosis spinal cord. *Brain.* 2002;125:338–49.
96. Kipp M, Victor M, Martino G, Franklin RJ. Endogenous remyelination: Findings in human studies. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2012;11:598–609.
97. Chang A, Tourtellotte WW, Rudick R, Trapp BD. Premyelinating oligodendrocytes in chronic lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2002;346:165–73.
98. Shields S, Gilson J, Blakemore W, Franklin R. Remyelination occurs as extensively but more slowly in old rats compared to young rats following flotoxin-induced CNS demyelination. *Glia.* 1999;28:77–83.
99. Goldschmidt T, Antel J, König FB, Brück W, Kuhlmann T. Remyelination capacity of the MS brain decreases with disease chronicity. *Neurology.* 2009;72:1914–21.
100. Goudarzvand M, Javan M, Mirnajafi-Zadeh J, Mozafari S, Tiraihi T. Vitamins E and D3 attenuate demyelination and potentiate remyelination processes of hippocampal formation of rats following local injection of ethidium bromide. *Cell Mol Neurobiol.* 2010;30:289–99.
101. Wergeland S, Torkildsen O, Myhr KM, Aksnes L, Mørk SJ, Bø L. Dietary vitamin D3 supplements reduce demyelination in the cuprizone model. *PLoS One.* 2011;6:e26262.
102. Nystad AE, Wergeland S, Aksnes L, Myhr KM, Bø L, Torkildsen O. Effect of high-dose 1.25 dihydroxyvitamin D3 on remyelination in the cuprizone model. *APMIS.* 2014;122:1178–86.
103. Chiuseo-Minicucci F, Ishikawa LL, Mimura LA, Fraga-Silva TF, Franca TG, Zorzella-Pezavento SF, et al. Treatment with vitamin D/MOG association suppresses experimental autoimmune encephalomyelitis. *PLoS One.* 2015;12:e0125836.
104. Mimura LA, Chiuseo-Minicucci F, Fraga-Silva TF, Zorzella-Pezavento SF, França TG, Ishikawa LL, et al. Association of myelin peptide with vitamin D prevents autoimmune encephalomyelitis development. *Neuroscience.* 2016;317:130–40.
105. Paintlia MK, Singh I, Singh AK. Effect of vitamin D3 intake on the onset of disease in a murine model of human Krabbe disease. *J Neurosci Res.* 2015;93:28–42.
106. Kotter MR, Li WW, Zhao C, Franklin RJM. Myelin impairs CNS remyelination by inhibiting oligodendrocyte precursor cell differentiation. *J Neurosci.* 2006;26:328–32.
107. Newmark HL, Newmark J. Vitamin D and Parkinson's disease—a hypothesis. *Mov Disord.* 2007;22:461–8.
108. Baas D, Prüfer K, Ittel ME, Kuchler-Bopp S, Labourdette G, Sarliève LL, et al. Rat oligodendrocytes express the vitamin D(3) receptor and respond to 1,25-dihydroxyvitamin D(3). *Glia.* 2000;31:59–68.
109. Eyles DW, Smith S, Kinobe R, Hewison M, McGrath JJ. Distribution of the vitamin D receptor and 1 α -hydroxylase in human brain. *J Chem Neuroanat.* 2005;29:21–30.
110. Huang JK, Jarjour AA, Nait Oumesmar B, Kerninon C, Williams A, Krezel W, et al. Retinoid X receptor gamma signaling accelerates CNS remyelination. *Nat Neurosci.* 2011;14:45–53.
111. De la Fuente AG, Errea O, van Wijngaarden P, Gonzalez GA, Kerninon C, Jarjour AA, et al. Vitamin D receptor-retinoid X receptor heterodimer signaling regulates oligodendrocyte progenitor cell differentiation. *J Cell Biol.* 2015;211:975–85.
112. Shirazi HA, Rasouli J, Ciric B, Rostami A, Zhang GX. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 enhances neural stem cell proliferation and oligodendrocyte differentiation. *Exp Mol Pathol.* 2015;98:240–5.

113. Gu SG, Wang CJ, Zhao G, Li GY. Role of vitamin D in regulating the neural stem cells of mouse model with multiple sclerosis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19:4004–11.
114. Chabas D, Baranzini SE, Mitchell D, Bernard CC, Rittling SR, Denhardt DT, et al. The influence of the proinflammatory cytokine, osteopontin, on autoimmune demyelinating disease. *Science*. 2001;294:1731–5.
115. Selvaraju R, Bernasconi L, Losberger C, Graber P, Kadi L, Avellana-Adalid V, et al. Osteopontin is upregulated during in vivo demyelination and remyelination and enhances myelin formation in vitro. *Mol Cell Neurosci*. 2004;25:707–21.
116. Chabas JF, Stephan D, Marqueste T, Garcia S, Lavaut MN, Nguyen C, et al. Cholecalciferol (vitamin D) improves myelination and recovery after nerve injury. *PLoS One*. 2013;8:e65034.
117. Masoumi A, Goldenson B, Ghirmai S, Avagyan H, Zaghi J, Abel K, et al. $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D₃ interacts with curcuminoids to stimulate amyloid- β clearance by macrophages of Alzheimer's disease patients. *J Alzheimers Dis*. 2009;17:703–17.
118. Lassmann H. Mechanisms of neurodegeneration shared between multiple sclerosis and Alzheimer's disease. *J Neural Transm*. 2011;118:747–52.
119. Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, Rudick R, Mörk S, Bö L. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 1998;338:278–85.
120. Ferguson B, Matyszak MK, Esiri MM, Perry VH. Axonal damage in acute multiple sclerosis lesions. *Brain*. 1997;120:393–9.
121. Kounnas MZ, Danks AM, Cheng S, Tyree C, Ackerman E, Zhang X, et al. Modulation of gamma-secretase reduces beta-amyloid deposition in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Neuron*. 2008;67:769–80.
122. Alvira-Botero X, Perez-Gonzalez R, Spuch C, Vargas T, Antequera D, Garzon M, et al. Megalin interacts with APP and the intracellular adaptor protein Fe65 in neurons. *Mol Cell Neurosci*. 2010;45:306–15.
123. Matías-Guío JA, Oreja-Guevara C, Cabrera-Martín MN, Carreras JL, Matías-Guío J. Amyloid proteins and their role in multiple sclerosis. Considerations in the use of amyloid-PET imaging. *Front Neurol*. 2016;7:53.
124. Matías-Guío JA, Cabrera-Martín MN, Matías-Guío J, Oreja-Guevara C, Riola-Parada C, Moreno-Ramos T, et al. Amyloid PET imaging in multiple sclerosis: An ^{18}F -florbetaben study. *BMC Neurol*. 2015;15:243.
125. Moore S, Khalaj AJ, Patel R, Yoon J, Ichwan D, Hayardeny L, et al. Restoration of axon conduction and motor deficits by therapeutic treatment with glatiramer acetate. *J Neurosci Res*. 2014;92:1621–36.
126. Mangiardi M, Crawford DK, Xia X, Du S, Simon-Freeman R, Voskuhl RR, et al. An animal model of cortical and callosal pathology in multiple sclerosis. *Brain Pathol*. 2011;21:263–78.
127. Ward RE, Huang W, Kostusiak M, Pallier PN, Michael-Titus AT, Priestley JV. A characterization of white matter pathology following spinal cord compression injury in the rat. *Neuroscience*. 2014;260:227–39.
128. Grimm MO, Lehmann J, Mett J, Zimmer VC, Grösgen S, Stahlmann CP, et al. Impact of vitamin D on amyloid precursor protein processing and amyloid- β peptide degradation in Alzheimer's disease. *Neurodegener Dis*. 2014;13:75–81.
129. Hagemeyer K, Bruck W, Kuhlmann T. Multiple sclerosis — Remyelination failure as a cause of disease progression. *Histol Histopathol*. 2012;27:277–87.
130. Duddy M, Haghikia A, Cocco E, Eggers C, Drulovic J, Carmona O, et al. Managing MS in a changing treatment landscape. *J Neurol*. 2011;258:728–39.
131. Nakahara J, Maeda M, Aiso S, Suzuki N. Current concepts in multiple sclerosis: Autoimmunity versus oligodendroglialopathy. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2012;42:26–34.