

VITAMIN D, VITAMIN OR HORMONE? LA VITAMINE D, VITAMINE OU HORMONE ?

Rôle de la vitamine D et risque de maladies auto-immunes/cancers

Laure Esterle*, Anya Rothenbuhler et Agnès Linglart

Centre de Référence des Maladies rares du Métabolisme du Calcium et du Phosphore, Service d'Endocrinologie, Diabétologie de l'Enfant, Hôpital Bicêtre, APHP, 78 rue du général Leclerc, 94270 Le Kremlin-Bicêtre, France

Reçu le 1 novembre 2013 – Accepté le 13 novembre 2013

Résumé – Si La vitamine D est connue depuis près d'un siècle pour son action antirachitique, depuis quelques années de nombreux travaux mettent en évidence l'implication de la vitamine D dans le développement des maladies auto-immunes (psoriasis, asthme, diabète de type 1...), sensibilité au virus (tuberculose, grippe, bronchiolite...) ou de cancers. La forme active de la vitamine D, la 1,25-(OH)₂D joue un rôle immunomodulateur complexe associant : (1) une activation des systèmes non spécifiques de défense immunitaire, en favorisant la différenciation et les activités cytotoxiques des monocytes-macrophages ; et (2) une inhibition des systèmes de défense immunitaire antigènes-spécifiques, en diminuant la fonction de présentation des antigènes des monocytes, en modulant la prolifération et les activités des lymphocytes T et B, et en favorisant le maintien ou la restauration de la fonction immunosuppressive des lymphocytes. Ces actions permettent d'expliquer les effets préventifs de la 1,25-(OH)₂D sur le développement des maladies auto-immunes ou le rejet des hétéogreffes chez l'animal. La synthèse d'analogues ayant les mêmes activités immunomodulatrices que la 1,25-(OH)₂D, tout en étant moins hypercalcémiant, ouvre des perspectives intéressantes pour cette prévention en clinique humaine. La question qui reste ouverte porte sur les niveaux de vitamine D à recommander car les niveaux de vitamine D (25(OH)D) nécessaire pour observer ce rôle protecteur sont beaucoup plus élevés que les niveaux pour maintenir une santé osseuse optimale. Il faudrait largement augmenter les suppléments. Toute la difficulté réside dans le fait que ces suppléments élevés peuvent s'associer à des signes d'hypercalcémie. L'autre question est « qui supplémenter » : à quel âge, à quelle dose ?

Mots clés : Vitamine D / maladies auto-immunes / virus / immunomodulation / santé

Abstract – Role of vitamin D in autoimmune diseases and cancers. If Vitamin D has been known for nearly a century for its antirachitic action, recently some studies highlight an involvement of vitamin D in autoimmune diseases (psoriasis, asthma, type 1 diabetes...), susceptibility to the virus (tuberculosis, influenza, bronchiolitis...) or cancer. The 1,25-(OH)₂D, active form of vitamin D, plays a complex role involving immunomodulatory: (1) activation of non-specific immune defense systems, promoting differentiation and cytotoxic activities of monocytes – macrophages; and (2) inhibition systems antigen – specific immune defense, reducing the antigen-presenting function of monocytes by modulating the proliferation and activity of T and B cells and promoting the maintenance or restoration of immunosuppressive lymphocytes function. These actions help to explain preventive effects of 1,25-(OH)₂D on autoimmune diseases development or rejection of xenograft in animals. The synthesis of analogs showing the same immunomodulatory activities than 1,25-(OH)₂D, while being less hypercalcemic, offers some promising developments for this prevention in human clinical studies. One question remains: which dosage of vitamin D should be recommended, as 1,25-(OH)₂D levels needed to observe a protective role are really higher compared to levels ensuring optimum bone health. Supplementations would have to be widely increased. But these heavy supplementations could be associated with signs of hypercalcemia. The other question is 'who should be supplemented: what age, which dosage?'

Keywords: Vitamin D / autoimmune diseases / virus / immunomodulatory / health

1 Introduction

La vitamine D est connue depuis près d'un siècle pour son action antirachitique. C'est sur cette base qu'ont été définis les besoins et apports recommandés, tels que proposés

jusqu'à maintenant, afin de prévenir la survenue d'un défaut de minéralisation osseuse aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte. Les découvertes des vingt dernières années montrent, que les besoins en vitamine D varient avec l'âge et que cette vitamine a bien d'autres fonctions, en particulier ses actions sur la différenciation cellulaire et les cellules du système

* Correspondance : laure.esterle@bct.aphp.fr

immunitaire suggérant qu'elle pourrait jouer un rôle protecteur contre la survenue de maladies auto-immunes et de cancers. Ainsi, un certain niveau de résistance à la vitamine D a été récemment mis en évidence chez les personnes âgées, d'où le consensus actuel sur la nécessité d'apports conseillés plus élevés chez ces personnes, comme cela est depuis longtemps admis chez la femme enceinte, le nouveau-né et le nourrisson. Par ailleurs, les effets non osseux de cette vitamine semblent nécessiter un niveau de réserves en vitamine D supérieur à celui requis pour ses effets sur l'homéostasie calcique et la minéralisation du squelette. Ces observations et hypothèses sont à l'origine des discussions actuelles sur le meilleur statut en vitaminique D et, partant, sur les apports à conseiller aux différents âges de la vie.

2 La vitamine D

Les vitamines D sont des substances stéroliques liposolubles ayant une activité anti-rachitique. La vitamine D₂ ou ergocalciférol a été la première vitamine D découverte (Windaus et Linsert, 1928). Elle dérive d'un stérol végétal nommé l'ergostérol. Les vitamines D₂ et D₃ ont des activités différentes suivant les espèces, en revanche leur activité est similaire chez l'homme. C'est pourquoi il est d'usage de considérer l'ensemble des réserves en vitamine D (D₂ + D₃) pour apprécier le statut vitaminique D chez l'homme. Il est à rappeler que les aliments sont pauvres en vitamine D à l'exception des poissons gras de mer et des aliments enrichis (Holick et Garabédian, 2006; Webb et Holick, 1988). La vitamine D₃ ou cholécalciférol est la vitamine naturelle des mammifères. Elle est synthétisée dans les couches profondes de l'épiderme sous l'action des rayonnements UltraViolet (290–310 nm) qui transforme par un système de photolyse le 7-déhydrocholestérol (provitamine D) en prévitamine D (Madhock et De Luca, 1979; Stamp *et al.*, 1977). La prévitamine D à son tour s'isomérisé spontanément en vitamine D₃. La production de vitamine D₃ est dépendante de la latitude, de la saison, de la pollution atmosphérique, de la pigmentation cutanée et de l'exposition à la lumière solaire (conditions météorologiques, port de vêtements couvrants, usage de crème solaire...). Ces paramètres rendent souvent inefficace le rayonnement solaire, d'où la nécessité d'enrichir les aliments en vitamine D et/ou de compléter les nourrissons et jeunes enfants, par l'administration prophylactique de vitamine D, afin de prévenir la survenue d'une carence en vitamine D.

Les concentrations en 25-(OH)D, forme circulante de la vitamine D, dépendent directement de l'apport alimentaire de vitamine D et de l'exposition solaire, mais sont peu influencées par l'âge (Björkhem et Holmberg, 1978; Madhock et De Luca, 1979). Elles sont aussi sensibles à des paramètres qui altèrent l'activité 25 hydroxylase du foie en jouant sur le métabolisme hépatique, tels que : le phénobarbital et les phénylhydantoïnes (Björkhem et Holmberg, 1978).

3 Métabolisme de la vitamine D

La vitamine D est absorbée dans l'intestin grêle ou synthétisée dans la peau puis est transportée dans le foie pour être transformée dans le foie en 25-hydroxyvitamine D. Une

activité 25-hydroxylase (CYP) a été identifiée dans la fraction microsomiale des cellules hépatiques, mais également au niveau des mitochondries (Cheng *et al.*, 2004; Prosser et Jones, 2004). Aujourd'hui la CYP2R1 localisée dans les microsomes apparaît comme le responsable majeur de la synthèse de 25(OH)D₃ (Prosser et Jones, 2004). Mais la CYP27A, CYP2J3 et la CYP3A4 peuvent également catalyser cette hydroxylation (Post *et al.*, 2001). L'activité CYP27A1 est régulée au niveau transcriptionnel par des récepteurs nucléaires comme le VDR, PPAR alpha et gamma, HNFA alpha et SHP (Chen et Chiang, 2003; Eloranta et Kullak-Ublick, 2005; Quinn *et al.*, 2005). Néanmoins, la production hépatique de 25(OH)D est peu régulée dans les conditions habituelles de vie, même en cas de surcharge en vitamine D.

La 25-(OH)D (25-(OH)D₂ et 25-(OH)D₃) est la forme de réserve, principalement dans le tissu adipeux, le foie et le muscle, et la forme circulante majeure de la vitamine D (Madhock et De Luca, 1979). Elle a une demi-vie d'environ 2–4 semaines dans le sang, grâce notamment à sa grande affinité pour sa protéine porteuse, la DBP (vitaminD-binding-protein) (Cooke et Haddad, 1997).

La 25-(OH)D est ensuite transformée principalement dans le rein en 1,25-(OH)₂D. L'endocytose du complexe 25(OH)D₃/DBP *via* la mégaline est une des voies d'entrée dans la cellule rénale du tubule contourné proximal (Nykjaer *et al.*, 1999). Mais cette voie ne semble pas incontournable puisque des animaux mutés pour la mégaline présentent des niveaux de 1,25(OH)₂D normaux sans développer d'hyperparathyroïdie, suggérant une entrée normale de la 25(OH)D dans la cellule rénale (Leheste *et al.*, 2003). Dans le rein, la 25(OH)D₃ est transformée en son métabolite le plus actif : la 1,25-(OH)₂D₃ par la CYP27B1 mitochondriale mais aussi en plusieurs dérivés hydroxylés : la 24,25-(OH)₂D, 25,26-(OH)₂D.

La 1,25-(OH)₂D est la forme hormonale de la vitamine D et le plus actif de ses métabolites. Sa synthèse a lieu principalement dans les reins en condition physiologique (Bouillon *et al.*, 2008; Leheste *et al.*, 2003) plus précisément dans la membrane interne des mitochondries des cellules des tubules contournés proximaux. La 1-alpha-hydroxylation de la 25-(OH)D est réalisée par la 25(OH)D-1-alpha-hydroxylase, complexe enzymatique incluant un cytochrome p450 spécifique (CYP27B1). Une production extra-rénale existe également. Cependant, les productions de 1,25(OH)₂D dans les tissus et cellules autres que rein et placenta ne semblent pas participer à la synthèse du 1,25(OH)₂D circulant, mais elles pourraient assurer localement un apport de 1,25(OH)₂D à des cellules cibles proches dans le cadre de systèmes auto-crines/paracrines (Garabédian, 2000).

Le catabolisme de la 1,25(OH)₂D₃ plasmatique est assuré par la CYP24A1 (ou 24-hydroxylase) qui dégrade la 1,25(OH)₂D₃ plasmatique en 1,24-25-trihydroxyvitamine D. C'est la première étape de la dégradation de la vitamine D qui aboutira à l'acide calcitroïque, forme inactive de la vitamine D. La CYP24A1 est localisée de façon ubiquitaire dans les cellules cibles de la vitamine D permettant une régulation à l'échelle de l'organisme. Cette CYP24A1 est également capable d'hydroxyler la 25-(OH)D en 24,25-(OH)₂D, diminuant d'autant la possibilité de transformer la 25-(OH)D en sa forme active.

4 Vitamine D et maladies auto-immunes

La 1,25-(OH)₂D, forme active de la vitamine D, a des effets immunomodulateurs *in vitro* et *in vivo* qui ont ouvert la voie à de nouvelles approches thérapeutique et préventive des maladies auto-immunes et du rejet des allogreffes (Bouillon *et al.*, 2008 ; Lemire, 2000). L'administration de doses pharmacologiques de 1,25-(OH)₂D, ou mieux de l'un de ses analogues moins hypercalcémiant, permet en effet de prolonger chez l'animal la survie d'hétérogreffes de peau, de cœur, d'îlots de Langerhans, cutanées, cardiaques (Bertolini *et al.*, 1999 ; Gregori *et al.*, 2001 ; Hullett *et al.*, 1998 ; Johnsson et Tufveson 1994 ; Redaelli, 2001). Elle permet aussi de retarder chez l'animal le développement de maladies auto-immunes telles que le diabète de type I (Mathieu *et al.*, 1995), le lupus, l'encéphalite allergique, et la glomérulonéphrite expérimentale (Bouillon *et al.*, 2008 ; Lemire, 2000).

Des études d'associations ont également mis en évidence des corrélations entre niveaux de 25(OH)D et incidence/gravité de maladies auto-immunes comme l'asthme (Huang *et al.*, 2013 ; Nanzer *et al.*, 2013), le psoriasis, le diabète de type 1 (Harris, 2005), la sclérose en plaque, le lupus, la polyarthrite rhumatoïde, l'encéphalite allergique, ou encore des maladies intestinales inflammatoires (Ananthakrishnan *et al.*, 2012 ; Cantorna *et al.*, 2000). Mais par exemple, le rôle de la vitamine D dans l'EAE (encéphalite allergique expérimentale), principal modèle animal de SEP, est encore incompris et discuté. Si, le traitement par 1,25(OH)-vitamine D supprime l'EAE, il semble également qu'il y ait un rôle indépendant du calcium. Plus étonnant, la carence complète en vitamine D protégerait de l'EAE. Les mécanismes de protection de la 1,25(OH)-vitamine D vis-à-vis de l'EAE sont l'induction de cellules T régulatrices et de cellules Th2 et la suppression de cellules Th1 et Th17 (Cantorna *et al.*, 2000).

5 Actions immunomodulatrices

Les actions immunomodulatrices de la 1,25-(OH)₂D intéressent les cellules de la lignée monocytes-macrophages, comme celles des lignées lymphocytaires (Bertolini *et al.*, 1999). Cette vitamine augmente l'adhérence et la différenciation des monocytes/macrophages. Elle stimule les activités de cytotoxicité, de phagocytose, de mycobactéricidie de ces cellules, ainsi que leur production de radicaux libres H₂O₂. Elle protège en outre ces cellules des altérations induites par le choc thermique en augmentant leur production de la protéine de choc thermique. Ces effets permettent d'expliquer la moindre résistance aux infections observée chez les animaux et les patients carencés en vitamine D. De plus, la 1,25-(OH)₂D module la capacité des monocytes-macrophages à synthétiser les facteurs locaux de régulation des fonctions lymphocytaires. Elle module enfin, directement ou en association avec le gamma-interféron, l'expression des antigènes CMH de classe II par les monocytes/macrophages et leur capacité à activer les cellules T reconnaissant ces antigènes (Bouillon *et al.*, 2008 ; Manolagas *et al.*, 1990).

La 1,25-(OH)₂D a de plus des effets suggérant un rôle immunosuppresseur (Bertolini *et al.*, 1999). Elle diminue la capacité des monocytes-macrophages à activer les cellules T. Cet

effet nécessite la présence d'IL-4 et résulte d'au moins quatre effets connus :

- elle inhibe la différenciation et la maturation des cellules dendritiques, d'origine monocyttaire, en cellules présentatrices d'antigènes ;
- elle augmente l'apoptose spontanée des cellules matures ;
- elle diminue l'expression par ces cellules des molécules HLA de classe II et celle de la protéine B7.2, un costimulateur de la reconnaissance des complexes majeurs d'histocompatibilité par les lymphocytes T ;
- elle diminue enfin la sécrétion d'IL-12 par les cellules présentatrices d'antigènes, une cytokine activant les lymphocytes Th1 (Lemire, 2000 ; Cantorna *et al.*, 2000).

Ces effets aboutissent au recrutement de lymphocytes T moins répondeurs, moins spécifiques et sécrétant moins de gamma-interféron.

La 1,25-(OH)₂D agit aussi directement sur les cellules lymphocytaires en diminuant à la fois la production d'immunoglobulines par les lymphocytes B, la prolifération lymphocytaire T de phénotype CD4⁺ et CD8⁺, et la production et la fonction cytotoxique des cellules tueuses (« *Natural Killer* », NK, et « *Cytotoxic T Lymphocytes* », CTL). Enfin, elle module l'activité immunosuppressive des lymphocytes T, préférentiellement celle des cellules helper Th1 dont elle diminue les sécrétions d'IL-2 et de gamma-Interféron (Cantorna *et al.*, 2000).

6 Vitamine D, différenciation et la prolifération cellulaire

La 1,25-(OH)₂D stimule la différenciation des kératinocytes en phase terminale (Rizk-Rabin *et al.*, 1994) et diminue l'infiltration et l'inflammation des lymphocytes T auxiliaires résultant des lésions causées par le psoriasis (Bouillon *et al.*, 2008). Cet effet positif sur la différenciation cellulaire s'étend à d'autres types cellulaires et en particulier à certaines lignées de cellules tumorales, la 1,25-(OH)₂D inhibe la prolifération de lignées tumorales exprimant le VDR, augmente l'adhérence et la différenciation de ces cellules et module leurs productions et leurs réponses à des facteurs locaux de prolifération-différenciation, de nécrose et d'apoptose (Bouillon *et al.*, 1995, Abe *et al.*, 1981).

7 Vitamine D et contrôle de la sécrétion d'insuline

Il a été mis en évidence que des patients souffrant d'une déficience en vitamine D présentaient plus tôt et des formes plus agressives de diabètes. De façon très intéressante, il a été observé en Finlande que l'incidence du diabète de type 1 était corrélé avec les variations des suppléments recommandés chez les nouveaux-nés : augmentant discrètement lors de la diminution de la supplémentation de 2000 à 1000 puis nettement à partir de 1992 avec la mise à jour de la supplémentation à 400 UI/j (Harjutsalo *et al.*, 2008). La 1,25-(OH)₂D a aussi un rôle dans la régulation de l'expression des calbindines responsable du contrôle du flux de calcium dans les cellules bêta du pancréas. Lors de défaut de synthèse de 1,25-(OH)₂D notamment dans le cas de maladies chroniques du rein, on observe

une sécrétion anormale d'insuline pouvant être due, à un défaut de réponse des cellules bêta en réponse aux variations des taux circulants de glucose et une résistance à l'insuline. Une activité 1-alpha-hydroxylase a été mise en évidence dans les cellules bêta pancréatiques ceci suggère un contrôle autocrine de la sécrétion d'insuline par la 1,25-(OH)₂D.

8 Vitamine D et cancers

La mise en évidence d'effets de la vitamine D sur le système immunitaire et la différenciation cellulaire suggère que cette vitamine peut jouer un rôle préventif non négligeable dans la survenue d'affections cancéreuses. En effet, la 1,25-(OH)₂D₃ et certains de ses analogues exercent de nombreux effets anti-prolifératifs *in vitro* qui se traduisent *in vivo* chez l'animal par un prolongement d'environ 30 % de la durée de survie et d'un triplement du taux de cette survie chez les souris ayant une leucémie myéloïde. Ils diminuent de même de 20 à 90 % le volume des tumeurs du sein, du colon, de mélanomes et d'ostéosarcomes, et d'environ 50 % leur fréquence de survenue, chez les rongeurs (Deeb *et al.*, 2007 ; Holick et Garabédian, 2006 ; Nagpal *et al.*, 2005).

Par ailleurs, plusieurs enquêtes épidémiologiques ont analysé les associations possibles entre les niveaux circulants de 25-(OH)D et le risque de développer un cancer (Cui et Roban, 2006 ; Garland *et al.*, 2007 ; Gorham *et al.*, 2007 ; Lappe *et al.*, 2007 ; Wactawski-Wende *et al.*, 2006). Bien que les résultats soient loin d'être concordants, la possibilité d'une association entre le statut vitaminique D et le cancer du sein ou le cancer colo-rectal ne peut être écartée (Cui *et al.*, 2006 ; Davis *et al.*, 2007). Cependant, le seuil de 25-(OH)D au delà duquel le risque de cancer diminue varie d'une étude à l'autre :

- 32 ng/ml, soit 80 nmol/L pour le risque de survenue de cancer, quel qu'en soit le type (Lappe *et al.*, 2007) ;
- 23 ng/ml, soit 58.4 nmol/L (Wactawski-Wende *et al.*, 2006), ou 32 ng/ml, soit 80 nmol/L (Gorham *et al.*, 2007) pour le risque de cancer colo-rectal ;
- 52 ng/ml, soit 130 nmol/L, pour le risque de cancer du sein (Garland *et al.*, 2007).

Il est à noter que ces estimations sont tirées de résultats d'études d'intervention, le plus souvent chez des femmes ménopausées, dont l'objectif principal était d'étudier l'impact de cet apport sur le risque de fracture.

L'apport combiné de calcium et vitamine D étant associé à une diminution du risque de cancer dans ces études, les seuils proposés sont ceux trouvés dans les bras des cohortes ayant régulièrement reçu le traitement. Or, les niveaux de base de 25-(OH)D et les apports de vitamine D diffèrent d'une étude à l'autre, ce qui peut expliquer les différents seuils proposés. Par ailleurs, les réductions significatives de risque de cancer sont les plus souvent observées entre les sujets ayant des 25-(OH)D élevés (quartiles ou quintiles supérieurs) et ceux ayant les 25-(OH)D les plus bas (inférieurs ou égal à 13 ng/ml (Garland *et al.*, 2007 ; Gorham *et al.*, 2007). Ainsi, les études d'association publiées à ce jour ne permettent pas de savoir si un statut vitaminique D situé entre le seuil de carence et les seuils d'insuffisance proposés augmente réellement le risque de cancer. Par ailleurs, ces études ne permettent pas de savoir si un statut vitaminique D « insuffisant » augmente le risque de

cancer ou témoigne seulement d'un mauvais état général des personnes à risque de cancer.

9 Conclusion

Ainsi, la 1,25-(OH)₂D joue un rôle immunomodulateur complexe associant : (1) une activation des systèmes non spécifiques de défense immunitaire, en favorisant la différenciation et les activités cytotoxiques des monocytes-macrophages ; et (2) une inhibition des systèmes de défense immunitaire antigènes-spécifiques, en diminuant la fonction de présentation des antigènes des monocytes, en modulant la prolifération et les activités des lymphocytes T et B, et en favorisant le maintien ou la restauration de la fonction immunosuppressive des lymphocytes. Ces actions permettent d'expliquer les effets préventifs de la 1,25-(OH)₂D sur le développement des maladies auto-immunes ou le rejet des hétéogreffes chez l'animal. La synthèse d'analogues ayant les mêmes activités immunomodulatrices que la 1,25-(OH)₂D, tout en étant moins hypercalcémiantes, ouvre des perspectives intéressantes pour cette prévention en clinique humaine (Van Etten et Mathieu, 2005).

La question qui reste ouverte porte sur les niveaux de vitamine D à recommander car les niveaux de vitamine D (25(OH)D) nécessaire pour observer ce rôle protecteur sont beaucoup plus élevés que les niveaux pour maintenir une santé osseuse optimale. Il faudrait largement augmenter les suppléments. L'étude de Gallo, 2013 (JAMA) a montré que seule une supplémentation avec 1600 UI/j (*vs.* 400 et 800 UI/j) permettait pour que 97.5 % des enfants aient des niveaux de 25(OH)D > 75 nmol/L. Toute la difficulté réside dans le fait que ces suppléments élevés peuvent s'associer à des signes d'hypercalcémie.

References

- Abe E, Miyaura C, Sakagami H, *et al.* 1981. Differentiation of mouse myeloid leukemia cells induced by 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 78: 4990-4994.
- Ananthakrishnan AN, Khalili H, Higuchi LM, *et al.* 2012. Higher predicted vitamin D status is associated with reduced risk of Crohn's disease. *Gastroenterology* 142: 482-489.
- Bertolini DL, Araujo PR, Silva RN, Duarte AJ, Tzanno-Martins CB. 1999. Immunomodulatory effects of vitamin D analog KH1060 on an experimental skin transplantation model. *Transplant. Proc.* 31: 2998-2999.
- Björkhem I, Holmberg I. 1978. Assay and properties of a mitochondrial 25-hydroxylase active on vitamin D₃. *J. Biol. Chem.* 253: 842-849.
- Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, *et al.* 2008. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr. Rev.* 29: 726-776.
- Bouillon R, Eelen G, Verlinden L, Mathieu C, Carmeliet G, Verstuyf A. 2006. Vitamin D and cancer. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 102: 156-162.
- Bouillon R, Okamura WH, Norman AW. 1995. Structure-function relationships in the vitamin D endocrine system. *Endocrine Rev.* 16: 200-257.
- Cantorna MT, Humpal-Winter J, De Luca HF. 2000. *In vivo* regulation of interleukin-4 is one mechanism underlying the immunoregulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D(3). *Arch. Biochem. Biophys.* 377: 135-138.

- Chen W, Chiang JY. 2003. Regulation of human sterol 27-hydroxylase gene (CYP27A1) by bile acids and hepatocyte nuclear factor 4alpha (HNF4alpha). *Gene* 313: 71-82.
- Cheng JB, Levine MA, Bell NH, Mangelsdorf DJ, Russell DW. 2004. Genetic evidence that the human CYP2R1 enzyme is a key vitamin D 25-hydroxylase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101: 7711-7715.
- Cooke NC, Haddad JG. Vitamin D binding protein. In: Feldman D, Glorieux FH, Pike JW, eds. *Vitamin D*. San Diego, CA: Academic Press, 1997, pp. 87-101.
- Cui Y, Rohan TE. 2006. Vitamin D, calcium and breast cancer risk: a review. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 15: 1427-1443.
- Davis CD, Hartmuller V, Freedman M, *et al.* 2007. Vitamin D and cancer: current dilemmas and future needs. *Nutr. Rev.* 65: S71-74.
- Deeb KK, Trump DL, Johnson CS. 2007. Vitamin D signalling pathways in cancer: potential for anticancer therapeutics. *Nat. Rev. Cancer* 7: 684-700.
- Eloranta JJ, Kullak-Ublick GA. 2005. Coordinate transcriptional regulation of bile acid homeostasis and drug metabolism. *Arch. Biochem. Biophys.* 433: 397-412.
- Gallo S, Rodd C, Weiler H. 2013. Vitamin D supplementation during first 12 months of life – reply. *JAMA* 310: 853-854.
- Garabédian M. 2000. La 1,25dihydroxyvitamine D et son récepteur. *Rev. Rhum.* 11: 315-319.
- Garland CF, Gorham ED, Mohr SB, *et al.* 2007. Vitamin D and prevention of breast cancer: pooled analysis. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 103: 708-711.
- Gorham ED, *et al.* 2007. Optimal vitamin D status for colorectal cancer prevention: a quantitative meta-analysis. *Am. J. Prev. Med.* 32: 210-216.
- Gregori S, Casorati M, Amuchastegui S, Smirollo S, Davalli AM, Adorini L. 2001. Regulatory T cells induced by 1 α , 25-dihydroxyvitamin D3 and mycophenolate mofetil treatment mediate transplantation tolerance. *J. Immunol.* 167: 1945-1953.
- Harjutsalo V, Sjoberg L, Tuomilehto J. 2008. Time trends in the incidence of type 1 diabetes in Finnish children: a cohort study. *The Lancet* 371: 1777-1782.
- Harris SS. 2005. Vitamin D in type I diabetes prevention. *J. Nutr.* 135: 323-325.
- Holick MF, Garabédian, M. 2006. Vitamin D: Photobiology, Metabolism, Mechanism of action, and Clinical Applications in *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*, 6th edn. Washington: The American Society for Bone and Mineral Research, pp. 106-114.
- Huang H, Porpodis K, Zarogoulidis P, *et al.* 2013. Vitamin D in asthma and future perspectives. *Drug Des. Devel. Ther.* 7: 1003-1013.
- Hullett DA, Cantorna MT, Redaelli C, *et al.* 1998. Prolongation of allograft survival by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Transplantation* 66: 824-828.
- Johnsson C, Tufveson G. 1994. MC 1288 – a vitamin D analogue with immunosuppressive effects on heart and small bowel grafts. *Transpl. Int.* 7: 392-397.
- Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, Recker RR, Heaney RP. 2007. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 85: 1586-1591.
- Leheste JR, Melsen F, Wellner M, *et al.* 2003. Hypocalcemia and osteopathy in mice with kidney-specific megalin gene defect. *FASEB J.* 17: 247-249.
- Lemire J. 2000. 1,25-dihydroxyvitamin D3: a hormone with immunomodulatory properties. *Z. Rheumatol.* 1: 24-27.
- Madhock TC, De Luca HF. 1979. Characteristics of the rat liver microsomal enzyme system converting cholecalciferol into 25-hydroxycholecalciferol. Evidence for the participation of cytochrome p-450. *Biochem. J.* 184: 491-499.
- Manolagas SC, Hustmyer FG, Yu XP. 1990. Immunomodulating properties of 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Kidney Int.* 29: S9-S16.
- Mathieu C, Waer M, Casteels K, Laureys J, Bouillon R. 1995. Prevention of type I diabetes in NOD mice by nonhypercalcemic doses of a new structural analog of 1,25-dihydroxyvitamin D3, KH1060. *Endocrinology* 136: 866-872.
- Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. 2006. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA* 296: 2832-2838.
- Nagpal S, Na S, Rathnachalam R. 2005. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocrine Rev.* 26: 662-687.
- Nanzer AM, Chambers ES, Ryanna K, *et al.* 2013. Enhanced production of IL-17A in patients with severe asthma is inhibited by 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 in a glucocorticoid-independent fashion. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 132: 297-304.
- Nykjaer A, Dragun D, Walther D, *et al.* 1999. An endocytic pathway essential for renal uptake and activation of the steroid 25-(OH) vitamin D3. *Cell* 96: 507-515.
- Post SM, Duez H, Gervois PP, Staels B, Kuipers F, Princen HM. 2001. Fibrates suppress bile acid synthesis via peroxisome proliferator-activated receptor-alpha-mediated downregulation of cholesterol 7alpha-hydroxylase and sterol 27-hydroxylase expression. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 21: 1840-1845.
- Prosser DE, Jones G. 2004. Enzymes involved in the activation and inactivation of vitamin D. *Trends Biochem. Sci.* 29: 664-673.
- Quinn CM, Jessup W, Wong J, Kritharides L, Brown AJ. 2005. Expression and regulation of sterol 27-hydroxylase (CYP27A1) in human macrophages: a role for RXR and PPARgamma ligands. *Biochem. J.* 385: 823-830.
- Redaelli CA, Wagner M, Tien YH, *et al.* 2001. 1 α , 25-Dihydroxycholecalciferol reduces rejection and improves survival in rat liver allografts. *Hepatology* 34: 926-934.
- Rizk-Rabin M, Zineb R, Zhor B, Michèle G, Jana P. 1994. Synthesis of and response to 1,25-dihydroxycholecalciferol by subpopulations of murine epidermal keratinocytes: existence of a paracrine system for 1,25 dihydroxycholecalciferol. *J. Cell. Physiol.* 159: 131-141.
- Stamp TCB, Haddad G, Twigg CA. 1977. Comparison of oral 25-hydroxycholecalciferol, vitamin D, and ultraviolet light as determinants of circulating 25-hydroxyvitamin D. *Lancet* 1341-1343.
- Van Etten E, Mathieu C. 2005. Immunoregulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3: basic concepts. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 97: 93-101.
- Wactawski-Wende J, Kotchen JM, Anderson GL, *et al.* 2006. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.* 354: 684-96.
- Webb AR, Holick MF. 1988. The role of sunlight in the cutaneous production of vitamin D3. *Annu. Rev. Nutr.* 8: 375-399.
- Windaus A, Linsert O. 1928. Vitamin D1. *Ann. Chem.* 465: 148.