

Rôle de la vitamine D dans la physiopathologie des maladies neurodégénératives

Pascal Millet¹, Véréna Landel¹, Isabelle Virard¹, Maria Morello^{1,2} et François Féron¹

¹ Aix Marseille Université, CNRS, NICN UMR7259, 13916 Marseille, France

² Università degli Studi di Roma Tor Vergata, Facoltà di Medicina, Biochimica Clinica, Divisione di Nutrizione Umana, Scienza della Nutrizione, Viale Oxford 1, 00133 Rome, Italie

Auteur correspondant : Pascal Millet, pascal.millet@univ-amu.fr

Reçu le 4 avril 2014

Résumé – L'implication de la vitamine D dans le fonctionnement cérébral a fait l'objet, au cours des 25 dernières années, de nombreuses études épidémiologiques et fondamentales. Celles réalisées sur les maladies neurodégénératives et leurs modèles animaux ou cellulaires ont révélé que l'hypovitaminose D ne serait pas qu'une cause seconde dans la progression de certaines maladies neurodégénératives mais véritablement un cofacteur aggravant. La vitamine D est une hormone stéroïde capable de réguler l'expression de plusieurs centaines de gènes *via* des mécanismes génétiques et épigénétiques. Cela rend compte du caractère éminemment pléiotrope de cette molécule. Son rôle dans le système nerveux central (SNC) et les maladies neurodégénératives ne fait pas exception à cette règle. Nous faisons ici le point sur le rôle et les mécanismes d'action identifiés de la vitamine D dans la sclérose en plaques, la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson. L'importante prévalence de l'hypovitaminose D, sous nos latitudes et plus particulièrement dans certains groupes à risque, son évaluation et sa correction faciles, ainsi que les résultats des premières études cliniques de supplémentation, laissent penser que la vitamine D pourrait intégrer utilement l'arsenal thérapeutique dont nous disposons pour lutter contre ces maladies.

Mots clés : Vitamine D / système nerveux / maladies neurodégénératives / neuroprotection / thérapie

Abstract – Role of vitamin D in the physiopathology of neurodegenerative diseases.

The involvement of vitamin D in brain function has been discovered in the past 25 years by epidemiological and fundamental studies. Research on neurodegenerative diseases and their animal or cellular models unveiled converging lines of evidence indicating that hypovitaminosis D is not just an effect of the progression of neurodegenerative diseases, but truly an aggravating co-factor, sometimes very closely related to their physiopathology. Vitamin D is a steroid hormone capable of regulating the expression of hundreds of genes through both genetic and epigenetic mechanisms. This reflects the highly pleiotropic nature of its action in its conventional bone and phosphocalcic metabolism targets. Its role in the central nervous system and neurodegenerative diseases makes no exception to this rule. Here we focus on the identified role and mechanisms of vitamin D in multiple sclerosis, Alzheimer's disease and Parkinson's disease. The important prevalence of hypovitaminosis D under our latitudes in general and in at-risk groups in particular, its easy evaluation and correction, and the results of early clinical studies, suggest that vitamin D supplementation could usefully complement our therapeutic armory to fight these diseases.

Key words: Vitamin D / nervous system / neurodegenerative diseases / neuroprotection / therapy

Introduction

Les premiers liens entre vitamine D et cerveau ont été établis peu de temps après qu'Elmer McCollum a réussi à isoler la forme active de la vitamine D en 1922. C'est en 1929 que King et ses collaborateurs, à la recherche d'un composé permettant de conserver de manière stable l'ergocalciférol, la vitamine D₂, ont réussi à doser des quantités importantes de vitamine D₂ dans des cerveaux de dépouilles chrétiennes coptes non embaumées et naturellement momifiées du V^{ème} siècle après J.C. (King *et al.*, 1929). Leur étude a ainsi établi que la vitamine D pouvait se conserver de manière optimale dans des tissus gras riches en cholestérol. Aujourd'hui, l'excipient de la vitamine D dans les spécialités pharmaceutiques est un autre corps gras, le glycérol.

Plus d'un demi-siècle plus tard, Stumpf et ses collaborateurs ont montré que la vitamine D se fixe dans l'ensemble du cerveau embryonnaire, principalement au niveau du neuroépithélium et des zones de prolifération (Stumpf *et al.*, 1982). Le VDR (*Vitamin D Receptor*), son récepteur spécifique dédié, est également largement exprimé dans le cerveau murin adulte et dans les neurones pyramidaux de l'hippocampe, chez le rat et l'Homme (Eyles *et al.*, 2005). Les gènes codant pour sa biosynthèse et sa dégradation sont exprimés dans le cerveau (Naveilhan *et al.*, 1993; Neveu *et al.*, 1994; Eyles *et al.*, 2005). La synthèse locale de 1,25(OH)₂D₃, la forme active de la vitamine D, est réalisée par les neurones et les cellules microgliales exprimant la 1 α -hydroxylase, ce qui suggère que la 1,25(OH)₂D₃ pourrait agir de manière paracrine ou autocrine dans le système nerveux (Garcion *et al.*, 2002; Kalueff *et al.*, 2007; DeLuca *et al.*, 2013).

De nombreux arguments indiquent une possible implication de la vitamine D dans plusieurs maladies neurodégénératives, en particulier la sclérose en plaques, la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson. Parmi ceux-ci, nous pouvons citer : (i) les données épidémiologiques, (ii) les effets de la carence ou de la supplémentation en vitamine D dans des modèles animaux, (iii) l'association avec des mutations de gènes impliqués dans le métabolisme de la vitamine D et (iv) la découverte de l'action de la vitamine D sur le système immunitaire et l'inflammation.

Vitamine D et sclérose en plaques (SEP)

La sclérose en plaques (SEP) est la maladie neurodégénérative pour laquelle l'implication de la vitamine D a été le plus étudiée.

Facteurs environnementaux

Outre les facteurs génétiques, la SEP est favorisée par certains facteurs environnementaux. Goldberg est le

premier à avoir fait le lien entre ensoleillement, facteurs diététiques et épidémiologie de la SEP (Goldberg *et al.*, 1986). Il a émis l'hypothèse que la SEP pourrait résulter d'un approvisionnement inadéquat en vitamine D et en calcium durant les périodes de myélinisation rapide, principalement au cours de l'adolescence. Près de trente ans plus tard, les données s'accroissent et rendent crédible cette conjecture.

L'effet latitude

La maladie est pratiquement inconnue dans les régions équatoriales et il existe une corrélation inverse entre la latitude de résidence (un indicateur des niveaux de vitamine D) et la prévalence de la SEP (Esparza *et al.*, 1995; Kurtzke *et al.*, 1997; Hernan *et al.*, 1999; Hammond *et al.*, 2000; McGuigan *et al.*, 2004; Giovannoni *et al.*, 2007). Cette corrélation inverse avec la latitude est également présente au sein même de pays de tailles très différentes comme l'Australie (McLeod *et al.*, 1994; Hammond *et al.*, 2000), la Nouvelle-Zélande (Fawcett *et al.*, 1988), les États-Unis (Templer *et al.*, 1992), ou la France (Orton *et al.*, 2012).

Les rayons ultra-violet B (UVB)

La prévalence de la SEP décroît avec l'exposition au soleil, suggérant son effet protecteur. Le risque de SEP décroît avec (i) une forte exposition au soleil pendant l'enfance et l'adolescence (van der Mei *et al.*, 2003) et (ii) les phototypes de peau clairs (Woolmore *et al.*, 2007). Une étude prospective réalisée sur 7 millions de militaires américains suggère que des niveaux élevés de vitamine D circulante sont associés à un risque réduit de SEP (Munger *et al.*, 2006). De plus, la démyélinisation dans la SEP fluctue parallèlement aux variations saisonnières des niveaux de vitamine D (Auer *et al.*, 2000).

L'effet saison de naissance

Dans de nombreuses régions, la SEP est associée préférentiellement à une saison de naissance (Acheson *et al.*, 1960; Sutherland *et al.*, 1962; Leibowitz *et al.*, 1968; Torrey *et al.*, 2000; Fernandes de Abreu *et al.*, 2009; Dobson *et al.*, 2012).

Les apports oraux de vitamine D

Les zones géographiques procurant des régimes alimentaires riches en huiles de poisson (la source alimentaire majeure de vitamine D) présentent une incidence réduite de SEP (Agranoff *et al.*, 1974; Hayes *et al.*, 1997). Dans une cohorte d'environ 200 000 femmes, il a été observé que des apports adéquats en vitamine D

semblent diminuer le risque de développer une SEP (Munger *et al.* 2006). Deux essais cliniques menés en double aveugle, basés sur l'administration hebdomadaire de 200 000 unités internationales (UI) de vitamine D₃, ont amélioré la marche et abaissé le taux de rechute (Kampman *et al.*, 2007; Soilu-Hanninen *et al.*, 2012). Toutefois, la taille des cohortes (environ 35 patients dans chaque bras) était insuffisante pour en tirer des conclusions définitives. Actuellement, la société Merck Serono conduit deux essais cliniques multicentriques (250 et 358 patients, respectivement) qui évaluent l'efficacité de la vitamine D₃, en complément du traitement de référence (Rebif®) (Smolders *et al.*, 2011).

D'autres essais sont en cours. L'un d'entre eux, mené aux États-Unis, compare deux doses (600 UI/jour et 5000 UI/jour) de vitamine D₃, en complément de l'acétate de glatiramer (Copaxone : <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01490502>).

Un autre, conduit en Irlande, s'intéresse à la prévention d'une forme précoce de la SEP (les syndromes cliniques isolés) et prévoit de comparer deux doses quotidiennes (5000 et 10 000 UI) de vitamine D₃ : <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01728922>.

Les modèles expérimentaux animaux et *in vitro*

La vitamine D, apportée par voie orale ou après exposition aux UVB, améliore l'état clinique des animaux atteints d'Encéphalomyélite Autoimmune Expérimentale (EAE), un modèle expérimental de SEP (Wang *et al.*, 2013). Lorsqu'elle est administrée pendant la période d'immunisation, la vitamine D empêche l'apparition des signes cliniques d'EAE. Quand la vitamine D est donnée après leur apparition, elle améliore significativement l'état de l'animal (Cantorna *et al.*, 1996, Nataf *et al.*, 1996; Nashold *et al.*, 2001, 2013; Meehan *et al.*, 2002; Garcion *et al.*, 2003; Spach *et al.*, 2004, 2005, 2006). À l'inverse, une déficience pré- ou post-natale en vitamine D déclenche des signes d'EAE plus précoces (Cantorna *et al.*, 1996; Garcion *et al.*, 2003; Fernandes de Abreu *et al.*, 2012) et des symptômes plus sévères, incluant une deuxième attaque de paralysie avec une baisse importante de la coordination (Garcion *et al.*, 2003).

Mécanismes d'action de la vitamine D dans la sclérose en plaques

Plusieurs mécanismes moléculaires, potentiellement complémentaires, peuvent expliquer l'effet bénéfique de la vitamine D dans la SEP. La SEP est à ce titre un modèle de l'action pléiotropique de la vitamine D sur le système nerveux central (SNC).

L'action de la vitamine D sur les cellules immunitaires

La vitamine D inverse l'EAE en inhibant la synthèse de cytokines et la mobilisation des monocytes (Pedersen *et al.*, 2007). De plus, elle supprime l'expression de TLR8 dans les monocytes, une des voies suractivées dans l'inflammation du SNC (Li *et al.*, 2013).

D'autre part, la vitamine D inhibe (i) l'expression des antigènes CD4 (Nataf *et al.*, 1996), (ii) le développement des lymphocytes Th1 dépendant de l'IL-12 (Mattner *et al.*, 2000; Muthian *et al.*, 2006), (iii) la synthèse d'IL-17 pro-inflammatoire (Joshi *et al.*, 2011), (iv) la différenciation et la migration des lymphocytes Th17 (Chang *et al.*, 2010), et (v) le recrutement des lymphocytes Th dans le SNC (Grishkan *et al.*, 2013). Cette action inhibitrice de la vitamine D sur les lymphocytes T dans l'EAE dépend probablement du VDR (Mayne *et al.*, 2011). En effet, l'action protectrice de la vitamine D dans l'EAE est accrue chez les femelles. Or, les œstrogènes stimulent le VDR et la 1-OH hydroxylase (Spach *et al.* 2005; Nashold *et al.*, 2009).

En parallèle, la vitamine D induit (i) l'apoptose des lymphocytes CD4⁺ (Pedersen *et al.*, 2007) et (ii) la différenciation des lymphocytes CD4⁺ naïfs en lymphocytes T régulateurs produisant de l'IL-10. Ces cellules peuvent diminuer l'inflammation au sein du SNC (O'Garra *et al.*, 2003; Nashold *et al.*, 2013). En accord avec ces travaux, une étude a montré que l'IL-10 est essentielle pour que la vitamine D inhibe l'EAE (Spach *et al.*, 2006) et l'association de la 25(OH)D₃ et de la 1,25(OH)₂D₃ en une seule dose suffisent pour améliorer un modèle d'EAE et augmenter la production de lymphocytes T régulateurs (Nashold *et al.*, 2013). De plus, la vitamine D stimule la maturation des cellules NK anti-inflammatoires (Cantorna *et al.*, 2011). Or, les lymphocytes NK jouent un rôle dans la prévention des maladies auto-immunes (Baxter *et al.*, 2002). Des déficiences en lymphocytes NK ont été décrites chez des patients atteints de SEP (Takahashi *et al.*, 2001, 2004) ou d'autres maladies auto-immunes.

La vitamine D agit sur des médiateurs du stress oxydatif et de l'inflammation

La vitamine D augmente le niveau des cytokines anti-inflammatoires TGF- β et IL-4 dans un modèle d'EAE chez la souris (Cantorna *et al.*, 1998). Elle inhibe dans le SNC la synthèse d'iNOS (Garcion *et al.*, 1997), une enzyme qui produit de l'oxyde nitrique, liée au stress oxydatif et fortement impliquée dans la SEP (Okuda *et al.*, 1995). Le même effet de la vitamine D sur iNOS a été démontré dans un modèle d'inflammation d'hippocampe de rat (Garcion *et al.*, 1998).

De manière spécifique et selon les tissus, la vitamine D stimule ou réprime l'ostéopontine, une

molécule ainsi nommée à cause de son rôle dans l'ossification (Yoon *et al.*, 1987; Reinholt *et al.*, 1990; Broess *et al.* 1995). Jouant également un rôle de cytokine pro-inflammatoire, l'ostéopontine exerce une action pléiotropique sur le système immunitaire. Le gène codant pour l'ostéopontine ferait d'ailleurs partie des gènes de prédisposition à la SEP (Fukazawa *et al.*, 2003). L'ostéopontine (i) accroît la production d'IL-12 par les macrophages; (ii) augmente l'expression de l'IFN- γ et du TNF- α dans les lymphocytes T; (iii) bloque la production d'IL-10 par les lymphocytes B et les lymphocytes T régulateurs et (iv) augmente la survie des lymphocytes T activés (Stromnes *et al.*, 2007). De manière intéressante, les souris déficientes en ostéopontine résistent à l'EAE et présentent des rémissions plus fréquentes (Chabas *et al.*, 2001). De plus, les cerveaux de patients atteints de SEP contiennent plus de transcrits de l'ostéopontine (Chabas *et al.*, 2001).

Les gènes régulés par la vitamine D

Dans une étude précédente, nous avons démontré qu'une carence prénatale en vitamine D conduit, dans les tissus cérébraux de la descendance, à une dérégulation permanente de plusieurs transcrits, notamment ceux de la calcineurine et la *FK506 Binding Protein* (FKBP), une protéine de liaison au FK506 (Eyles *et al.*, 2007). Ces deux molécules ont un rôle pivot dans l'immunosuppression : elles limitent la production d'IL2, nécessaire à la pleine activation des lymphocytes T. Quand elle est liée à son ligand, FKBP bloque la fonction de l'enzyme calcineurine et, par conséquent, inhibe l'activation d'un facteur nucléaire des lymphocytes T activés (NF-ATc) et empêche son entrée dans le noyau (Stepkowski, 2000).

Nous avons également observé que la carence prénatale en vitamine D altérerait l'expression de transcrits et de protéines comme la catalase, la calnexine, diverses protéines de choc thermique (HSP pour *Heat Shock Proteins*) et MARRS, le récepteur membranaire supposé de la vitamine D (Almeras *et al.*, 2007; Eyles *et al.*, 2007). Or, ces molécules sont impliquées dans la présentation de l'antigène et le transport du récepteur des stéroïdes du cytoplasme au noyau (Desjardins, 2003). De plus, MARRS interagit avec les molécules du CMH de classe I et jouerait donc un rôle dans l'immunité adaptative.

La région des gènes qui codent pour le CMH constitue la principale zone du génome humain associée à la SEP. Au sein de cette région, le HLA-DRB1*1501 est un site majeur de prédisposition à la SEP (Schmidt *et al.* 2007; Disanto *et al.*, 2010; Banwell *et al.*, 2011). Or, la vitamine D régule directement son expression puisque son promoteur comporte un *Vitamin D Response Element* (VDRE),

c'est-à-dire une séquence où la vitamine D et son récepteur nucléaire se lient afin d'activer ou d'inhiber l'expression génique (Ramagopalan *et al.*, 2009; Handunnetthi *et al.*, 2010).

Vitamine D et myélinisation

Un apport inadéquat en vitamine D durant les phases développementales de myélinisation, principalement au cours de l'adolescence, prédisposerait à la SEP (Agranoff *et al.*, 1974). De même, dans un modèle d'EAE chez le rat, les effets protecteurs de la vitamine D vis-à-vis de l'inflammation et de la démyélinisation sont d'autant plus marqués que celle-ci est donnée au cours de la jeunesse de l'animal (Adzemovic *et al.*, 2013). Par ailleurs, les oligodendrocytes expriment le VDR et répondent à la 1,25-(OH) $_2$ D $_3$ (Baas *et al.*, 2000). De plus, nous avons montré qu'une carence prénatale en vitamine D diminue de manière permanente le transcrit de la protéine basique oligodendrocytaire associée à la myéline, la MOBP (pour *Myelin-associated Oligodendrocyte Basic Protein*), dans le cerveau adulte de la descendance (Eyles *et al.*, 2007). Enfin, nous avons montré, dans un modèle rat de lésion d'un nerf périphérique, que la vitamine D augmente l'expression de plusieurs gènes liés à la myélinisation (Chabas *et al.*, 2013 et voir l'article de Féron *et al.* dans ce même numéro).

Vitamine D et maladie d'Alzheimer (MA)

De nombreuses données provenant d'études épidémiologiques, de modèles animaux, de modèles cellulaires et de la génétique convergent pour faire de la vitamine D un modulateur majeur de la physiopathologie de la MA (Gezen-Ak *et al.*, 2014). Cela a conduit à la mise en place d'un essai thérapeutique fondé sur l'administration de vitamine D comme supplément à la mémantine, un des médicaments proposés dans la MA (Annweiler *et al.*, 2012a).

Vitamine D et cognition

La population âgée des zones tempérées est celle qui présente la plus forte prévalence d'hypovitaminose D. À ce titre, elle devrait bénéficier au mieux des effets d'une supplémentation en vitamine D, ne serait-ce que par ses effets classiques sur l'ossification. Les premières études sur déclin cognitif et hypovitaminose D dans la population âgée mettent en avant un autre effet bénéfique potentiel de la vitamine D (Llewellyn *et al.*, 2009; Slinin *et al.*, 2009, 2012; Constans *et al.*, 2010; Annweiler *et al.*, 2011, 2012b) qui avait été suspecté peu de temps auparavant (Buell *et al.*, 2008; McCann *et al.*, 2008). La seule étude interventionnelle connue peut sembler décevante au vu de ces arguments

(Rossom *et al.*, 2012). Toutefois, elle est basée sur une supplémentation faible en vitamine D (400 UI/j), dose éloignée des recommandations de l'Académie Nationale de Médecine (>1500 UI/j) (*Bull Acad Natl Méd*, 2012, 196, 1011-1015) ou d'un groupe d'experts français (800 à 1000 UI/j) (Annweiler *et al.*, 2011) pour les populations âgées de plus de 70 ans. D'autres études interventionnelles, avec une supplémentation plus importante, s'avèrent donc nécessaires avant de conclure à un effet de la vitamine D sur le déclin cognitif. Néanmoins, dans un modèle animal, la carence en vitamine D accélère le déclin, renforçant l'idée que la vitamine D peut améliorer les fonctions cognitives (Keeney *et al.*, 2013).

Vitamine D, cognition et MA

Des études épidémiologiques environnementales ou génétiques ont également associé la vitamine D et la MA. Ainsi, les patients atteints de MA non déficients en vitamine D réussissent mieux les tests d'évaluation des fonctions cognitives MMSE (*Mini Mental State Examination*) que les patients déficients (Oudshoorn *et al.*, 2008). De plus, dans une étude longitudinale réalisée chez des femmes de plus de 75 ans, celles qui développent une MA ont le plus faible taux de base en vitamine D et celles qui bénéficient d'une supplémentation diététique en vitamine D diminuent leur risque de survenue de la maladie (Annweiler *et al.*, 2012b). Par ailleurs, une corrélation inverse entre les niveaux de vitamine D et l'atteinte cognitive modérée (MCI ou *Mild Cognitive Impairment*) laisse supposer que l'hypovitaminose D pourrait être associée à la physiopathologie de la MA dès les phases précoces de la maladie (Annweiler *et al.*, 2012c). Enfin, des études génétiques relient le risque de MA à une région du chromosome 12 contenant le locus du gène *VDR* et à un polymorphisme du récepteur (Gezen-Ak *et al.*, 2007, 2012a; Beecham *et al.*, 2009; Lehmann *et al.*, 2011; Wang *et al.*, 2012).

Vitamine D et physiopathologie de la MA

La maladie d'Alzheimer est caractérisée par deux grands types de défauts moléculaires : les plaques amyloïdes (des dépôts extracellulaires de peptide β -amyloïde ou β -AP) et la dégénérescence neurofibrillaire (des dépôts intracellulaires de protéine tau anormalement phosphorylée). Le β -AP joue un rôle capital dans la physiopathologie de la MA (pour revue, voir Querfurth *et al.*, 2010). Or, il est extrêmement surprenant de constater combien les mécanismes d'action du β -AP et les voies de la vitamine D sont proches : (i) *in vivo*, Sutherland et ses collaborateurs ont montré pour la première fois que les cerveaux de patients atteints de MA comportaient moins de transcrits du

VDR en comparaison des témoins atteints de la maladie de Huntington (Sutherland *et al.*, 1992); (ii) le β -AP réduit *in vitro* l'expression de *VDR* dans des cultures primaires de neurones corticaux (Dursun *et al.*, 2010); (iii) le β -AP induit la 24(OH)-hydroxylase, une enzyme qui accélère la dégradation de la vitamine D, dans des neurones de l'hippocampe, une cible précoce de la dégénérescence dans la MA (Dursun *et al.*, 2013); et (iv) la protéine *VDBP* (*Vitamin D Binding Protein*) interagit avec le β -AP et pourrait constituer un biomarqueur de la MA dans le liquide céphalo-rachidien (Zhang *et al.*, 2008). En parallèle, une étude très récente de Grimm et ses collaborateurs a montré que l'hypovitaminose D *in vitro*, et *in vivo* dans un modèle de souris sauvage non Alzheimer, augmente la synthèse de β -AP en dérégulant des enzymes responsables de sa production (Grimm *et al.*, 2013).

À l'inverse, la vitamine D semble exercer des effets protecteurs, *in vivo*, dans des modèles animaux de MA (Taghizadeh *et al.*, 2010; Yu *et al.*, 2011), en améliorant la cognition et en diminuant la charge amyloïde. La vitamine D pourrait modérer l'atteinte fonctionnelle et histopathologique dans la MA (i) en augmentant la clairance du β -AP par les macrophages ou par la barrière hémato-encéphalique (Ito *et al.*, 2011; Mizwicki *et al.*, 2011), (ii) en diminuant l'apoptose neuronale induite par le β -AP (Dursun *et al.*, 2010), (iii) en induisant la transcription de gènes protecteurs vis-à-vis de la MA (Nissou *et al.*, 2013), (iv) en bloquant l'induction par le β -AP de canaux calciques voltage-dépendants responsables de l'excitotoxicité dans les neurones du cortex ou de l'hippocampe (Dursun *et al.*, 2010; Gezen-Ak *et al.* 2012b) et (v) en limitant la dégénérescence axonale induite par le β -AP (Annweiler *et al.*, 2013). Enfin, de nombreux arguments indirects, portant sur les effets de la vitamine D dans la modulation du stress oxydatif, de la neuro-inflammation, de l'homéostasie calcique, dans la régulation de certains facteurs neurotrophiques ou neurotransmetteurs, divers processus affectés au cours de la MA, convergent pour affirmer que la vitamine D joue un rôle bénéfique contre la MA (Gezen-Ak *et al.*, 2014).

La maladie de Parkinson (MP)

Les études associant vitamine D et maladie de Parkinson sont moins nombreuses que pour les deux pathologies mentionnées plus haut. Toutefois, plusieurs travaux indiquent un lien potentiel.

Vitamine D, facteurs environnementaux et Parkinson

Quelques études ont démontré des facteurs environnementaux équivalents à ceux de la SEP dans la maladie

de Parkinson. Un effet saison de naissance a été trouvé en Angleterre et en Ecosse (Mattock *et al.*, 1988), ainsi qu'un effet latitude de résidence : la prévalence décroît selon un gradient nord-sud (Lux *et al.*, 1987; Wermuth *et al.*, 2000, 2002, 2008). L'hypovitaminose D prévaut chez les patients atteints de maladie de Parkinson comparés aux témoins sains ou aux patients atteints de maladie d'Alzheimer (Evatt *et al.*, 2008). Enfin, au niveau génétique, un polymorphisme du gène *VDR* a été associé à la maladie de Parkinson (Kim *et al.*, 2005; Butler *et al.*, 2011).

Vitamine D et physiopathologie de la maladie de Parkinson

La substance noire (zone du SNC en dégénérescence dans la maladie de Parkinson) représente la portion du cerveau où le VDR est le plus exprimé (Cui *et al.*, 2013). La vitamine D exerce un effet neuroprotecteur sur les neurones dopaminergiques du mésencéphale dans différents modèles animaux (Shinpo *et al.*, 2000; Ibi *et al.*, 2001; Wang *et al.*, 2001; Smith *et al.*, 2006). Des VDRE ont été identifiés dans les régions promotrices de *GDNFR- α* , *ret* et *neururine*, trois gènes fortement liés à la maladie de Parkinson (Wang *et al.*, 2005), et la vitamine D induit l'expression du facteur neurotrophique GDNF (Sanchez *et al.*, 2002) et de la tyrosine hydroxylase, enzyme productrice de la L-DOPA (Puchacz *et al.*, 1996). De plus, les rats adultes nés de femelles déficientes en vitamine D ont une réduction permanente de l'expression de Park7, une protéine directement impliquée dans la maladie de Parkinson (Eyles *et al.*, 2007). Finalement, la *Vitamin D Binding Protein* (VDBP), qui transporte la vitamine D, est un des huit marqueurs biologiques de la maladie de Parkinson retrouvés dans le liquide céphalo-rachidien (Zhang *et al.*, 2008).

La sclérose latérale amyotrophique

Les liens épidémiologiques connus entre SLA et vitamine D sont pour l'instant ténus. L'effet saison de naissance présente des pics de fréquence variables (Ajdacic-Gross *et al.*, 1998; Fang *et al.*, 2009) et les résultats sur l'effet latitude de résidence sont contradictoires (Betemps *et al.*, 1993; Chio *et al.*, 1999; Sejvar *et al.*, 2005; Uccelli *et al.*, 2007). Sur une cohorte de 74 patients atteints de SLA, l'hypovitaminose D est significativement associée à une mortalité accrue. La vitamine D pourrait donc représenter un facteur pronostique dans la SLA (Camu *et al.*, 2014).

Des études d'association pangénomiques ont aussi montré que plusieurs gènes de prédisposition possédaient un VDRE dans leur séquence promotrice (van Es *et al.*, 2009). Très récemment, une équipe de Montpellier a montré que la vitamine D augmente la

survie des motoneurones en culture en présence de facteurs neurotrophiques et les protège de la mort induite par la voie Fas (Camu *et al.*, 2014).

Conclusion

Fortement identifiée historiquement comme une hormone stricte du métabolisme phosphocalcique, la vitamine D peine à trouver sa place comme stéroïde à action neurologique. L'accumulation de données récentes issues d'études cliniques et biologiques concernant son implication dans le fonctionnement du SNC normal ou pathologique doit mener à la considérer comme un cofacteur important de l'apparition et/ou de la progression des pathologies neurodégénératives comme la sclérose en plaques, la maladie d'Alzheimer ou la maladie de Parkinson.

Dans des pathologies cérébrales où l'arsenal thérapeutique est faible comme la maladie d'Alzheimer, cette molécule, à la toxicité bien connue et maîtrisable, et dont les recommandations de prescription sont clarifiées, pourrait représenter à la fois un facteur de prévention et un élément supplémentaire de la prise en charge des patients. Paradoxalement, la carence en vitamine D des populations gériatriques pourrait être utilisée à profit pour évaluer les effets de diverses formes de supplémentation. Toutefois, des études fondamentales demeurent indispensables pour comprendre le mode d'action de la vitamine D dans les diverses pathologies cérébrales.

Conflits d'intérêt. Aucun.

Remerciements. Nous remercions l'Association de Recherche sur la Sclérose en Plaques (ARSEP), l'association Demain Debout, l'association ALARME, l'Institut de Recherche sur la Moelle épinière et l'Encéphale (IRME), la Fondation de l'Avenir, la Fondation Aix-Marseille Université, Santé, Sport et Développement durable (Chaire Vieillesse et Santé) et le CNRS pour le financement de nos travaux.

Références

- Acheson E.D., Bachrach C.A., Wright F.M., Some comments on the relationship of the distribution of multiple sclerosis to latitude, solar radiation, and other variables. *Acta Psychiatr Scand Suppl*, 1960, 35, 132–147.
- Adzemic M.Z., Zeitelhofer M., Hochmeister S., Gustafsson S.A., Jagodic M., Efficacy of vitamin D in treating multiple sclerosis-like neuroinflammation depends on developmental stage. *Exp Neurol*, 2013, 249, 39–48.
- Agranoff B.W., Goldberg D., Diet and the geographical distribution of multiple sclerosis. *Lancet*, 1974, 2, 1061–1066.

- Ajdacic-Gross V., Wang J., Gutzwiller F., Season of birth in amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Epidemiol*, 1998, 14, 359–361.
- Almeras L., Eyles D., Benech P., Laffite D., Villard C., Patatian A., Boucraut J., Mackay-Sim A., McGrath J., Féron F., Developmental vitamin D deficiency alters brain protein expression in the adult rat: implications for neuropsychiatric disorders. *Proteomics*, 2007, 7, 769–780.
- Annweiler C., Souberbielle J.C., Schott A.M., de Decker L., Berrut G., Beauchet O., [Vitamin D in the elderly: 5 points to remember]. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil*, 2011, 9, 259–267.
- Annweiler C., Herrmann F.R., Fantino B., Brugg B., Beauchet O., Effectiveness of the combination of memantine plus vitamin D on cognition in patients with Alzheimer disease: a pre-post pilot study. *Cogn Behav Neurol*, 2012a, 25, 121–127.
- Annweiler C., Rolland Y., Schott A.M., Blain H., Vellas B., Beauchet O., Serum vitamin D deficiency as a predictor of incident non-Alzheimer dementias: a 7-year longitudinal study. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2012b, 32, 273–278.
- Annweiler C., Fantino B., Schott A.M., Krolak-Salmon P., Allali G., Beauchet O., Vitamin D insufficiency and mild cognitive impairment: cross-sectional association. *Eur J Neurol*, 2012c, 19, 1023–1029.
- Annweiler C., Brugg B., Peyrin J.M., Bartha R., Beauchet O., Combination of memantine and vitamin D prevents axon degeneration induced by amyloid-beta and glutamate. *Neurobiol Aging*, 2013, 35, 331–335.
- Auer, D.P., Schumann E.M., Kumpfel T., Gossel C., Trenkwalder C., Seasonal fluctuations of gadolinium-enhancing magnetic resonance imaging lesions in multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 2000, 47, 276–277.
- Baas D., Prufer K., Ittel M.E., Kuchler-Bopp S., Labourdette G., Sarliève L.L., Brachet P., Rat oligodendrocytes express the vitamin D(3) receptor and respond to 1,25-dihydroxyvitamin D(3). *Glia*, 2000, 31, 59–68.
- Banwell B., Bar-Or A., Arnold D.L., Sadovnick D., Narayanan S., McGowan M., O'Mahony J., Magalhaes S., Hanwell H., Vieth R., Tellier R., Vincent T., Disanto G., Ebers G., Wambara K., Connolly M.B., Yager J., Mah J.K., Booth F., Sebire G., Callen D., Meaney B., Dilenge M.E., Lortie A., Pohl D., Doja A., Venketaswaran S., Levin S., Macdonald E.A., Meek D., Wood E., Lowry N., Buckley D., Yim C., Awuku M., Cooper P., Grand'maison F., Baird J.B., Bhan V., Marrie R.A., Clinical, environmental, and genetic determinants of multiple sclerosis in children with acute demyelination: a prospective national cohort study. *Lancet Neurol*, 2011, 10, 436–445.
- Baxter A.G., Smyth M.J., The role of NK cells in autoimmune disease. *Autoimmunity*, 2002, 35, 1–14.
- Beecham G.W., Martin E.R., Li Y.J., Slifer M.A., Gilbert J.R., Haines J.L., Pericak-Vance M.A., Genome-wide association study implicates a chromosome 12 risk locus for late-onset Alzheimer disease. *Am J Hum Genet*, 2009, 84, 35–43.
- Betemps E.J., Buncher C.R., Birthplace as a risk factor in motor neuron disease and Parkinson's disease. *Int J Epidemiol*, 1993, 22, 898–904.
- Broess M., Riva A., Gerstenfeld L.C., Inhibitory effects of 1,25(OH)₂ vitamin D₃ on collagen type I, osteopontin, and osteocalcin gene expression in chicken osteoblasts. *J Cell Biochem*, 1995, 57, 440–451.
- Buell J.S., Dawson-Hughes B., Vitamin D and neurocognitive dysfunction: preventing “D” ecliptic? *Mol Aspects Med*, 2008, 29, 415–422.
- Butler M.W., Burt A., Edwards T.L., Zuchner S., Scott W.K., Martin E. R., Vance J.M., Wang L., Vitamin D receptor gene as a candidate gene for Parkinson disease. *Ann Hum Genet*, 2011, 75, 201–210.
- Camu W., Tremblier B., Plassot C., Alphandery S., Salsac C., Pageot N., Juntas-Morales R., Scamps F., Daurès J.P., Raoul C., Vitamin D confers protection to motoneurons and is a prognostic factor of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Aging*, 2014, 35, 1198–1205.
- Cantorna M.T., Hayes C.E., DeLuca H.F., 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ reversibly blocks the progression of relapsing encephalomyelitis, a model of multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, 93, 7861–7864.
- Cantorna M.T., Woodward W.D., Hayes C.E., DeLuca H.F., 1,25-dihydroxyvitamin D₃ is a positive regulator for the two anti-encephalitogenic cytokines TGF-beta 1 and IL-4. *J Immunol*, 1998, 160, 5314–5319.
- Cantorna M.T., Zhao J., Yang L., Vitamin D, invariant natural killer T-cells and experimental autoimmune disease. *Proc Nutr Soc*, 2011, 71, 62–66.
- Chabas D., Baranzini S.E., Mitchell D., Bernard C.C., Rittling S.R., Denhardt D.T., Sobel R.A., Lock C., Karpuz M., Pedotti R., Heller R., Oksenberg J.R., Steinman L., The influence of the proinflammatory cytokine, osteopontin, on autoimmune demyelinating disease. *Science*, 2001, 294, 1731–1735.
- Chang J.H., Cha H.R., Lee D.S., Seo K.Y., Kweon M.N., 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ inhibits the differentiation and migration of T(H)17 cells to protect against experimental autoimmune encephalomyelitis. *PLoS One*, 2010, 5, e12925.
- Chio A., Cucatto A., Calvo A., Terreni A.A., Magnani C., Schiffer D., Amyotrophic lateral sclerosis among the migrant population to Piemonte, northwestern Italy. *J Neurol*, 1999, 246, 175–180.
- Constans T., Mondon K., Annweiler C., Hommet C., [Vitamin D and cognition in the elderly]. *Psychol Neuropsychiatr Vieil*, 2010, 8, 255–262.
- Cui X., Pelekanos M., Liu P.Y., Burne T.H., McGrath J.J., Eyles D.W., The vitamin D receptor in dopamine neurons; its presence in human substantia nigra and its ontogenesis in rat midbrain. *Neuroscience*, 2013, 236, 77–87.
- DeLuca G.C., Kimball S.M., Kolasinski J., Ramagopalan S.V., Ebers G.C., Review: the role of vitamin D in nervous system health and disease. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2013, 39, 458–484.
- Desjardins M., ER-mediated phagocytosis: a new membrane for new functions. *Nat Rev Immunol*, 2003, 3, 280–291.

- Disanto G., Berlanga A.J., Handel A.E., Para A.E., Burrell A.M., Fries A., Handunnetthi L., De Luca G.C., Morahan J.M., Heterogeneity in multiple sclerosis: scratching the surface of a complex disease. *Autoimmune Dis*, 2010, 2011, 932351.
- Dobson R., Giovannoni G., Ramagopalan S., The month of birth effect in multiple sclerosis: systematic review, meta-analysis and effect of latitude. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2012, 84, 427–432.
- Dursun E., Gezen-Ak D., Yilmazer S., A novel perspective for Alzheimer's disease: vitamin D receptor suppression by amyloid-beta and preventing the amyloid-beta induced alterations by vitamin D in cortical neurons. *J Alzheimers Dis*, 2010, 23, 207–219.
- Dursun E., Gezen-Ak D., Yilmazer S., Beta amyloid suppresses the expression of the vitamin D receptor gene and induces the expression of the vitamin D catabolic enzyme gene in hippocampal neurons. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2013, 36, 76–86.
- Esparza M.L., Sasaki S., Kesteloot H., Nutrition, latitude, and multiple sclerosis mortality: an ecologic study. *Am J Epidemiol*, 1995, 142, 733–737.
- Evatt M.L., Delong M.R., Khazai N., Rosen A., Triche S., Tangpricha V., Prevalence of vitamin d insufficiency in patients with Parkinson disease and Alzheimer disease. *Arch Neurol*, 2008, 65, 1348–1352.
- Eyles D.W., Smith S., Kinobe R., Hewison M., McGrath J.J., Distribution of the vitamin D receptor and 1 alpha-hydroxylase in human brain. *J Chem Neuroanat*, 2005, 29, 21–30.
- Eyles D., Almeras L., Benech P., Patatian A., Mackay-Sim A., McGrath J., Féron F., Developmental vitamin D deficiency alters the expression of genes encoding mitochondrial, cytoskeletal and synaptic proteins in the adult rat brain. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2007, 103, 538–545.
- Fang F., Valdimarsdottir U., Bellocco R., Ronnevi L.O., Sparen P., Fall K., Ye W., Amyotrophic lateral sclerosis in Sweden, 1991–2005. *Arch Neurol*, 2009, 66, 515–519.
- Fawcett J., Skegg D.C., Geographic distribution of MS in New Zealand: evidence from hospital admissions and deaths. *Neurology*, 1988, 38, 416–418.
- Fernandes de Abreu D.A., Babron M.C., Rebeix I., Fontenille C., Yaouanq J., Brassat D., Fontaine B., Clerget-Darpoux F., Jehan F., Féron F., Season of birth and not vitamin D receptor promoter polymorphisms is a risk factor for multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2009, 15, 1146–1152.
- Fernandes de Abreu D.A., Landel V., Barnett A.G., McGrath, J., Eyles D., Féron F., Prenatal vitamin d deficiency induces an early and more severe experimental autoimmune encephalomyelitis in the second generation. *Int J Mol Sci*, 2012, 13, 10911–10919.
- Fukazawa T., Kikuchi S., Niino M., Yabe I., Miyagishi R., Fukaura H., Hamada T., Tashiro K., [Susceptibility genes for multiple sclerosis]. *Nihon Rinsho*, 2003, 61, 1311–1316.
- Garcion E., Nataf S., Béroed A., Darcy F., Brachet P., 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ inhibits the expression of inducible nitric oxide synthase in rat central nervous system during experimental allergic encephalomyelitis. *Brain Res Mol Brain Res*, 1997, 45, 255–267.
- Garcion E., Sindji L., Montero-Menei C., André C., Brachet P., Darcy F., Expression of inducible nitric oxide synthase during rat brain inflammation: regulation by 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *Glia*, 1998, 22, 282–294.
- Garcion E., Wion-Barbot N., Montero-Menei C.N., Berger F., Wion D., New clues about vitamin D functions in the nervous system. *Trends Endocrinol Metab*, 2002, 13, 100–105.
- Garcion E., Sindji L., Nataf S., Brachet P., Darcy F., Montero-Menei C.N., 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, 438–448.
- Gezen-Ak D., Dursun E., Ertan T., Hanagasi H., Gurvit H., Emre M., Eker E., Ozturk M., Engin F., Yilmazer S., Association between vitamin D receptor gene polymorphism and Alzheimer's disease. *Tohoku J Exp Med*, 2007, 212, 275–282.
- Gezen-Ak D., Dursun E., Bilgic B., Hanagasi H., Ertan T., Gurvit H., Emre M., Eker E., Ulutin T., Uysal O., Yilmazer S., Vitamin D receptor gene haplotype is associated with late-onset Alzheimer's disease. *Tohoku J Exp Med*, 2012a, 228, 189–196.
- Gezen-Ak D., Dursun E., Yilmazer S., Vitamin D inquiry in hippocampal neurons: consequences of vitamin D-VDR pathway disruption on calcium channel and the vitamin D requirement. *Neurol Sci*, 2012b, 34, 1453–1458.
- Gezen-Ak D., Yilmazer S., Dursun E., Why Vitamin D in Alzheimer's Disease? The Hypothesis. *J Alzheimers Dis*, 2014, 40, 257–269.
- Giovannoni G., Ebers G., Multiple sclerosis: the environment and causation. *Curr Opin Neurol*, 2007, 20, 261–268.
- Goldberg P., Fleming M.C., Picard E.H., Multiple sclerosis: decreased relapse rate through dietary supplementation with calcium, magnesium and vitamin D. *Med Hypotheses*, 1986, 21, 193–200.
- Grimm M.O., Lehmann J., Mett J., Zimmer V.C., Grosgen S., Stahlmann C.P., Hundsdorfer B., Hauptenthal V.J., Rothhaar T.L., Herr C., Bals R., Grimm H.S., Hartmann T., Impact of Vitamin D on Amyloid Precursor Protein Processing and Amyloid-beta Peptide Degradation in Alzheimer's Disease. *Neurodegener Dis*, 2013, 13, 75–81.
- Grishkan I.V., Fairchild A.N., Calabresi P.A., Gocke A.R., 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ selectively and reversibly impairs T helper-cell CNS localization. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110, 21101–21106.
- Hammond S.R., McLeod J.G., Macaskill P., English D.R., Multiple sclerosis in Australia: prognostic factors. *J Clin Neurosci*, 2000, 7, 16–19.
- Handunnetthi L., Ramagopalan S.V., Ebers G.C., Multiple sclerosis, vitamin D, and HLA-DRB1*15. *Neurology*, 2010, 74, 1905–1910.

- Hayes C.E., Cantorna M.T., DeLuca H.F., Vitamin D and multiple sclerosis. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1997, 216, 21–27.
- Hernan M.A., Olek M.J., Ascherio A., Geographic variation of MS incidence in two prospective studies of US women. *Neurology*, 1999, 53, 1711–1718.
- Ibi M., Sawada H., Nakanishi M., Kume T., Katsuki H., Kaneko S., Shimohama S., Akaike A., Protective effects of 1 alpha,25-(OH)(2)D(3) against the neurotoxicity of glutamate and reactive oxygen species in mesencephalic culture. *Neuropharmacology*, 2001, 40, 761–771.
- Ito S., Ohtsuki S., Nezu Y., Koitabashi Y., Murata S., Terasaki T., 1alpha,25-Dihydroxyvitamin D₃ enhances cerebral clearance of human amyloid-beta peptide(1-40) from mouse brain across the blood-brain barrier. *Fluids Barriers CNS*, 2011, 8, 20.
- Joshi S., Pantalena C., Liu X.K., Gaffen S.L., Liu H., Rohowsky-Kochan C., Ichiyama K., Yoshimura, L., Steinman L., Christakos S., Youssef S., 1,25-dihydroxyvitamin D(3) ameliorates Th17 autoimmunity via transcriptional modulation of interleukin-17A. *Mol Cell Biol*, 2011, 31, 3653–3669.
- Kaluoff A.V., Tuohimaa P., Neurosteroid hormone vitamin D and its utility in clinical nutrition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2007, 10, 12–19.
- Kampman M.T., Wilsgaard T., Mellgren S.I., Outdoor activities and diet in childhood and adolescence relate to MS risk above the Arctic Circle. *J Neurol*, 2007, 254, 471–477.
- Keeney J.T., Forster S., Sultana R., Brewer L.D., Latimer C.S., Cai J., Klein J.B., Porter N.M., Allan D., Butterfield Dietary vitamin D deficiency in rats from middle to old age leads to elevated tyrosine nitration and proteomics changes in levels of key proteins in brain: implications for low vitamin D-dependent age-related cognitive decline. *Free Radic Biol Med*, 2013, 65, 324–334.
- Kim J.S., Kim Y.I., Song C., Yoon I., Park J.W., Choi Y.B., Kim H.T., Lee K.S., Association of vitamin D receptor gene polymorphism and Parkinson's disease in Koreans. *J Korean Med Sci*, 2005, 20, 495–498.
- King H., Rosenheim O., Webster T.A., Vitamin D from sterols of mummified Egyptian brain. *Biochem J*, 1929, 23, 166–167.
- Kurtzke J.F., Hyllested K., Arbuckle J.D., Bronnum-Hansen H., Wallin M.T., Heltberg A., Jacobsen H., Olsen A., Eriksen L.S., Multiple sclerosis in the Faroe Islands. 7. Results of a case control questionnaire with multiple controls. *Acta Neurol Scand*, 1997, 96, 149–157.
- Lehmann D.J., Refsum H., Warden D.R., Medway C., Wilcock G.K., Smith A.D., The vitamin D receptor gene is associated with Alzheimer's disease. *Neurosci Lett*, 2011, 504, 79–82.
- Leibowitz U., Sharon D., Alter M., Geographical considerations in multiple sclerosis. *Brain*, 1968, 91, 37–52.
- Li B., Baylink D.J., Deb C., Zannetti C., Rajaallah F., Xing W., Walter M.H., Lau K.H., Qin X., 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ suppresses TLR8 expression and TLR8-mediated inflammatory responses in monocytes *in vitro* and experimental autoimmune encephalomyelitis *in vivo*. *PLoS One*, 2013, 8, e58808.
- Llewellyn D.J., Langa K.M., Lang I.A., Serum 25-hydroxyvitamin D concentration and cognitive impairment. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 2009, 22, 188–195.
- Lux W.E., Kurtzke J.F., Is Parkinson's disease acquired? Evidence from a geographic comparison with multiple sclerosis. *Neurology*, 1987, 37, 467–471.
- Mattner F., Smirollo S., Galbiati F., Muller M., Di Lucia P., Poliani P.L., Martino G., Panina-Bordignon P., Adorini L., Inhibition of Th1 development and treatment of chronic-relapsing experimental allergic encephalomyelitis by a non-hypercalcemic analogue of 1,25-dihydroxyvitamin D(3). *Eur J Immunol*, 2000, 30, 498–508.
- Mattock C., Marmot M., Stern G., Could Parkinson's disease follow intra-uterine influenza? A speculative hypothesis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1988, 51, 753–756.
- Mayne C.G., Spanier J.A., Relland L.M., Williams C.B., Hayes C.E., 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ acts directly on the T lymphocyte vitamin D receptor to inhibit experimental autoimmune encephalomyelitis. *Eur J Immunol*, 2011, 41, 822–832.
- McCann J.C., Ames B.N., Is there convincing biological or behavioral evidence linking vitamin D deficiency to brain dysfunction? *FASEB J*, 2008, 22, 982–1001.
- McGuigan C., McCarthy A., Quigley C., Bannan L., Hawkins S.A., Hutchinson M., Latitudinal variation in the prevalence of multiple sclerosis in Ireland, an effect of genetic diversity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2004, 75, 572–576.
- McLeod J.G., Hammond S.R., Hallpike J.F., Epidemiology of multiple sclerosis in Australia. With NSW and SA survey results. *Med J Aust*, 1994, 160, 117–122.
- Meehan T.F., DeLuca H.F., The vitamin D receptor is necessary for 1alpha,25-dihydroxyvitamin D(3) to suppress experimental autoimmune encephalomyelitis in mice. *Arch Biochem Biophys*, 2002, 408, 200–204.
- Mizwicki M.T., Menegaz D., Zhang J., Barrientos-Duran A., Tse S., Cashman J.R., Griffin P.R., Fiala M., Genomic and nongenomic signaling induced by 1alpha,25(OH)2-vitamin D₃ promotes the recovery of amyloid-beta phagocytosis by Alzheimer's disease macrophages. *J Alzheimers Dis*, 2011, 29, 51–62.
- Munger K.L., Levin L.I., Hollis B.W., Howard N.S., Ascherio A., Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA*, 2006, 296, 2832–2838.
- Muthian G., Raikwar H.P., Rajasingh J., Bright J.J., 1,25 Dihydroxyvitamin-D₃ modulates JAK-STAT pathway in IL-12/IFNgamma axis leading to Th1 response in experimental allergic encephalomyelitis. *J Neurosci Res*, 2006, 83, 1299–1309.
- Nashold F.E., Hoag K.A., Goverman J., Hayes C.E., Rag-1-dependent cells are necessary for 1,25-dihydroxyvitamin D(3) prevention of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neuroimmunol*, 2001, 119, 16–29.

- Nashold F.E., Spach K.M., Spanier J.A., Hayes C.E., Estrogen controls vitamin D₃-mediated resistance to experimental autoimmune encephalomyelitis by controlling vitamin D₃ metabolism and receptor expression. *J Immunol*, 2009, 183, 3672–3681.
- Nashold F.E., Nelson C.D., Brown L.M., Hayes C.E., One calcitriol dose transiently increases Helios⁺ FoxP3⁺ T cells and ameliorates autoimmune demyelinating disease. *J Neuroimmunol*, 2013, 263, 64–74.
- Nataf S., Garcion E., Darcy F., Chabannes D., Muller J.Y., Brachet P., 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ exerts regional effects in the central nervous system during experimental allergic encephalomyelitis. *J Neuropathol Exp Neurol*, 1996, 55, 904–914.
- Naveilhan P., Neveu I., Baudet C., Ohyama K.Y., Brachet P., Wion D., Expression of 25(OH) vitamin D₃ 24-hydroxylase gene in glial cells. *Neuroreport*, 1993, 5, 255–257.
- Neveu I., Naveilhan P., Mena C., Wion D., Brachet P., Garabedian M., Synthesis of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ by rat brain macrophages *in vitro*. *J Neurosci Res*, 1994, 38, 214–220.
- Nissou M.F., Brocard J., El Atifi M., Guttin A., Andrieux A., Berger F., Issartel J.P., Wion D., The transcriptional response of mixed neuron-glial cell cultures to 1,25-dihydroxyvitamin D₃ includes genes limiting the progression of neurodegenerative diseases. *J Alzheimers Dis*, 2013, 35, 553–564.
- O'Garra A., Barrat F.J., *In vitro* generation of IL-10-producing regulatory CD4⁺ T cells is induced by immunosuppressive drugs and inhibited by Th1- and Th2-inducing cytokines. *Immunol Lett*, 2003, 85, 135–139.
- Okuda Y., Nakatsuji Y., Fujimura H., Esumi H., Ogura T., Yanagihara T., Sakoda S., Expression of the inducible isoform of nitric oxide synthase in the central nervous system of mice correlates with the severity of actively induced experimental allergic encephalomyelitis. *J Neuroimmunol*, 1995, 62, 103–112.
- Orton S.M., Wald L., Confavreux C., Vukusic S., Krohn J.P., Ramagopalan S.V., Herrera B.M., Sadovnick A.D., Ebers G.C., Association of UV radiation with multiple sclerosis prevalence and sex ratio in France. *Neurology*, 2012, 76, 425–431.
- Oudshoorn C.F., Mattace-Raso U., van der Velde N., Colin E.M., van der Cammen T.J., Higher serum vitamin D₃ levels are associated with better cognitive test performance in patients with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2008, 25, 539–543.
- Pedersen L.B., Nashold F.E., Spach K.M., Hayes C.E., 1,25-dihydroxyvitamin D₃ reverses experimental autoimmune encephalomyelitis by inhibiting chemokine synthesis and monocyte trafficking. *J Neurosci Res*, 2007, 85, 2480–2490.
- Puchacz E., Stumpf W.E., Stachowiak E.K., Stachowiak M.K., Vitamin D increases expression of the tyrosine hydroxylase gene in adrenal medullary cells. *Brain Res Mol Brain Res*, 1996, 36, 193–196.
- Querfurth H.W., LaFerla F.M., Alzheimer's disease. *N Engl J Med*, 2010, 362, 329–344.
- Ramagopalan S.V., Maugeri N.J., Handunnetthi L., Lincoln M.R., Orton S.M., Dyment D.A., Deluca G.C., Herrera B.M., Chao M.J., Sadovnick A.D., Ebers G.C., Knight J.C., Expression of the multiple sclerosis-associated MHC class II Allele HLA-DRB1*1501 is regulated by vitamin D. *PLoS Genet*, 2009, 5, e1000369.
- Reinholt F.P., Hulthenby K., Oldberg A., Heinegard D., Osteopontin—a possible anchor of osteoclasts to bone. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1990, 87, 4473–4475.
- Rosson R.C., Espeland M.A., Manson J.E., Dysken M.W., Johnson K.C., Lane D.S., LeBlanc E.S., Lederle F.A., Masaki K.H., Margolis K.L., Calcium and vitamin D supplementation and cognitive impairment in the women's health initiative. *J Am Geriatr Soc*, 2012, 60, 2197–2205.
- Sanchez B., Lopez-Martin E., Segura C., Labandeira-Garcia J.L., Perez-Fernandez R., 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) increases striatal GDNF mRNA and protein expression in adult rats. *Brain Res Mol Brain Res*, 2002, 108, 143–146.
- Schmidt H., Williamson D., Ashley-Koch A., HLA-DR15 haplotype and multiple sclerosis: a HuGE review. *Am J Epidemiol*, 2007, 165, 1097–1109.
- Sejvar J.J., Holman R.C., Bresee J.S., Kochanek K.D., Schonberger L.B., Amyotrophic lateral sclerosis mortality in the United States, 1979–2001. *Neuroepidemiology*, 2005, 25, 144–152.
- Shinpo K., Kikuchi S., Sasaki H., Moriwaka F., Tashiro K., Effect of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) on cultured mesencephalic dopaminergic neurons to the combined toxicity caused by L-buthionine sulfoximine and 1-methyl-4-phenylpyridine. *J Neurosci Res*, 2000, 62, 374–382.
- Slinin Y., Paudel M.L., Taylor B.C., Fink H.A., Ishani A., Canales M. T., Yaffe K., Barrett-Connor E., Orwoll E.S., Shikany J.M., Leblanc E.S., Cauley J.A., Ensrud K.E., 25-Hydroxyvitamin D levels and cognitive performance and decline in elderly men. *Neurology*, 2009, 74, 33–41.
- Slinin Y., Paudel M., Taylor B.C., Ishani A., Rosson R., Yaffe K., Blackwell T., Lui L.Y., Hochberg M., Ensrud K.E., Association between serum 25(OH) vitamin D and the risk of cognitive decline in older women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2012, 67, 1092–1098.
- Smith M.P., Fletcher-Turner A., Yurek D.M., Cass W.A., Calcitriol protection against dopamine loss induced by intracerebroventricular administration of 6-hydroxydopamine. *Neurochem Res*, 2006, 31, 533–539.
- Smolders J., Hupperts R., Barkhof F., Grimaldi L.M., Holmoy T., Killestein J., Rieckmann P., Schlupe M., Vieth R., Hostalek U., Ghazi-Visser L., M. Beelke and S. s. group., Efficacy of vitamin D₃ as add-on therapy in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis receiving subcutaneous interferon beta-1a: a Phase II, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Neurol Sci*, 2011, 311, 44–49.
- Soilu-Hanninen M., Aivo J., Lindstrom B.M., Elovaara I., Sumelahti M.L., Farkkila M., Tienari P., Atula S., Sarasoja T., Herrala L., Keskinarkaus I., Kruger J.,

- Kallio T., Rocca M.A., Filippi M., A randomised, double blind, placebo controlled trial with vitamin D₃ as an add on treatment to interferon beta-1b in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2012, 83, 565–571.
- Spach K.M., Hayes C.E., Vitamin D₃ confers protection from autoimmune encephalomyelitis only in female mice. *J Immunol*, 2005, 175, 4119–4126.
- Spach K.M., Pedersen L.B., Nashold F.E., Kayo T., Yandell B.S., Prolla T.A., Hayes C.E., Gene expression analysis suggests that 1,25-dihydroxyvitamin D₃ reverses experimental autoimmune encephalomyelitis by stimulating inflammatory cell apoptosis. *Physiol Genomics*, 2004, 18, 141–151.
- Spach K.M., Nashold F.E., Dittel B.N., Hayes C.E., IL-10 signaling is essential for 1,25-dihydroxyvitamin D₃-mediated inhibition of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol*, 2006, 177, 6030–6037.
- Stepkowski S.M., Molecular targets for existing and novel immunosuppressive drugs. *Expert Rev Mol Med*, 2000, 2, 1–23.
- Stromnes I.M., Goverman J.M., Osteopontin-induced survival of T cells. *Nat Immunol*, 2007, 8, 19–20.
- Stumpf W.E., Sar M., Clark S.A., DeLuca H.F., Brain target sites for 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *Science*, 1982, 215, 1403–1405.
- Sutherland J.M., Tyrer J.H., Eadie M.J., The prevalence of multiple sclerosis in Australia. *Brain*, 1962, 85, 149–164.
- Sutherland M.K., Somerville M.J., Yoong L.K., Bergeron C., Haussler M. R., McLachlan D.R., Reduction of vitamin D hormone receptor mRNA levels in Alzheimer as compared to Huntington hippocampus: correlation with calbindin-28k mRNA levels. *Brain Res Mol Brain Res*, 1992, 13, 239–250.
- Taghizadeh M., Djazayeri A., Salami M., Eshraghian M.R., Zavareh S.A., Vitamin-D-free regimen intensifies the spatial learning deficit in Alzheimer's disease. *Int J Neurosci*, 2010, 121, 16–24.
- Takahashi K., Miyake S., Kondo T., Terao K., Hatakenaka M., Hashimoto S., Yamamura T., Natural killer type 2 bias in remission of multiple sclerosis. *J Clin Invest*, 2001, 107, R23–29.
- Takahashi K., Aranami T., Endoh M., Miyake S., Yamamura T., The regulatory role of natural killer cells in multiple sclerosis. *Brain*, 2004, 127, 1917–1927.
- Templer D.I., Trent N.H., Spencer D.A., Trent A., Corgiat M.D., Mortensen P.B., Gorton M., Season of birth in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*, 1992, 85, 107–109.
- Torrey E.F., Miller J., Rawlings R., Yolken R.H., Seasonal birth patterns of neurological disorders. *Neuroepidemiology*, 2000, 19, 177–185.
- Uccelli R., Binazzi A., Altavista P., Belli S., Comba P., Mastrantonio M., Vanacore N., Geographic distribution of amyotrophic lateral sclerosis through motor neuron disease mortality data. *Eur J Epidemiol*, 2007, 22, 781–790.
- van der Mei I.A., Ponsonby A.L., Dwyer T., Blizzard L., Simmons R., Taylor B.V., Butzkueven H., Kilpatrick T., Past exposure to sun, skin phenotype, and risk of multiple sclerosis: case-control study. *BMJ*, 2003, 327, 316.
- van Es M.A., Veldink J.H., Saris C.G., Blauw H.M., van Vught P.W., Birve A., Lemmens R., Schelhaas H.J., Groen E.J., Huisman M.H., van der Kooij A.J., de Visser M., Dahlberg C., Estrada K., Rivadeneira F., Hofman A., Zwarts M.J., van Doormaal P.T., Rujescu D., Strengman E., Giegling I., Muglia P., Tomik B., Slowik A., Uitterlinden A.G., Hendrich C., Waibel S., Meyer T., Ludolph A.C., Glass J.D., Purcell S., Cichon S., Nothen M.M., Wichmann H.E., Schreiber S., Vermeulen S.H., Kiemeny L.A., Wokke J.H., Cronin S., McLaughlin R.L., Hardiman O., Fumoto K., Pasterkamp R.J., Meininger V., Melki J., Leigh P.N., Shaw C.E., Landers J.E., Al-Chalabi A., Brown R.H., Jr., Robberecht W., Andersen P.M., Ophoff R.A., van den Berg L.H., Genome-wide association study identifies 19p13.3 (UNC13A) and 9p21.2 as susceptibility loci for sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Genet*, 2009, 41, 1083–1087.
- Wang J.Y., Wu J.N., Cherng T.L., Hoffer B.J., Chen H.H., Borlongan C. V., Wang Y., Vitamin D(3) attenuates 6-hydroxydopamine-induced neurotoxicity in rats. *Brain Res*, 2001, 904, 67–75.
- Wang L., Hara K., Van Baaren J.M., Price J.C., Beecham G.W., Gallins P.J., Whitehead P.L., Wang G., Lu C., Slifer M.A., Zuchner S., Martin E.R., Mash D., Haines J.L., Pericak-Vance M.A., Gilbert J.R., Vitamin D receptor and Alzheimer's disease: a genetic and functional study. *Neurobiol Aging*, 2012, 33, 1841–1849.
- Wang T.T., Tavera-Mendoza L.E., Laperrière D., Libby E., MacLeod N.B., Nagai Y., Bourdeau V., Konstorum A., Lallemand B., Zhang R., Mader S., White J.H., Large-scale *in silico* and microarray-based identification of direct 1,25-dihydroxyvitamin D₃ target genes. *Mol Endocrinol*, 2005, 19, 2685–2695.
- Wang Y., Marling S.J., McKnight S.M., Danielson A.L., Severson K.S., DeLuca H.F., Suppression of experimental autoimmune encephalomyelitis by 300–315 nm ultraviolet light. *Arch Biochem Biophys*, 2013, 536, 81–86.
- Wermuth L., von Weitzel-Mudersbach P., Jeune B., A two-fold difference in the age-adjusted prevalences of Parkinson's disease between the island of Als and the Faroe Islands. *Eur J Neurol*, 2000, 7, 655–660.
- Wermuth L., Pakkenberg H., Jeune B., High age-adjusted prevalence of Parkinson's disease among Inuits in Greenland. *Neurology*, 2002, 58, 1422–1425.
- Wermuth L., Bech S., Petersen M.S., Joensen P., Weihe P., Grandjean P., Prevalence and incidence of Parkinson's disease in The Faroe Islands. *Acta Neurol Scand*, 2008, 118, 126–131.
- Woolmore J.A., Stone M., Pye E.M., Partridge J.M., Boggild M., Young C., Jones P.W., Fryer A.A., Hawkins C.P., Strange R.C., Studies of associations

between disability in multiple sclerosis, skin type, gender and ultraviolet radiation. *Mult Scler*, 2007, 13, 369–375.

Yoon K., Buenaga R., Rodan G.A., Tissue specificity and developmental expression of rat osteopontin. *Biochem Biophys Res Commun*, 1987, 148, 1129–1136.

Yu J., Gattoni-Celli M., Zhu H., Bhat N.R., Sambamurti K., Gattoni-Celli S., Kindy M.S., Vitamin D₃-enriched

diet correlates with a decrease of amyloid plaques in the brain of AbetaPP transgenic mice. *J Alzheimers Dis*, 2011, 25, 295–307.

Zhang J., Sokal I., Peskind E.R., Quinn J.F., Jankovic J., Kenney C., Chung K.A., Millard S.P., Nutt J.G., Montine T.J., CSF multianalyte profile distinguishes Alzheimer and Parkinson diseases. *Am J Clin Pathol*, 2008, 129, 526–529.