

La vitamine D au secours du traumatisme médullaire : un espoir à confirmer

François Féron¹, Tanguy Marqueste², John Bianco¹, Yatma Gueye¹, Jean-François Chabas¹ et Patrick Decherchi²

¹ Aix-Marseille Université, CNRS, NICN UMR 7259, 13344 Marseille, France

² Aix-Marseille Université, CNRS UMR 7287, 13288 Marseille, France

Auteur correspondant : François Féron, francois.feron@univ-amu.fr

Reçu le 4 avril 2014

Résumé – En 2014, sera lancé le premier essai clinique randomisé, contrôlé, en double aveugle, de phase II, destiné à évaluer l'efficacité thérapeutique du cholécalciférol (vitamine D₃) chez des personnes tétraplégiques. Cette intervention clinique fait suite à plusieurs études montrant qu'une supplémentation en vitamine D améliore la récupération fonctionnelle chez des rats ayant subi un traumatisme nerveux. Dans un premier temps, nous avons utilisé un modèle de lésion du système nerveux périphérique pour apporter la « preuve de principe » de l'efficacité de la vitamine D. Nous avons d'abord montré, chez le rat, que l'ergocalciférol (vitamine D₂) augmente le nombre et le diamètre d'axones néo-formés et améliore la réponse des fibres afférentes métabosensibles issues du muscle tibial, dans un modèle de transection avec suture inversée du nerf péronier. Ensuite, nous avons comparé vitamine D₂ et vitamine D₃ et démontré que cette dernière est plus efficace. À la dose de 500 UI/kg/jour, la vitamine D₃ induit une récupération fonctionnelle remarquable, une augmentation du nombre d'axones préservés et un accroissement de la myélinisation. Dans un deuxième temps, nous nous sommes intéressés aux traumatismes de la moelle épinière. Nous avons démontré que, trois mois après une compression de la moelle épinière au niveau thoracique T10, la vitamine D₃, délivrée à la dose de 200 UI/kg/jour, améliore la fréquence ventilatoire et la spasticité. Ensuite, lors d'une seconde étude avec hémisection au niveau cervical C2, nous avons observé, trois mois après le traumatisme, que la vitamine D₃, administrée à la dose de 500 UI/kg/jour, accroît le nombre de fibres traversant le site de lésion et induit une amélioration de la locomotion et de la spasticité. Toutefois, ces résultats bénéfiques sont moindres si la vitamine D est fournie une semaine après le traumatisme au lieu du lendemain.

Mots clés : Traumatismes / moelle épinière / nerf périphérique / vitamine D / locomotion

Abstract – Repairing the spinal cord with vitamin D: a promising strategy.

In 2014, a phase II randomised, double blind clinical trial assessing the efficacy of cholecalciferol (vitamin D₃) in patients with a cervical trauma will be set up. This trial stems from previous studies showing that vitamin D supplementation improves functional recovery in rat models of peripheral or central nerve injury. In a first series of experiments, we used a rat model of peripheral nerve trauma to demonstrate the therapeutic efficiency of vitamin D. We first demonstrated that ergocalciferol (vitamin D₂) increases the number and the diameter of newly formed axons and improves the response of metabosensitive fibers from *tibialis* muscle, in a model of transected peroneal nerve. Then, we compared vitamin D₂ and vitamin D₃ and observed that the latter is more efficient. At the dose of 500 IU/kg/day, vitamin D₃ induces a dramatic functional recovery. We also demonstrated that vitamin D₃ increases the number of preserved or newly formed axons in the proximal end, the mean axon diameter in

the distal end, neurite myelination in both the distal and proximal ends as well as the expression of genes involved in axogenesis and myelination. In parallel, we assessed the therapeutic role of vitamin D on the central nervous system. In a first study, using a rat model of spinal cord compression at the T10 thoracic level, we delivered vitamin D₃ (cholecalciferol) orally at the dose of 50 IU/kg/day or 200 IU/kg/day. When compared to control animals, vitamin D-treated rats displayed, three months after injury, a significant improvement of ventilatory frequency and a reduction of H reflex indicating functional improvements at three months post-injury. In a second study, we used a rat model of cervical hemisection (C2) with a higher dose of oral vitamin D₃ (500 IU/kg/day) delivered weekly, during 12 weeks. We observed an improved locomotor recovery, a reduced spasticity and a significantly higher rate of axons crossing the lesion site in treated animals. However, it must be pointed out that the functional improvement is reduced when vitamin D is provided one week after the trauma.

Key words: Traumas / spinal cord / peripheral nerve / vitamin D / locomotion

Introduction

Les traumatismes médullaires affectent plus particulièrement les adultes jeunes en bonne santé, dans leur période d'activité la plus productive. L'incidence de ce type de traumatisme est d'environ 15 à 40 pour un million, ce qui représente au moins 10 000 Nord Américains et 11 000 Européens chaque année. Les coûts de la prise en charge post-traumatique immédiate et de la réhabilitation de ces patients s'élèvent respectivement aux alentours de 60 300 et 59 190 euros en moyenne. Mais, au coût économique, se surajoute l'effet dévastateur, tant physique que social et psychologique, que représentent les séquelles à long terme d'une lésion médullaire.

Après un traumatisme de la moelle épinière, on observe, au niveau du site de lésion, (i) une inflammation, (ii) une neurodégénérescence, (iii) une cicatrice gliale et (iv) une régénérescence limitée. Le but de nombreux chercheurs et cliniciens est donc de trouver une molécule capable de contrecarrer ces mécanismes délétères. Par ailleurs, en vue de démarrer au plus vite d'éventuels essais cliniques, il est important que ce composé « idéal » bénéficie déjà d'une autorisation de mise sur le marché (AMM). Parmi les candidats potentiels les plus prometteurs, figure le cholécalciférol, également appelé vitamine D₃.

De nouveaux rôles pour la vitamine D

La vitamine D est une hormone 9-10-sécostéroïde. On la trouve sous deux formes principales : la vitamine D₂ (ergocalciférol) et la vitamine D₃ (cholécalciférol ou toxiférol). La vitamine D₂ provient des plantes et des champignons tandis que la vitamine D₃ est produite par photo-conversion, dans l'épiderme animal, à partir du 7-déhydrocholestérol.

Chez les vertébrés, le métabolisme de la vitamine D₃ est marqué par trois hydroxylations (Omdahl *et al.*, 2002). La première hydroxylation, opérée par l'enzyme cholécalciférol 25-hydroxylase (vitamine D-25 α -hydroxylase ou cytochrome P450 2R1), a lieu dans le foie. La cholécalciférol 25-hydroxylase ajoute un groupement hydroxyle, en C25, à la vitamine D, qui devient la 25-OHD (calcifédiol, calcidiol, 25-hydroxycholécalciférol ou 25-hydroxyvitamine-D). La 25-OHD est la forme circulante majoritaire de la vitamine D. La deuxième hydroxylation a lieu dans les reins, en particulier dans les tubes contournés distaux et proximaux qui expriment la 1A-hydroxylase (25-hydroxyvitamine D 1 α -hydroxylase ou cytochrome p450 27B1). Cette enzyme hydroxyle la 25-OHD en 1,25-(OH)₂D (calcitriol, 1,25-dihydroxycholécalciférol ou 1,25 dihydroxyvitamine D), la forme biologiquement active de la vitamine D.

À cette voie, classique et majoritaire, de l'activation endocrine de la vitamine D s'ajoutent des modalités autocrines et paracrines de production. La cholécalciférol 25-hydroxylase et la 1A-hydroxylase sont présentes dans de très nombreux tissus, notamment les kératinocytes (Fu *et al.*, 1997), les entérocytes (Zehnder *et al.*, 2001), les cellules du système immunitaire (Zehnder *et al.*, 2001), les cellules nerveuses (Eyles *et al.*, 2005), la microglie (Eyles *et al.*, 2005). L'inactivation de la 1,25-(OH)₂D est réalisée par la 24-hydroxylase. Cette enzyme est exprimée par la plupart des cellules de l'organisme. C'est une enzyme multi-catalytique ayant pour substrats la 25-OHD et la 1,25-(OH)₂D.

Une fois dans le cytoplasme, la 1,25-(OH)₂D se lie à son récepteur nucléaire, le VDR, qui est un facteur de transcription ligand-dépendant. Il fait partie de la superfamille des récepteurs nucléaires aux stéroïdes. Le ligand et son récepteur s'hétérodimérisent avec le récepteur nucléaire de l'acide rétinoïque (RXR) et

pénètrent dans le noyau de la cellule. Ce complexe nucléaire, 1,25-(OH)₂D-VDR-RXR, reconnaît et se lie aux éléments de réponse à la vitamine D (VDRE : *Vitamin D Responsive Element*) qui se trouvent dans les régions promotrices des gènes régulés par 1,25-(OH)₂D (Nagpal *et al.*, 2005). Le complexe 1,25-(OH)₂D-VDR-RXR-VDRE recrute des cofacteurs, qui peuvent être activateurs ou répresseurs de la transcription (Deeb *et al.*, 2007) (figure 1).

En 1994, 51 gènes régulés par la 1,25-(OH)₂D ont été décrits (Hannah & Norman, 1994). Sur ces 51 gènes, des éléments de réponse à la vitamine D ont été mis en évidence dans les régions promotrices des gènes codant pour la calbindine, l'ostéopontine, l'ostéocalcine, la 24-hydroxylase, l'intégrine $\alpha v \beta$ et RankL (Christakos *et al.*, 1996). Plus récemment, un travail, combinant étude *in silico* et analyse de *microarrays*, a montré que 913 gènes seraient régulés par la 1,25-(OH)₂D dans des cellules humaines (Wang *et al.*, 2005). Sur ces 913 gènes, 734 seraient activés et 179 réprimés. Parmi les gènes régulés, 590 contiennent une séquence VDRE dans la région promotrice. La grande quantité de gènes régulés par la vitamine D reflète son action pléiotropique dans l'organisme. Ces gènes sont impliqués, entre autres, dans l'homéostasie phosphocalcique, la régulation du cycle cellulaire, la modulation de la réponse immunitaire, l'équilibre de la production d'hormones.

La forme bioactive de la vitamine D [ou 1,25-(OH)₂D] est désormais connue pour être une molécule :

- *Neuro-immunomodulatrice.* Les lymphocytes T CD4⁺ (Th1, Th2 et Th17) sont les cibles privilégiées de la vitamine D. Il a été démontré que le cholécalciférol inhibe les cellules Th1 et la production de cytokines telles que IL-2, IFN- γ , and TNF- α (Lemire & Archer, 1991), *via* un mécanisme impliquant le VDR (Alroy *et al.*, 1995; Cippitelli & Santoni, 1998; Hakim & Bar-Shavit, 2003). Par ailleurs, on sait que la vitamine D (i) accroît la production d'IL-4 (Cantorna *et al.*, 1998a, 1998b) et (ii) inhibe la différenciation et la survie des cellules dendritiques, ce qui aboutit à une moindre activation des cellules T alloréactives (Griffin *et al.*, 2001; Penna & Adorini, 2001; Mathieu & Adorini, 2002; Mathieu *et al.*, 2002; Cantorna, 2006). Au cours des dernières années, la vitamine D a été fortement associée à la Sclérose en Plaques (SEP). Deux des résultats les plus intrigants sont : les effets « saison de naissance » et exposition au soleil durant l'enfance (Fernandes de Abreu *et al.*, 2009). Ils suggèrent qu'une déficience en vitamine D durant les périodes pré- et post-natale est un facteur de risque pour la SEP. Nous avons montré qu'une supplémentation
- post-natale en vitamine D induit des symptômes retardés et moins sévères, dans un modèle murin de la SEP (Fernandes de Abreu *et al.*, 2011). Nous avons également démontré que la vitamine D est une molécule myélinisante (Chabas *et al.*, 2013).
- *Neuroprotectrice et neuroréparatrice.* Dans le Système Nerveux Central (SNC), la vitamine D, dont le récepteur est présent aussi bien dans les neurones que dans les cellules gliales, possède un effet neuroprotecteur lié à (i) la régulation de l'homéostasie du calcium intracellulaire : inhibition des canaux calciques voltage-dépendants de type L et augmentation de la synthèse de protéines de liaison du calcium (parvalbumine) et (ii) la régulation des processus de détoxification : diminution de la formation de radicaux libres et de NO par inhibition de la production de la NO synthase, augmentation du taux de glutathion et de l'activité de la γ -glutamyl transpeptidase (Garcion *et al.*, 1996). Son action sur la régénérescence nerveuse est assurée par (i) la régulation de la synthèse par les cellules du SNC de neurotrophines [augmentation de la synthèse du NGF, de NT3 (Neveu *et al.*, 1994a, 1994b), de GDNF et diminution de la synthèse de NT4] ou du récepteur de basse affinité du NGF (p75NTR) (Cornet *et al.*, 1998) auquel se lient toutes les neurotrophines ; (ii) l'augmentation de la croissance neuritique (Brown *et al.*, 2003) et (iii) une expression accrue des protéines *microtubule-associated protein-2* (MAP2), *growth-associated protein-43* (GAP43) et synapsine-1 (Taniura *et al.*, 2006).
- *Anti-mitotique et pro-apoptotique.* Après hétérodimérisation avec le récepteur RXR, le VDR se lie à un VDRE, dans la région promotrice de nombreux gènes, qui va réguler de manière positive ou négative leur transcription. Parmi les gènes impliqués dans la prolifération cellulaire et inhibés par la vitamine D, on trouve le récepteur à l'EGF (Matsumoto *et al.*, 1990a, 1990b), c-myc (Matsumoto *et al.*, 1990b) et K16 (van de Kerkhof, 1996). Par ailleurs, le cholécalciférol agit à la fois en bloquant le cycle cellulaire au stade G0/G1 et en induisant l'apoptose (Nagpal *et al.*, 2005). Lors de nos études sur les animaux carencés en vitamine D durant la grossesse, nous avons observé dans le cerveau des nouveaux nés un excès de cellules en division et une réduction du nombre des cellules apoptotiques (Eyles *et al.*, 2003). Les données sur les propriétés anti-mitotiques et pro-apoptotiques de cette molécule, considérées comme suffisamment convaincantes, ont conduit plusieurs équipes à mettre en place des essais cliniques avec des patients souffrant du cancer de la prostate (Chen *et al.*, 2003; Trump *et al.*, 2004; Ali & Vaidya, 2007).

Activation de la Vitamine D

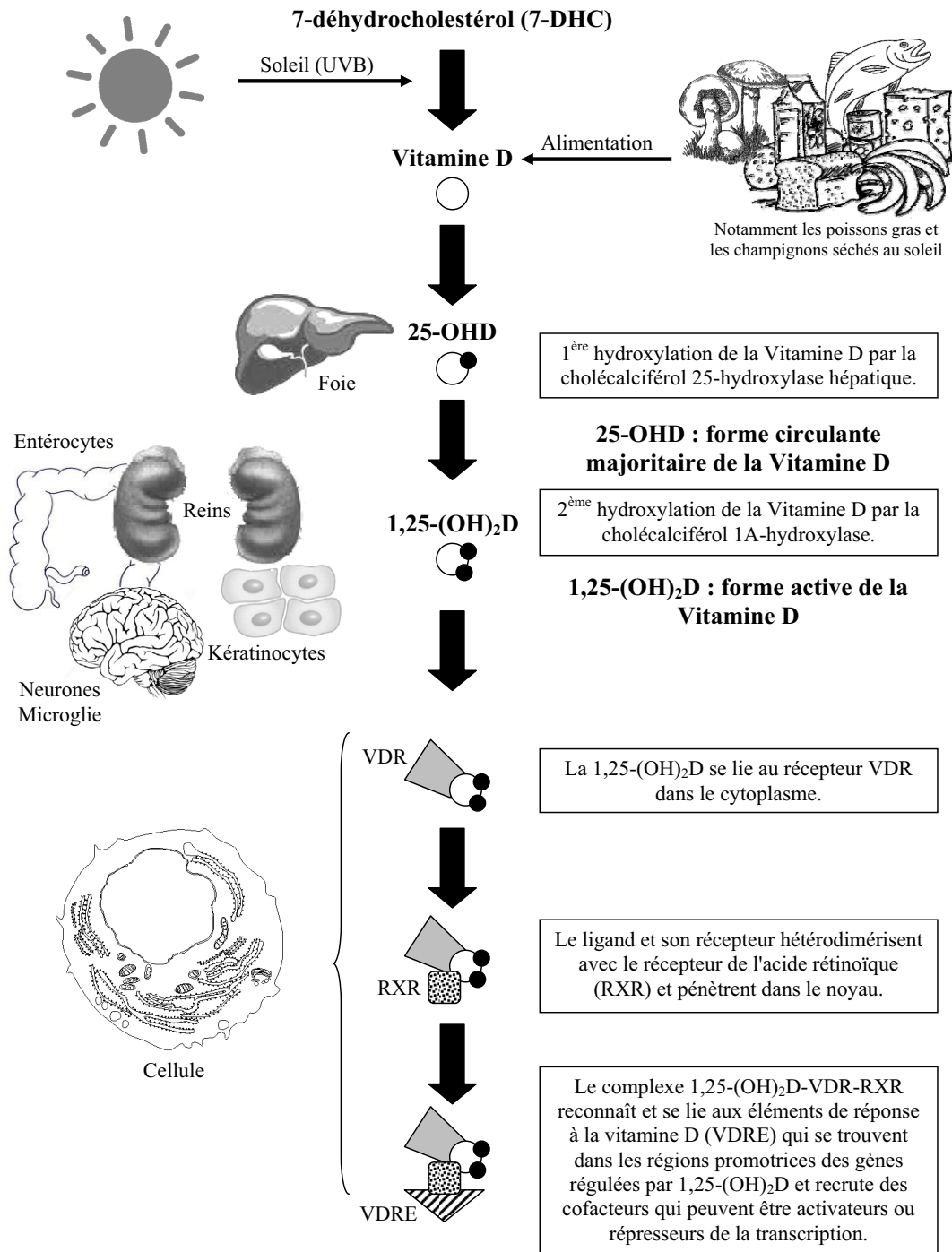


Figure 1.

Vitamine D et réparation du système nerveux périphérique

Dans un premier temps, nous avons utilisé un modèle de lésion du Système Nerveux Périphérique (SNP) pour apporter la « preuve de principe » de l'efficacité de la vitamine D en faveur de la repousse nerveuse. Chez le rat, dans un modèle de transection avec suture inversée du nerf péronier, nous avons montré que l'ergocalciférol (vitamine D₂), administrée à la dose 100 UI/kg/jour, (i) augmente le nombre d'axones néo-formés ainsi que leur diamètre, (ii) améliore la réponse des fibres afférentes métabosensibles après injection dans le muscle d'activateurs comme l'acide lactique ou le chlorure de potassium et (iii) induit une modification du phénotype du muscle tibial antérieur vers un phénotype de muscle à fibres lentes (Chabas *et al.*, 2008).

À l'aide de ce même modèle, nous avons ensuite mené une étude pharmacologique destinée à comparer l'efficacité des deux formes de vitamine D (ergocalciférol *vs.* cholécalciférol) lorsqu'elles sont administrées à la dose de 100 UI/kg/jour ou à celle de 500 UI/kg/jour. Nous avons observé que le cholécalciférol, lorsqu'il est administré à forte dose, induit une récupération locomotrice et électrophysiologique remarquable. Trois mois après l'opération, les animaux traités présentaient un comportement similaire à ceux des animaux non lésés. Par ailleurs, nous avons démontré que la vitamine D₃ accroît le nombre de neurones préservés ou néo-formés dans la partie supérieure de la lésion, le diamètre axonal dans la partie inférieure et la myélinisation sur l'ensemble du nerf. Enfin, grâce à des co-cultures de neurones et de cellules de Schwann, nous avons montré que la vitamine D induit l'expression de gènes impliqués dans l'axogénèse et la myélinisation (Chabas *et al.*, 2013).

Vitamine D et réparation de la moelle épinière

Après avoir confirmé le potentiel thérapeutique de la vitamine D dans un modèle animal de lésion du SNP, nous avons procédé à une étude basée sur l'administration de cette molécule chez des rats ayant subi un traumatisme médullaire. Après laminectomie, nous avons réalisé une compression de la moelle épinière au niveau thoracique (T10) pendant une minute. Le lendemain de l'opération, nous avons vérifié que les animaux ne pouvaient utiliser leur train arrière pour se déplacer (score sensori-locomoteur BBB = 0). Le score BBB, développé par les chercheurs Basso, Beattie et Bresnahan (BBB), compte 21 points et permet d'évaluer la récupération de la locomotion après un

traumatisme médullaire. Ensuite, nous avons administré de la vitamine D₃ à la dose de 50 UI/kg/jour ou de 200 UI/kg/jour. Trois mois après ce traitement, les animaux ont été anesthésiés et le réflexe H a été mesuré ainsi que la réponse ventilatoire de l'animal après stimulation du nerf péronier induisant une fatigue musculaire.

Le réflexe de Hoffmann (1918) est une condition expérimentale qui consiste à stimuler électriquement un nerf mixte et à recueillir les réponses musculaires évoquées. La stimulation électrique active les fibres motrices responsables d'une réponse précoce (réponse M ou onde M) et les fibres sensorielles Ia responsables d'une réponse tardive qui va se boucler par la moelle épinière (réponse H ou réflexe H). Les traumatismes médullaires s'accompagnent généralement d'une exacerbation des réflexes et, en particulier, d'une persistance du réflexe H qui témoigne d'une levée d'inhibition des voies descendantes supraspinales. Le rétablissement de l'inhibition du réflexe H est généralement considéré comme la preuve d'une régénérescence des fibres nerveuses en provenance du cortex et du tronc cérébral. Nous avons observé que les animaux traités avec la vitamine D à la dose de 200 UI/kg/jour répondaient de manière similaire aux animaux non lésés.

Après avoir mesuré les ondes M et H aux différentes fréquences de stimulation (0,3 ; 1 ; 5 et 10 Hz), nous avons stimulé de manière répétitive le muscle *Tibialis anterior* et enregistré l'activité ventilatoire (Decherchi *et al.*, 2007). Cette fatigue induite de manière électrique nous a permis de calculer la différence entre l'activité ventilatoire pré- et post-stimulation. Les animaux traités avec la vitamine D, à la dose de 200 UI/kg/jour, ont amélioré de manière significative leur capacité ventilatoire, par rapport au groupe véhicule. Nous avons ensuite quantifié la repousse axonale en comptant le nombre de fibres nerveuses marquées avec un anticorps anti-neurofilaments. Nous avons observé un nombre accru d'axones dans les parties centrale et distale de la lésion, chez les rats traités avec la vitamine D, à la dose de 200 UI/kg/jour (Bianco *et al.*, 2011).

Lors d'une seconde étude, nous avons opté pour un modèle d'hémisection au niveau cervical C2 et choisi, en accord avec nos résultats sur le nerf périphérique, la dose de 500 UI/kg/jour. Par ailleurs, nous avons voulu savoir si l'administration de la vitamine D devait se faire durant la phase aiguë ou la phase sub-aiguë. Un groupe d'animaux a bénéficié du traitement vitaminique dès le lendemain du traumatisme et un autre, une semaine après. Trois mois après le traumatisme, nous avons observé que le cholécalciférol accroît le nombre de fibres traversant le site de lésion et induit une amélioration de la locomotion et de la spasticité. Toutefois, ces résultats bénéfiques sont nettement plus

marqués si la vitamine D est administrée tout de suite après le traumatisme. Cela nous a conduit à décider que le cholécalférol serait administré dès le lendemain aux patients inclus dans l'essai clinique.

Conclusion

La vitamine D a longtemps été cantonnée à son rôle de régulateur de l'homéostasie phospho-calcique et de l'ossification. Toutefois, depuis quelques années, son action sur de nombreux autres organes est petit à petit mise en évidence et il est désormais communément admis que la vitamine D régule également le fonctionnement du système nerveux. Nous montrons ici qu'elle agit sur la repousse nerveuse et la myélinisation des neurones préservés ou néo-formés. Ce dernier résultat est très encourageant pour les personnes souffrant d'un traumatisme nerveux mais également pour les patients atteints de maladies démyélinisantes, notamment la sclérose en plaques.

Références

- Ali M.M., Vaidya V., Vitamin D and cancer. *J Cancer Res Ther*, 2007, 3, 225–230.
- Alroy I., Towers T.L., Freedman L.P., 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, 5789–5799.
- Bianco J., Gueye Y., Marqueste T., Alluin O., Risso J.J., Garcia S., Lavault M.N., Khrestchatsky M., Féron F., Decherchi P., Vitamin D(3) improves respiratory adjustment to fatigue and H-reflex responses in paraplegic adult rats. *Neuroscience*, 2011, 188, 182–192.
- Brown J., Bianco J.L., McGrath J.J., Eyles D.W., 1,25-dihydroxyvitamin D₃ induces nerve growth factor, promotes neurite outgrowth and inhibits mitosis in embryonic rat hippocampal neurons. *Neurosci Lett*, 2003, 343, 139–143.
- Cantorna M.T., Vitamin D and its role in immunology: multiple sclerosis, and inflammatory bowel disease. *Prog Biophys Mol Biol*, 2006, 92, 60–64.
- Cantorna M.T., Hayes C.E., DeLuca H.F., 1,25-Dihydroxycholecalciferol inhibits the progression of arthritis in murine models of human arthritis. *J Nutr*, 1998a, 128, 68–72.
- 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*, 1998b, 160, 5314–5319.
- Chabas J.F., Alluin O., Rao G., Garcia S., Lavault M.N., Risso J.J., Legré R., Magalon G., Khrestchatsky M., Marqueste T., Decherchi P., Féron F., Vitamin D₂ potentiates axon regeneration. *J Neurotrauma*, 2008, 25, 1247–1256.
- Chabas J.F., Stephan D., Marqueste T., Garcia S., Lavault M.N., Nguyen C., Legré R., Khrestchatsky M., Decherchi P., Féron F., Cholecalciferol (vitamin D(3)) improves myelination and recovery after nerve injury. *PLoS One*, 2013, 8, e65034.
- Chen T.C., Wang L., Whitlatch L.W., Flanagan J.N., Holick M.F., Prostatic 25-hydroxyvitamin D-1alpha-hydroxylase and its implication in prostate cancer. *J Cell Biochem*, 2003, 88, 315–322.
- Christakos S., Raval-Pandya M., Wernyj R.P., Yang W., Genomic mechanisms involved in the pleiotropic actions of 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *Biochem J*, 1996, 316 (Pt 2), 361–371.
- Cippitelli M., Santoni A., Vitamin D₃: a transcriptional modulator of the interferon-gamma gene. *Eur J Immunol*, 1998, 28, 3017–3030.
- Cornet A., Baudet C., Neveu I., Baron-Van Evercooren A., Brachet P., Naveilhan P., 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ regulates the expression of VDR and NGF gene in Schwann cells *in vitro*. *J Neurosci Res*, 1998, 53, 742–746.
- Decherchi P., Dousset E., Jammes Y., Respiratory and cardiovascular responses evoked by tibialis anterior muscle afferent fibers in rats. *Exp Brain Res*, 2007, 183, 299–312.
- Deeb K.K., Trump D.L., Johnson C.S., Vitamin D signalling pathways in cancer: potential for anticancer therapeutics. *Nat Rev Cancer*, 2007, 7, 684–700.
- Eyles D., Brown J., Mackay-Sim A., McGrath J., Féron F., Vitamin D₃ and brain development. *Neuroscience*, 2003, 118, 641–653.
- 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.
- Fernandes de Abreu D.A., Eyles D., Féron F., Vitamin D, a neuro-immunomodulator: implications for brain and autoimmune diseases. *Psychoneuroendocrinology*, 2009, 34S: 265–277.
- Fernandes de Abreu D.A., Landel V., Féron F., Seasonal, gestational and postnatal influences on multiple sclerosis: The beneficial role of a vitamin D supplementation during early life. *J Neurol Sci*, 2011, 311, 64–68.
- Fu G.K., Lin D., Zhang M.Y., Bikle D.D., Shackleton C.H., Miller W.L., Portale A.A., Cloning of human 25-hydroxyvitamin D-1 alpha-hydroxylase and mutations causing vitamin D-dependent rickets type 1. *Mol Endocrinol*, 1997, 11, 1961–1970.
- Garcion E., Thanh X.D., Bled F., Teissier E., Dehouck M.P., Rigault F., Brachet P., Girault A., Torpier G., Darcy F., 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ regulates gamma 1 transpeptidase activity in rat brain. *Neurosci Lett*, 1996, 216, 183–186.
- Griffin M.D., Lutz W., Phan V.A., Bachman L.A., McKean D.J., Kumar R., Dendritic cell modulation by 1alpha,25 dihydroxyvitamin D₃ and its analogs: a vitamin D receptor-dependent pathway that promotes a persistent state of immaturity *in vitro* and *in vivo*. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98, 6800–6805.

- Hakim I., Bar-Shavit Z., Modulation of TNF- α expression in bone marrow macrophages: involvement of vitamin D response element. *J Cell Biochem*, 2003, 88, 986–998.
- Hannah S.S., Norman A.W., 1 α ,25(OH) $_2$ vitamin D $_3$ -regulated expression of the eukaryotic genome. *Nutr Rev*, 1994, 52, 376–382.
- Lemire J.M., Archer D.C., 1,25-dihydroxyvitamin D $_3$ prevents the *in vivo* induction of murine experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Clin Invest*, 1991, 87, 1103–1107.
- Mathieu C., Adorini L., The coming of age of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) analogs as immunomodulatory agents. *Trends Mol Med*, 2002, 8, 174–179.
- Mathieu C., Decallonne B., van Etten E., [1,25-dihydroxyvitamin D $_3$: the endocrine system meets the immune system]. *Verh K Acad Geneesk Belg*, 2002, 64, 71–80; discussion 80–72.
- Matsumoto K., Hashimoto K., Kiyoki M., Yamamoto M., Yoshikawa K., Effect of 1,24R-dihydroxyvitamin D $_3$ on the growth of human keratinocytes. *J Dermatol*, 1990a, 17, 97–103.
- Matsumoto K., Hashimoto K., Nishida Y., Hashiro M., Yoshikawa K., Growth-inhibitory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D $_3$ on normal human keratinocytes cultured in serum-free medium. *Biochem Biophys Res Commun*, 1990b, 166, 916–923.
- Nagpal S., Na S., Rathnachalam R., Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocr Rev*, 2005, 26, 662–687.
- Neveu I., Naveilhan P., Baudet C., Brachet P., Metsis M., 1,25-dihydroxyvitamin D $_3$ regulates NT-3, NT-4 but not BDNF mRNA in astrocytes. *Neuroreport*, 1994a, 6, 124–126.
- Neveu I., Naveilhan P., Jehan F., Baudet C., Wion D., De Luca H.F., Brachet P., 1,25-dihydroxyvitamin D $_3$ regulates the synthesis of nerve growth factor in primary cultures of glial cells. *Brain Res Mol Brain Res*, 1994b, 24, 70–76.
- Omdahl J.L., Morris H.A., May B.K., Hydroxylase enzymes of the vitamin D pathway: expression, function, and regulation. *Annu Rev Nutr*, 2002, 22, 139–166.
- Penna G., Adorini L., Inhibition of costimulatory pathways for T-cell activation by 1,25-dihydroxyvitamin D(3). *Transplant Proc*, 2001, 33, 2083–2084.
- Taniura H., Ito M., Sanada N., Kuramoto N., Ohno Y., Nakamichi N., Yoneda Y., Chronic vitamin D $_3$ treatment protects against neurotoxicity by glutamate in association with upregulation of vitamin D receptor mRNA expression in cultured rat cortical neurons. *J Neurosci Res*, 2006, 83, 1179–1189.
- Trump D.L., Hershberger P.A., Bernardi R.J., Ahmed S., Muindi J., Fakhri M., Yu W.D., Johnson C.S., Antitumor activity of calcitriol: pre-clinical and clinical studies. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2004, 89–90, 519–526.
- van de Kerkhof P.C., Reduction of epidermal abnormalities and inflammatory changes in psoriatic plaques during treatment with vitamin D $_3$ analogs. *J Investig Dermatol Symp Proc*, 1996, 1, 78–81.
- Wang T.T., Tavera-Mendoza L.E., Laperrière D., Libby E., MacLeod N.B., Nagai Y., Bourdeau V., Konstorium A., Lallemand B., Zhang R., Mader S., White J.H., Large-scale *in silico* and microarray-based identification of direct 1,25-dihydroxyvitamin D $_3$ target genes. *Mol Endocrinol*, 2005, 19, 2685–2695.
- Zehnder D., Bland R., Williams M.C., McNinch R.W., Howie A.J., Stewart P.M., Hewison M., Extrarenal expression of 25-hydroxyvitamin D(3)-1 α -hydroxylase. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86, 888–894.