

COLECALCIFEROLO: UNA SINTESI PERFETTA

Davide Gatti

Dipartimento di Medicina, Università di Verona

VITAMIN D
UpDates

L'attivazione della vitamina D si realizza tramite meccanismi complessi compresi all'interno della fisiologica regolazione del metabolismo minerale. In questa review ho voluto concentrarmi sui sistemi metabolici che portano alla sintesi della vitamina D. L'evoluzione ha reso essenziale soddisfare le esigenze di organismi sempre più complessi e per di più residenti in ambienti a sempre minor disponibilità di calcio. Non è ancora tutto completamente chiaro ma il disegno che appare, al di là della sua complessità, ci aiuta a comprendere il ruolo chiave che la natura ha da sempre riconosciuto a questa particolare vitamina.

VITAMINA D: UNA O TANTE?

I secosteroidi sono una sottoclasse degli steroidi tetraciclici in cui uno degli anelli è stato tuttavia "aperto" ("secato", da cui il nome secosteroidi). Il prototipo di questi composti è il colecalciferolo (o vitamina D₃) ma, in realtà, diversi secosteroidi presentano analogie strutturali così marcate da essere accomunati nel nome di vitamina D (Fig. 1).

In natura le forme principali di vitamina D sono essenzialmente due: l'ergocalciferolo (vitamina D₂) e il colecalciferolo (vitamina D₃). La vitamina D₂ si trova nelle piante e deriva dall'irradiazione con raggi ultravioletti UVB (290-315 nm) dell'ergosterolo o provitamina D₂ (Fig. 1A) ¹.

La vitamina D₃ è invece di origine animale e si produce a livello cutaneo grazie all'azione dello stesso tipo di irradiazione UVB sul 7-deidro-colesterolo o provitamina D₃ presente sull'epidermide (Fig. 1A) ¹.

Se queste due sono le principali forme di vitamina D, non sono però le sole. Altri steroidi tetraciclici, sempre grazie all'azione degli UVB, vengono convertiti in secosteroidi strutturalmente simili al colecalciferolo (Fig. 1B). Le più note sono la vitamina D₄ e D₅ ². Delle altre si sa ancora poco o niente eccetto che sono biologicamente molto meno attive ^{2,3}. La vitamina D₄ è strutturalmente simile alla D₃. Si può trovare, mediante tecniche complesse di

cromatografia, in diversi funghi (specie nelle lamelle, dopo esposizione alla luce solare) ma anche in molluschi marini e lieviti, dove i normali dosaggi non riescono a distinguerla dalla D₃ ^{2,5}. Nei topi colecalciferolo ha una capacità molto inferiore (circa la metà) nel correggere il rachitismo ⁴, ma i suoi metaboliti attivi hanno dimostrato a livello cellulare (*in vitro*) effetti anti-proliferativi e differenziativi simili a quelli prodotti dal calcitriolo [1-25(OH)₂ vit. D₃] ³. Dati interessanti sono disponibili anche per la vitamina D₅. Anch'essa ha origine vegetale ed è stata identificata (sempre mediante indagini cromatografiche) in alcune piante, dove tuttavia il suo ruolo fisiologico rimane del tutto sconosciuto ⁶. L'interesse della ricerca sulla vitamina D₅ è legato alla capacità anti-neoplastica del suo metabolita idrossilato in posizione 1 alfa (1 alfa-OH vit. D₅) ⁷. Studi *in vivo* e *in vitro* hanno documentato il suo effetto di inibizione della carcinogenesi mammaria nei topi a fronte di un quadro di tossicità del tutto trascurabile. Indipendentemente dal dosaggio utilizzato, nei topi non è emerso infatti il tipico effetto tossico dell'ipercalcemia che accompagna invece l'uso del calcitriolo alle dosi necessarie per avere l'effetto protettivo sulla carcinogenesi ⁷. Al di là di questi interessanti dati sulla vita cellulare (proliferazione e differenziazione), le vitamine D₄ e D₅ presentano quindi un'attività ormonale modesta (vitamina D₄) o del tutto assente (vitamina D₅) di tipo calciotropico e pertanto non possono essere considerate alla stregua della vitamina D₂ e soprattutto della vitamina D₃ ^{3,4}.

Come sappiamo, normalmente, il colecalciferolo deriva dalla trasformazione del 7-deidro-colesterolo presente nell'epidermide. Questo precursore, tuttavia, può fisiologicamente seguire vie metaboliche diverse da quella classica (Fig. 1C). Sotto l'azione di enzimi della superfamiglia del citocromo P450 può subire varie trasformazioni fino a dare origine alla famiglia dei delta 7 steroidi. Questi ultimi, ancora una volta sotto l'azione degli UVB, possono trasformarsi in secosteroidi differenti

Corrispondenza

DAVIDE GATTI

davide.gatti@univr.it

VITAMIN D - UpDates

2019;2(3):84-87

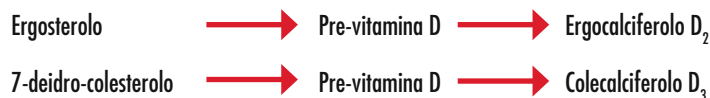
<https://doi.org/10.30455/2611-2876-2019-05>

© Copyright by Pacini Editore srl



OPEN ACCESS

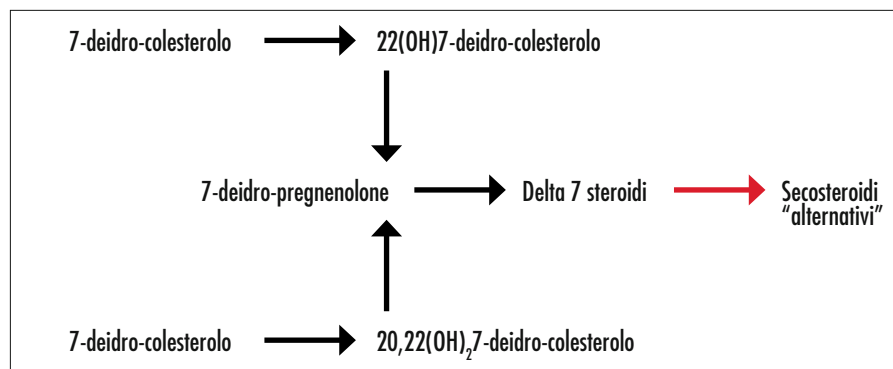
A.

PRINCIPALE VIA SINTETICA VITAMINA D
IN NATURA

B.

ATTIVAZIONE COMPOSTI
AD AZIONE/FUNZIONE VITAMINICA D

C.

VIE METABOLICHE ALTERNATIVE
DEL 7-DEIDRO-COLESTEROLO

→ = irradiazione UVB

FIGURA 1.

Riassunto schematico dei processi che conducono alla sintesi dei diversi secosteroidi.

e alternativi al coledcalciferolo (Fig. 1C). Anche questi composti, in maniera simile alle vitamine D₄ e D₅, possono dare origine a metaboliti biologicamente attivi a livello cellulare (ad es. inibizione della proliferazione delle cellule del melanoma in maniera simile al calcitriolo)⁸, ma sono completamente privi di qualsiasi effetto endocrino e sul metabolismo osseo⁵.

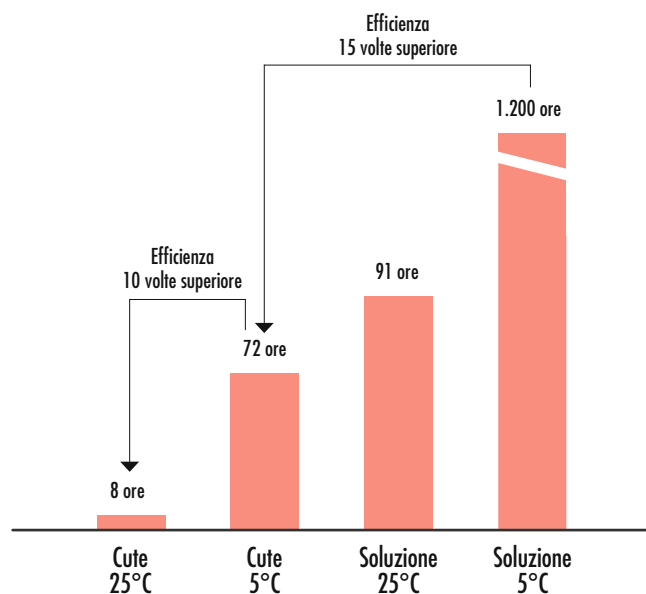
In sintesi l'ergocalciferolo e soprattutto il coledcalciferolo rappresentano nell'uomo l'unico substrato efficace per diventare, insieme e grazie al PTH, protagonisti della regolazione del calcio e del fosforo. Tutti gli altri composti, pur avendo spesso grandi analogie molecolari e talora anche simile attività autocrina, non assomigliano per nulla dal punto di vista funzionale e biologico alla vitamina D, come la consideriamo normalmente centro del metabolismo scheletrico.

L'IMPORTANZA DELLA LUCE DEL SOLE E DEL CALORE

Come si evince chiaramente dalla Figura 1, un ruolo chiave per la sintesi della vitami-

na D è quello svolto dall'irradiazione solare. Ma perché? La spiegazione è semplice. Solo l'energia dei fotoni dello spettro UV è in grado di causare l'apertura dell'anello B del 7-deidro-colesterolo che è indispensabile perché possa formarsi il prototipo dei secosteroidi e cioè il coledcalciferolo⁵. La stessa cosa vale ovviamente anche per l'ergosterolo che viene trasformato in ergocalciferolo. L'azione degli UVB, tuttavia, risulta essere particolarmente efficiente (in termini sia quantitativi che di velocità della trasformazione) quando il precursore su cui va ad agire si trova all'interno di una membrana biologica. Nell'esperimento riportato in Figura 2 sono state irradiate con UVB sia molecole di 7-deidro-colesterolo inserite in una membrana cellulare (pelle di lucertola, cute umana) che molecole in soluzione biologica. La rapidità ed entità del processo di trasformazione sono risultate molto maggiori quando i precursori erano strutturati all'interno di una membrana cellulare⁹. Questo spiega perché questa reazione si verifica anche in materiali biologici decisamente

poco vitali, quali le feci animali o il fieno⁵. L'esperimento proposto nella Figura 2 mette in evidenza anche il ruolo cruciale giocato dalla temperatura. Infatti a parità di struttura (precursore in membrana o in soluzione) la trasformazione risulta molto più efficiente a temperatura maggiore (25°C). Fisiologicamente il 7-deidro-colesterolo posto a livello della membrana cellulare sotto l'azione degli UVB si trasforma in pre-vitamina D₃ (Fig. 1). L'ultimo passaggio della sintesi cutanea della vitamina D prevede la conversione della pre-vitamina D a vitamina D per mezzo di un processo di isomerizzazione temperatura-dipendente. La pre-vitamina D non solo è una molecola instabile che deve essere "orientata" nella sua trasformazione verso la vitamina D, ma è soprattutto un composto biologicamente inattivo per cui questa trasformazione diventa assolutamente cruciale. Nel corso dell'evoluzione della specie la natura ha selezionato meccanismi via via sempre più efficienti. All'inizio i precursori erano distribuiti in soluzione all'interno del citoplasma cellulare con un'efficienza di tra-

**FIGURA 2.**

Tempo di irradiazione UVB necessario per la trasformazione del 50% del 7-deidro-colesterolo in colecalciferolo (vitamina D₃). Confronto dell'efficienza trasformativa in condizioni diverse: 1) precursore in soluzione biologica o inserito in una membrana cellulare (ad es. cute); 2) bassa e alta temperatura. L'efficienza massima si ottiene quando il precursore è strutturato in una membrana (ad es. cute) ad alta temperatura: condizione che si realizza negli animali a sangue caldo (da Holick et al., 1995, mod.)⁹.

	Evoluzione		
	VERTEBRATI MARINI	VERTEBRATI ANFIBI	VERTEBRATI TERRESTRI
AMBIENTE	Oceani	Coste	Terraferma
DISPONIBILITÀ CALCIO	Elevata	Intermedia	Bassa
STRUTTURAZIONE PRECURSORI VITAMINA D	Soluzione	Membrana	Membrana
TEMPERATURA CORPOREA	Fredda	Fredda	Calda
ISOMERIZZAZIONE PRE-VITAMINA D	Ridotta	Elevata	Molto elevata

FIGURA 3.

Ipotetica spiegazione evolutiva del miglioramento dei meccanismi di sintesi della vitamina D. Negli animali marini la grande disponibilità di calcio dell'ambiente rendeva inutile migliorarne i processi di assorbimento. Col progressivo passaggio agli strati più superficiali del mare e soprattutto alla terra ferma (dove il calcio è molto meno disponibile) questi meccanismi sono stati via via affinati. Prima si è passati a strutturare i precursori della vitamina D all'interno delle membrane (pelle) in modo da poter sfruttare la potenza energetica del sole. Poi con l'evoluzione degli animali a sangue caldo grazie alla maggiore temperatura è stato possibile ottimizzare il processo finale di isomerizzazione della pre-vitamina D in vitamina D.

sformazione molto ridotta. Poi il rendimento dell'isomerizzazione è stato incrementato (di oltre 15 volte) dalla strutturazione dei precursori all'interno di una membrana e infine reso ulteriormente proficuo e accelerato (di altre 10 volte) dall'alta temperatura ($\geq 25^{\circ}\text{C}$)⁹. Questa progressiva ottimizzazione dei processi sintetici della vitamina D legata all'azione della luce e della temperatura trova una possibile spiegazione nella storia dell'evoluzione dei vertebrati (Fig. 3)⁵. Negli oceani fertili erano presenti grandi quantità di calcio, più che sufficienti per soddisfare il fabbisogno dei primi vertebrati marini. Durante l'evoluzione tuttavia gli animali hanno iniziato a spostarsi verso gli strati marini più superficiali per poi avventurarsi sulla terra, un ambiente assolutamente carente di calcio. Diventò pertanto essenziale migliorare i meccanismi di assorbimento intestinale del calcio. Per prima cosa è stata sfruttata l'energia del sole grazie alla strutturazione dei precursori a livello cutaneo (animali a sangue freddo) con un evidente miglioramento dell'efficienza sintetica. Poi questa è stata ulteriormente migliorata negli animali a sangue caldo grazie all'azione catalizzatrice della temperatura (Fig. 3).

FATTORI ENDOGENI CHE CONDIZIONANO LA SINTESI DI VITAMINA D

La melanina è un ottimo filtro solare in grado di bloccare la radiazione ultravioletta e quindi anche i raggi UVB necessari per la sintesi della vitamina D cutanea. Questo spiega pertanto perché le popolazioni di colore presentano una sintesi di vitamina D meno efficiente¹⁰.

Anche l'età è un fattore critico. La concentrazione di 7-deidro-colesterolo nella pelle purtroppo si riduce progressivamente con l'invecchiamento¹¹. Per questo motivo a fronte della stessa esposizione solare nel soggetto anziano la risposta in termini di sintesi cutanea di vitamina D è decisamente deficitaria (meno di 1/4 di quella attesa in un giovane esposto in maniera analoga)¹⁰. Per questo motivo negli anziani la supplementazione rappresenta spesso l'unico sistema per soddisfare il fabbisogno di vitamina D dell'organismo.

PROTEZIONE DAGLI EFFETTI DI UN'ECESSIVA ESPOSIZIONE SOLARE

L'irradiazione solare è fondamentale per la trasformazione del 7-deidro-colesterolo in

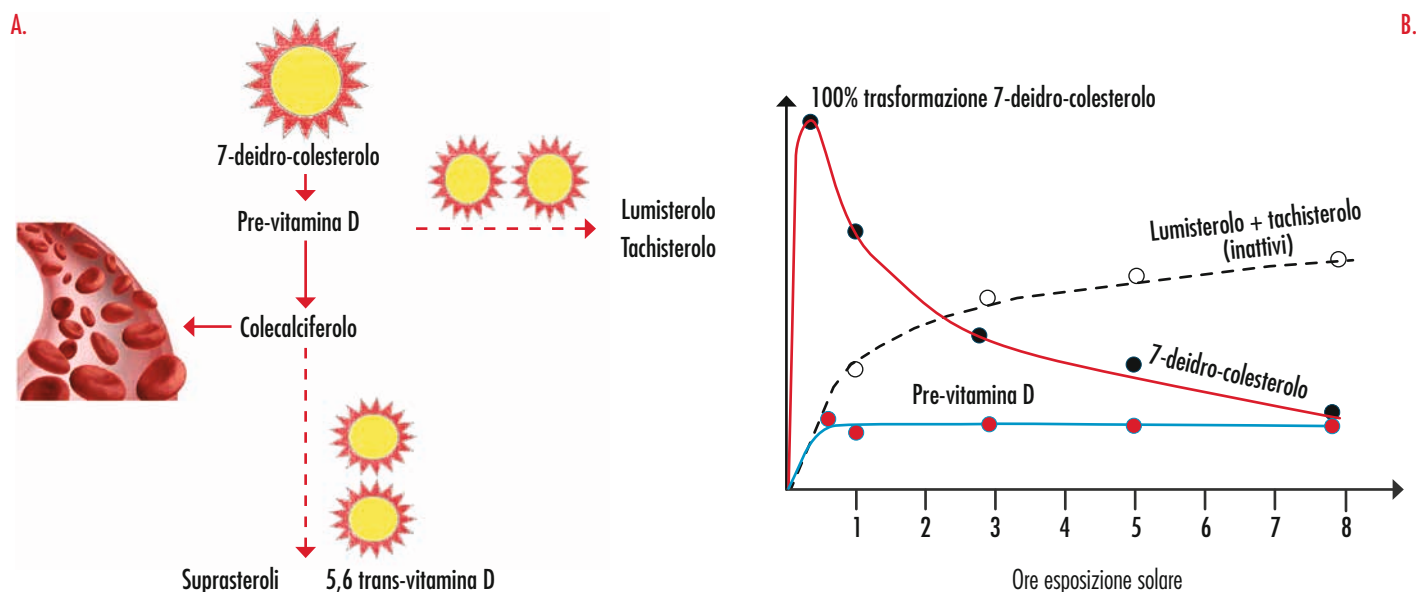


FIGURA 4.

Meccanismi di protezione dal rischio di eccessiva sintesi di vitamina D in caso di prolungata esposizione solare. A) Il sole attiva la normale via sintetica della vitamina D (freccie continue). In caso di prolungata esposizione solare (doppi soli) si attivano via alternative (freccie tratteggiate). Se esposta ai raggi UVB, la pre-vitamina D si trasforma in composti inattivi (lumisterolo e tachisterolo). Il colecalciferolo, se non è rapidamente rimosso dall'epidermide andando in circolo, viene trasformato sotto l'azione dei raggi UVB in composti terminali inattivi (suprasteroli e 5,6 trans-vitamina D). B) L'esposizione solare produce una rapida (entro 30 minuti) e completa trasformazione del 7-deidro-colesterolo a cui segue un rapido incremento della pre-vitamina D. Se l'esposizione si prolunga non si avrà un ulteriore aumento della pre-vitamina D ma solo della produzione di metaboliti diversi e inattivi (lumisterolo e tachisterolo) (da Holick, 1995, mod.)¹⁰.

pre-vitamina D. Ma cosa succede a fronte di una prolungata esposizione solare? In realtà anche la pre-vitamina D subisce gli effetti della radiazione UVB e in questi casi (esposizione prolungata) essa va incontro a un'ulteriore fotolisi con formazione di composti inattivi, quali il lumisterolo e il tachisterolo (Fig. 4A, B). Va detto che anche il colecalciferolo, una volta sintetizzato sulla cute, deve essere rapidamente captato dal circolo e rimosso. In caso contrario, se sottoposto a nuova esposizione solare, andrà incontro anch'esso a un'ulteriore fotolisi con produzione di composti finali inattivi (Fig. 4A)¹⁰.

CONCLUSIONI

Il processo che porta alla sintesi della vitamina D appare particolarmente complesso, come lo è, del resto, anche tutto il suo rimanente metabolismo. Molti sono i composti che hanno profonde analogie strutturali con il colecalciferolo ma nessuno (a parte l'ergocalciferolo delle piante) ha un'attività biologica tale da poter essere considerato vitamina D. Questa vitamina rappresenta senza dubbio un sistema straordinario per rispondere alle necessità di un migliore assorbimento intestinale di calcio, diventato indispensabile quando, nel corso dell'evol-

uzione, i vertebrati si sono spostati progressivamente dai mari (dove la disponibilità del calcio era più che sufficiente) alla terra. Per questo il nostro organismo ha realizzato una macchina sintetica perfetta il cui obiettivo è quello di produrre, secondo le esigenze, l'unico vero composto efficace: il colecalciferolo. Purtroppo non sempre la sintesi copre il fabbisogno individuale, specie nei soggetti anziani e fragili, nei quali diventa pertanto indispensabile la supplementazione.

Bibliografia

- Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc* 2006;81:353-73.
- Phillips KM, Horst RL, Koszewski NJ, et al. Vitamin D₄ in mushrooms. *PLoS One* 2012;7:e40702.
- Tsugawa N, Nakagawa K, Kawamoto Y, et al. Biological activity profiles of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₂, D₃, D₄, D₇, and 24-epi-1 α ,25-dihydroxyvitamin D₂. *Biol Pharm Bull* 1999;22:371-7.
- Keegan RJ, Lu Z, Bogusz JM, et al. Photobiology of vitamin D in mushrooms and its bioavailability in humans. *Dermatoendocrinol* 2013;5:165-76.

- Göring H. Vitamin D in nature: a product of synthesis and/or degradation of cell membrane components. *Biochemistry (Mosc)* 2018;83:1350-7.
- Silvestro D, Villette C, Delecolle J, et al. Vitamin D₅ in *Arabidopsis thaliana*. *Sci Rep* 2018;8:16348.
- Mehta RG. Stage-specific inhibition of mammary carcinogenesis by 1 α -hydroxyvitamin D₅. *Eur J Cancer* 2004;40:2331-7.
- Zmijewski, MA, Li W, Chen J, et al. Synthesis and photochemical transformation of 3 β ,21-dihydroxypregna-5,7dien-20-one to novel secosteroids that show anti-melanoma activity. *Steroids* 2011;76:193-203.
- Holick MF, Tian XQ, Allen M. Evolutionary importance for the membrane enhancement of the production of vitamin D₃ in the skin of poikilothermic animals. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:3124-6.
- Holick MF. Environmental factors that influence the cutaneous production of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 1995;61:638S-645S.
- MacLaughlin J, Holick MF. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D₃. *J Clin Invest* 1985;76:1536-8.