

Ruolo immunomodulante della vitamina D nella malattia celiaca

VITAMIN D

UpDates

2020;3(4):122-127

<https://doi.org/10.30455/2611-2876-2020-6>

Rachele Ciccocioppo, Luca Frulloni

Unità di Gastroenterologia, Dipartimento di Medicina;
A.O.U.I. Policlinico G.B. Rossi & Università di Verona

Abstract

Del tutto recentemente stanno emergendo gli effetti extra-scheletrici della vitamina D soprattutto nel mantenimento dell'omeostasi immunologica e della barriera intestinale. Di conseguenza, appare plausibile l'ipotesi di un suo coinvolgimento nella patogenesi di molte condizioni immuno-mediate, tra cui la malattia celiaca. Questa è una malattia infiammatoria cronica che ha l'intestino tenue come organo bersaglio ed è scatenata dall'ingestione del glutine contenuto in alcuni cereali da parte di soggetti geneticamente predisposti. La malattia celiaca è la più frequente malattia non trasmissibile nel mondo in quanto si stima che la sua prevalenza oscilli tra 0,5-1%. Pur tuttavia, nonostante l'elevata se non assoluta attendibilità dei test diagnostici, la sua reale prevalenza è di gran lunga inferiore, circa 1‰, in quanto la poliedricità del quadro clinico e, soprattutto, la paucisintomaticità della gran parte dei casi, unitamente alla scarsa conoscenza di tale condizione, contribuiscono al fenomeno cosiddetto dell'"iceberg", in cui i casi diagnosticati rappresentano solo la punta del totale. Comunque, fino a oggi, la valutazione del tasso sierico di vitamina D è fortemente consigliata sia nelle forme pediatriche, sia in quelle dell'adulto di malattia celiaca, in quanto l'enteropatia di per sé, e l'eventuale contaminazione batterica del tenue che ne consegue, possono condurre a un malassorbimento di vitamina D, con ovvie ripercussioni a livello osseo. Da pochissimi anni, stanno crescendo le dimostrazioni di un suo ruolo immuno-modulante che si espleterebbe su tutte le popolazioni cellulari coinvolte nella risposta immunitaria. Inoltre, tale vitamina appare svolgere un'azione sia protettiva nei confronti della barriera intestinale, sia di regolazione dell'enterocinesi. Una sua carenza, pertanto, parrebbe rappresentare uno di quei fattori ambientali che, unitamente al glutine e alla suscettibilità genetica, sono necessari per l'innescamento e il mantenimento delle lesioni intestinali in questa condizione patologica.

INTRODUZIONE

Del tutto recentemente si sta facendo strada l'affascinante idea di un ruolo della vitamina D diverso e non meno importante di quello svolto nel metabolismo osseo e legato alla regolazione della risposta immunitaria e della barriera intestinale¹. Sta emergendo, infatti, il legame tra patrimonio di vitamina D e malattie immuno-mediate, quali la sclerosi multipla, il diabete tipo 1, l'artrite reumatoide, e il lupus eritematoso sistemico^{2,3}, per citarne alcune. Queste rappresentano la vera emergenza sanitaria dei Paesi Occidentali e di quelli in via di sviluppo in quanto la loro prevalenza è in continuo aumento ed è responsabile di elevati costi diretti, ma anche indiretti legati alla ridu-

zione della qualità di vita e all'invalidità di una porzione rilevante della popolazione, soprattutto in età produttiva⁴. Tra queste, le malattie infiammatorie croniche intestinali sono scatenate dalla complessa interazione tra fattori genetici, immunologici e ambientali che rende anche ragione della loro variabilità clinica⁵. La malattia celiaca (MC) è la più frequente enteropatia nel mondo, in quanto la sua prevalenza si aggira intorno a 0,5-1%⁶, anche se una larga proporzione di casi rimane non diagnosticata⁷. Anche la sua incidenza sta criticamente aumentando non solo per una migliore capacità diagnostica, ma anche per la pressione data da fattori ambientali⁸. Il legame tra MC e vitamina D è a doppio senso in quanto, se da una

Corrispondenza

Rachele Ciccocioppo

rachele.ciccocioppo@univr.it

Conflitto di interessi

Rachele Ciccocioppo e Luca Frulloni dichiarano nessun conflitto di interesse.

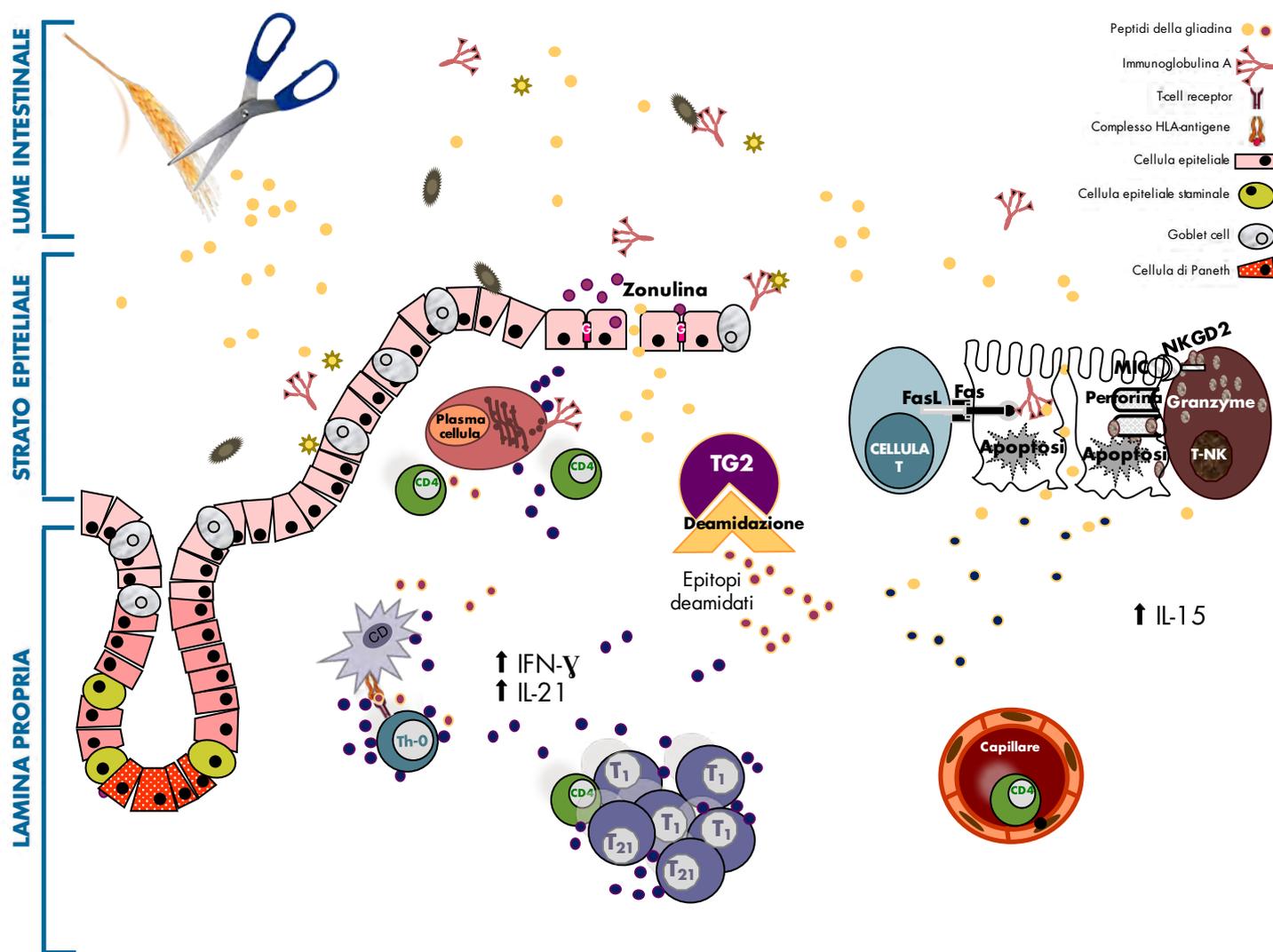
How to cite this article: Ciccocioppo R, Frulloni L. Ruolo immunomodulante della vitamina D nella malattia celiaca. *Vitamin D – Updates* 2020;3(4):122-127. <https://doi.org/10.30455/2611-2876-2020-6>

© Copyright by Pacini Editore srl



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>



CD: cellula dendritica; Th-0: T helper-0; IFN: interferone; IL: interleuchina; TG2: transglutaminasi tissutale di tipo 2; G: complesso giunzionale inter-enterocitario; NK: natural killer; FasL: ligando del recettore Fas; Fas: recettore di morte; NKG2D: natural killer group 2-member D; MIC: Major histocompatibility complex (MHC) class I-related chain molecules; T₂₁: T helper-21; T₁: T helper-1; T-NK: linfocita T-natural killer.

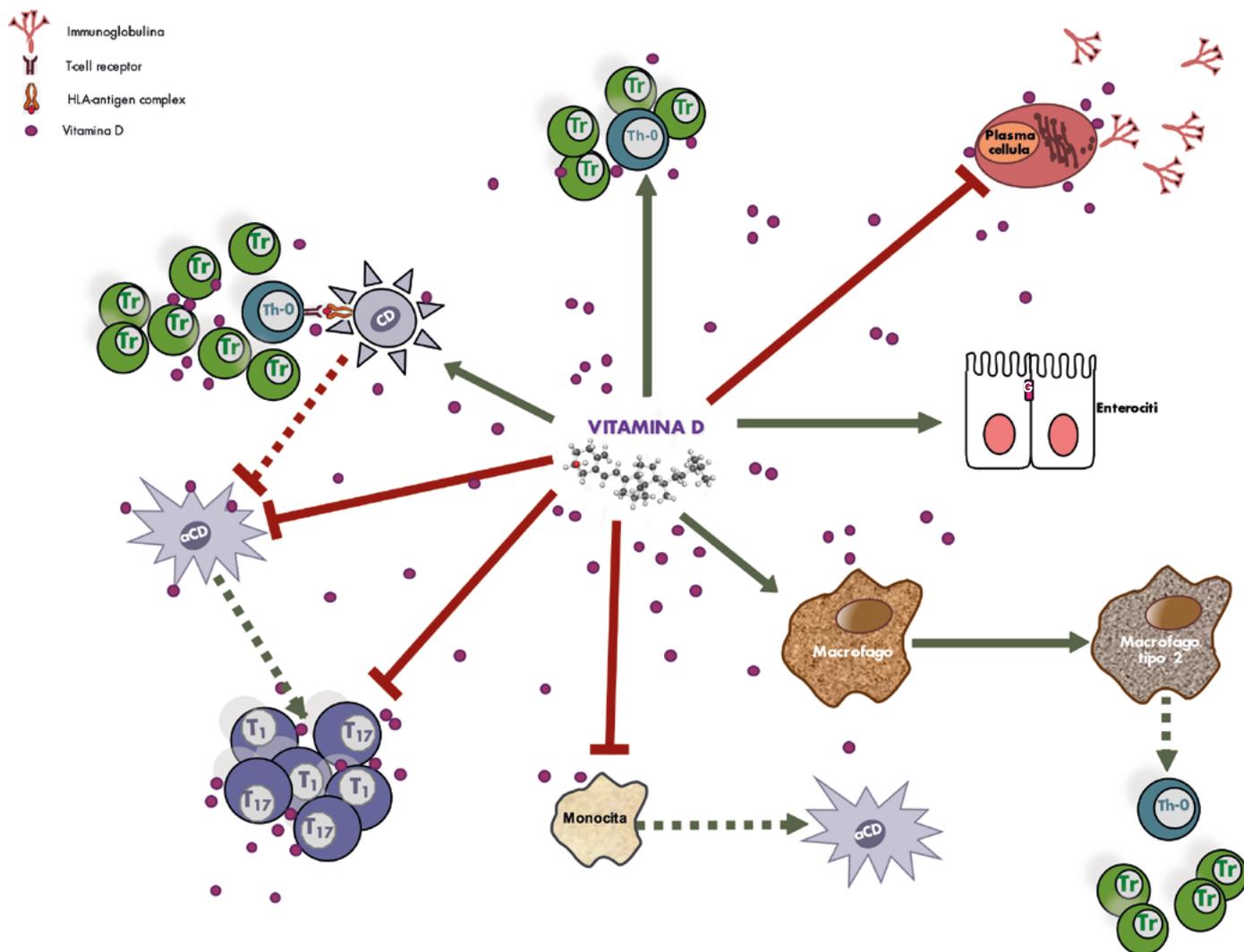
FIGURA 1. Immunopatogenesi delle lesioni intestinali nella malattia celiaca. Vedere testo.

parte le lesioni intestinali possono portare a un malassorbimento di vitamina D con le negative conseguenze sull'osso ⁹, una carenza di vitamina D si associa a un'abnorme risposta infiammatoria ¹⁰ che, almeno potenzialmente, potrebbe favorire l'esordio e il mantenimento dell'enteropatia stessa. In questa mini-review, partendo dall'immunopatogenesi della MC (Fig. 1), passeremo a trattare le evidenze sinora raccolte sugli effetti della vitamina D (e della sua carenza) sull'immunità innata e adattativa, e sulla barriera intestinale (Fig. 2), per poi citare i dati sinora disponibili nella MC.

LA MALATTIA CELIACA

Tale patologia può svilupparsi in soggetti geneticamente predisposti a seguito dell'ingestione del glutine e, d'altro canto, l'eliminazione del glutine dalla dieta è l'unica terapia ad oggi disponibile ¹¹. Si tratta di una malattia autoimmune che ha l'intestino tenue come organo bersaglio anche se, in una certa proporzione di casi, la malattia può colpire la cute (dermatite erpetiforme) o il cervello (atassia glutine-relata) ¹². Dal punto di vista dei meccanismi patogenetici che conducono alle lesioni localizzate nella mucosa intestinale e caratterizzate da: au-

mento dei linfociti intra-epiteliali, iperplasia delle cripte, atrofia di vario grado dei villi e infiltrato infiammatorio polimorfo della lamina propria ¹³, la MC rappresenta una condizione privilegiata in quanto sono ben noti gli aplotipi di suscettibilità genetica (HLA-DQ2/8), il trigger esterno (il glutine) e l'autoantigene (l'enzima transglutaminasi tissutale) ¹¹. Purtroppo, la predisposizione genetica è presente in oltre il 30% della popolazione e il glutine è un alimento base della dieta pressoché di tutta la popolazione mondiale. È chiaro, pertanto, che sono necessari fattori aggiuntivi affinché le lesioni si realizzino



aCD: cellula dendritica attivata; CD: cellula dendritica; G: complesso giunzionale inter-enterocitario; Tr: linfocita T regolatorio; Th-0: T helper-0; T₁: T helper-1; T₁₇: T helper-17.

FIGURA 2.

Effetti immuno-modulanti ed epitelio-protettrici della vitamina D. Vedere testo.

e si mantengano e che ci aiutino anche a spiegare la variabilità dell'età di insorgenza della malattia stessa. Si parla, infatti, di "missing environmental factors" ¹⁴ e, tra questi, il microbiota, la tipologia del parto e dell'allattamento, l'epoca dello svezzamento, le infezioni virali e, recentemente, anche il tasso di vitamina D, sono stati chiamati in causa e sono l'oggetto delle attuali ricerche.

Immunopatogenesi

Il glutine rappresenta la componente proteica contenuta in alcuni cereali quali il grano,

l'orzo, la segale e l'avena, e che rimane a seguito dell'eliminazione della crusca con la macinazione e dell'amido con la centrifugazione ¹⁵. In realtà, si tratta di una miscela di proteine tra cui quelle solubili in alcol sono le gliadine nel grano, le ordeine nell'orzo, le secaline nella segale e le avenine nell'avena. La loro peculiarità risiede nel fatto che sono ricche di prolina e glutamina, il che conferisce alle rispettive farine le proprietà necessarie per la lievitazione e la panificazione. L'intestino umano non produce enzimi (prolil-endopeptidasi) in grado

di scindere il legame tra questi aminoacidi per cui, dopo la digestione chimica operata dall'acidità gastrica e quella enzimatica da parte delle peptidasi intestinali, rimangono degli oligopeptidi non ulteriormente scindibili ¹⁶. Nel caso in cui la barriera intestinale sia alterata a seguito, ad esempio, di un'infezione virale o una disbiosi ¹⁷, tali oligopeptidi attraversano l'epitelio e giungono nella lamina propria ove risiedono le cellule immuno-competenti che hanno il compito di mantenere la tolleranza immunologica nei confronti della miriade di antigeni batterici

e dietetici presenti nel lume intestinale. Inoltre, è stato invocato anche un meccanismo diretto di tali oligopeptidi nell'indurre un danno di barriera e, quindi, determinare un'aumentata permeabilità intestinale attraverso il rilascio della zonulina¹⁸, a seguito del loro legame con il recettore delle chemochine CXCR3 espresso sugli enterociti, con conseguente disassemblaggio delle molecole che compongono le giunzioni strette¹⁹. Queste, unitamente alle giunzioni aderenti e al complesso basale, sigillano gli enterociti tra di loro in modo da garantire il passaggio estremamente selettivo delle molecole per via trans- o para-cellulare e contribuiscono all'integrità di quell'unità anatomico-funzionale chiamata barriera intestinale²⁰. Altri fattori che la compongono sono le immunoglobuline secrete (sIgA), lo strato di muco che riveste gli enterociti, i linfociti intraepiteliali, nonché tutte le popolazioni cellulari presenti nella lamina propria e che formano il cosiddetto "gut-associated lymphoid tissue", da cui dipende il mantenimento dell'omeostasi immunologica²¹. È proprio dallo stato di quiescenza o attivazione delle cellule antigene-presentanti residenti nella lamina propria che dipende il destino della risposta immunologica in senso tollerogenico o infiammatorio²². Infatti, recenti studi hanno dimostrato che la presenza di specie patobionte nel microbiota intestinale, unitamente ai peptidi della gliadina, determina un'attivazione delle cellule dendritiche che quindi percepiscono tali oligopeptidi come antigeni, li complessano con le molecole HLA-DQ2/8 e li presentano ai linfociti T CD4⁺, con innesco di una cascata infiammatoria piuttosto che di una risposta tollerogenica²³. La presenza di un microambiente infiammatorio determina anche l'attivazione dell'enzima transglutaminasi tissutale che, se da una parte rappresenta l'autoantigene della MC²⁴, dall'altra opera una deamidazione selettiva di tali oligopeptidi, in particolare il 33mer, con sostituzione dei residui di glutamina con acido glutamico, che li rende immunodominanti, e quindi in grado di amplificare la risposta proliferativa e secretoria dei linfociti T-specifici²⁵. Questi ultimi, così stimolati, producono una cascata di citochine pro-infiammatorie, largamente dominata dall'interferone- γ e dall'interleuchina-15, con conseguente attivazione dei linfociti CD8⁺ cito-tossici, macrofagi, e cellule natural-killer responsabili, infine, dell'atrofia dei villi²⁶. Questa si produce, infatti, a seguito di un'esagerata apoptosi enterocitaria legata sia a

meccanismi citolitici Fas/ligando di Fas e perforina/granzyme, sia al distacco dalla membrana basale, che non viene compensata dall'aumentata proliferazione a livello delle cripte²⁷. Tale enteropoiesi inefficace contribuisce alla perdita della competenza funzionale della barriera intestinale, in quanto la superficie mucosa si trova ad essere rivestita da cellule in ritardo maturativo e, quindi, dotate di un complesso giunzionale inefficace. Infine, i linfociti T-helper presentano gli epitopi ai linfociti B che, differenziandosi in plasmacellule, producono gli anticorpi specifici²⁸ che possiamo dosare nel siero dei pazienti e sono dotati di elevata accuratezza diagnostica²⁹.

EFFETTI IMMUNOMODULANTI DELLA VITAMINA D

Il recettore della vitamina D (VDR), localizzato a livello nucleare e responsabile degli effetti biologici della vitamina D, è codificato da un gene altamente polimorfico che fa parte della superfamiglia dei recettori per gli steroidi³⁰.

Recentemente, l'espressione di tale recettore è stata identificata anche in tessuti non coinvolti nel metabolismo osseo e minerale e, in particolare, in cellule del sistema immunitario, come quelle presentanti l'antigene³¹. Pertanto, alcuni polimorfismi del VDR potrebbero aumentare o diminuire la suscettibilità a malattie immuno-mediate, tra cui la stessa MC³². Ciò ha dato il via a una serie di studi che hanno dimostrato come la vitamina D sia implicata nella risposta immunitaria sia innata che adattativa³³. Infatti, l'enzima che converte la 25-idrossi-vitamina D nella sua forma attiva è espresso anche nei monociti-macrofagi e viene attivato a seguito del legame dei recettori Toll-like sulla loro superficie con i rispettivi antigeni virali e batterici, con il risultato di potenziare le difese nei confronti delle infezioni³⁴. Inoltre, la vitamina D inibisce la differenziazione dei monociti in cellule dendritiche riducendo, pertanto, la capacità di presentare l'antigene e di innescare una risposta infiammatoria³⁵.

La vitamina D possiede anche un'azione diretta sulle cellule dendritiche, come dimostrato da studi *in vitro*, inibendo la loro maturazione e quindi il loro potere antigen-presentante, e favorendo l'acquisizione di un profilo tollerogenico^{36,37}.

Per quanto riguarda la risposta adattativa, la vitamina D riduce la differenziazione dei linfociti T verso un profilo pro-infiammato-

rio, mentre promuove l'espansione della quota ad attività regolatoria³⁸.

Inoltre, i linfociti T che esprimono elevati livelli di VDR sulla loro superficie sarebbero sensibili a un'azione immunomodulante della vitamina D, in senso anti-infiammatorio. E ciò è di grande interesse nell'ambito della patogenesi della MC in quanto i linfociti T gliadina-specifici sono i principali responsabili del danno mucosale e del processo linfomagenico legato a questo tipo di infiammazione cronica³⁹.

Per quanto riguarda gli effetti sui linfociti B, sempre studi *in vitro* hanno dimostrato che la vitamina D è in grado di ridurre la loro differenziazione in plasmacellule e di aumentarne l'apoptosi esitando, in ultima analisi, in una riduzione della produzione delle immunoglobuline e quindi, anche degli auto-anticorpi⁴⁰.

Inoltre, il VDR è localizzato anche sugli enterociti, ove ne regola la proliferazione, la differenziazione e l'apoptosi, in pratica governa l'enterocinetica, giocando quindi un ruolo di primo piano nei meccanismi di difesa e nella funzionalità della barriera intestinale⁴¹. A tal proposito, occorre menzionare i lavori di Chen et al. in cui si dimostra che la vitamina D svolge un effetto protettivo sulla barriera epiteliale *in vitro* e *in vivo* agendo sulla via *myosin light-chain kinase-dipendente* che, a sua volta, è attivata dall'aumento del fattore nucleare-kB indotto da uno stimolo infiammatorio^{42,43}. In particolare, la via *myosin light-chain kinase-dipendente* agisce direttamente sull'assemblaggio dei filamenti di actina, determinando una contrazione del citoscheletro e quindi una distruzione delle giunzioni strette. Ciò è di estrema importanza se consideriamo che il disassemblaggio di queste ultime è già stato dimostrato nella MC⁴⁴.

In seguito, il gruppo di Dong ha confermato l'effetto protettivo della vitamina D nei confronti delle giunzioni strette enterocitarie sia utilizzando un modello *in vitro* di monostato di cellule CaCo₂ in cui la rottura della barriera epiteliale era indotta dai peptidi della gliadina, sia in un modello *in vivo* glutine-sensibile⁴⁵. In particolare, in entrambi i modelli, la vitamina D era capace di inibire il rilascio di zonulina indotto dalla gliadina, proteggere l'integrità delle giunzioni strette e, quindi, di mantenere la competenza della barriera. Ma il primo lavoro che ha messo in relazione un possibile ruolo extra-osseo della vitamina D nella

MC del bambino è quello di Tanpowpong et al.⁴⁶. Gli autori hanno dimostrato come la carenza di vitamina D potrebbe contribuire ad alterare la barriera intestinale, rendendo i soggetti più suscettibili alle infezioni enteriche e, di conseguenza, al rischio di sviluppare un'abnorme risposta immunitaria nei confronti degli antigeni presenti nel lume intestinale. Ciò ha completamente rivoluzionato il modo in cui noi clinici pensiamo alla vitamina D nella MC ove una sua carenza era considerata solo un effetto dell'enteropatia e non una possibile causa. Infine, in una coorte di celiaci adulti, la carenza di vitamina D correlava con l'aumentata frequenza di psoriasi, sebbene non di altre malattie autoimmuni⁴⁷. Tutto ciò ci conduce a pensare che la semplice determinazione dei livelli sierici di tale vitamina nella MC sia riduttiva, pertanto auspichiamo che in futuro vengano condotti studi volti ad approfondire la globalità dei suoi effetti nel determinare il rischio di sviluppare tale patologia, di perpetuare il danno d'organo e, forse, anche di sviluppare le complicanze.

CONCLUSIONI

Da quanto esposto, appare evidente che la vitamina D possa giocare un ruolo di primo piano nella patogenesi della MC sia attraverso un effetto protettivo diretto sulla barriera intestinale, sia modulando la risposta immunitaria a favore dei meccanismi di tolleranza. Ciò conduce a ipotizzare che programmi di prevenzione della sua carenza possano contribuire ad arginare l'aumento dell'incidenza non solo di questa patologia, ma anche di molte altre malattie infiammatorie croniche. In tal senso, vale la pena ricordare che una carenza di vitamina D della madre durante la gravidanza sembra legata a un'aumentato rischio di sviluppare malattie autoimmuni, tra cui la MC, soprattutto nei primi due anni di vita⁴⁸. Ovviamente, non è pensabile di supplementare tutta la popolazione, soprattutto chi ha un adeguato introito giornaliero di vitamina D, in quanto un sovradosaggio non solo è dannoso per l'osso, ma anche per l'omeostasi immunologica in quanto favorisce una polarizzazione in senso Thelper 2^{49,50}. È fondamentale, pertanto, portare avanti programmi di prevenzione e di screening sulla popolazione volti a identificare un'eventuale carenza della vitamina D al fine di limitare le conseguenze su larga scala.

Ringraziamenti

Un sentito ringraziamento ai celiaci e ai loro familiari per la disponibilità a partecipare a ricerche volte a migliorare la nostra conoscenza sulla malattia e, quindi, la loro condizione.

Bibliografia

- Hanel A, et al. Vitamin D and evolution: pharmacologic implications. *Biochem Pharmacol* 2020;173:113595. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2019.07.024>
- Murdaca G, et al. Emerging role of vitamin D in autoimmune diseases: an update on evidence and therapeutic implications. *Autoimmun Rev* 2019;18:102350. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2019.102350>
- Illescas-Montes R, et al. Vitamin D and autoimmune diseases. *Life Sciences* 2019;233:116744. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.116744>
- Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015;386:743-800. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60692-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60692-4)
- de Souza HSP & Fiocchi C. Immunopathogenesis of IBD: current state of the art. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016;13:13-27. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2015.186>
- Singh P, et al. Global prevalence of celiac disease: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16:823-836. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.06.037>
- Catassi C, et al. Coeliac disease in the year 2000: exploring the iceberg. *Lancet* 1994;343:200-203. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(94\)90989-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(94)90989-x)
- King JA, et al. Incidence of celiac disease is increasing over time: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2020;115:507-525. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000523>
- Micic D, et al. Celiac disease and its role in the development of metabolic bone disease. *J Clin Densitom* 2020;23(2):190-199. <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2019.06.005>
- Yamamoto E, et al. Immunological effects of

vitamin D and their relations to autoimmunity. *J Autoimmun* 2019;100:7-16. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2019.03.002>

- Di Sabatino A, et al. Coeliac disease. *Lancet* 2009;373:1480-1493. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60254-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60254-3)
- Sapone A, et al. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med* 2012;10:13. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-10-13>
- Corazza GR, et al. Comparison of the interobserver reproducibility with different histologic criteria used in celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:838-843. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2007.03.019>
- Ludvigsson JF, et al. The missing environmental factor in celiac disease. *J Med* 2014;371:1285-1294.
- Wieser H. Chemistry of gluten proteins. *Food Microbiol* 2007;24:115-119. <https://doi.org/10.1056/NEJMe1408011>
- Shan L, et al. Comparative biochemical analysis of three bacterial prolyl endopeptidases: Implications for coeliac sprue. *Biochem J* 2004;383:311-318. <https://doi.org/10.1042/BJ20040907>
- Luissint A-C, et al. Inflammation and the intestinal barrier: leukocyte-epithelial cell interactions, cell junction remodelling, and mucosal repair. *Gastroenterology* 2016;151:616-632. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.07.008>
- Fasano A, et al. Zonulin, a newly discovered modulator of intestinal permeability, and its expression in coeliac disease. *Lancet* 2000;355:1518-1519. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02169-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02169-3)
- Lammers KM, et al. Gliadin induces an increase in intestinal permeability and zonulin release by binding to the chemokine receptor CXCR3. *Gastroenterology* 2008;135:194-204. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.03.023>
- Peterson LW, et al. Intestinal epithelial cells: regulators of barrier function and immune homeostasis. *Nat Rev Immunol* 2014;14:141-153. <https://doi.org/10.1038/nri3608>
- Martini E, et al. Mend Your Fences: The Epithelial Barrier and its Relationship With Mucosal Immunity in Inflammatory Bowel Disease. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2017;4:33-46. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2017.03.007>
- Amon L, et al. The ontogenetic path

- of human dendritic cells. *Mol Immunol* 2020;120:122-129. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2020.02.010>
- 23 Caminero A, et al. Duodenal bacteria from patients with celiac disease and healthy subjects distinctly affect gluten breakdown and immunogenicity. *Gastroenterology* 2016;151:670-683. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.06.041>
- 24 Dieterich W, et al. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat Med* 1997;3:797-801. <https://doi.org/10.1038/nm0797-797>
- 25 Shan L, et al. Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue. *Science* 2002;297:2275-2279. <https://doi.org/10.1126/science.1074129>
- 26 Sollid LM. Molecular basis of celiac disease. *Annu Rev Immunol* 2000;18:53-81. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.18.1.53>
- 27 Ciccocioppo R, et al. Increased enterocyte apoptosis and Fas-Fas ligand system in celiac disease. *Am J Clin Pathol* 2001;115:494-503. <https://doi.org/10.1309/UV54-BHP3-A66B-0QUd>
- 28 Iversen R, et al. Efficient T cell-B cell collaboration guides autoantibody epitope bias and onset of celiac disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2019;116:15134-15139. <https://doi.org/10.1073/pnas.1901561116>
- 29 Husby S, et al. AGA clinical practice update on diagnosis and monitoring of celiac disease - changing utility of serology and histologic measures: expert review. *Gastroenterology* 2019;156:885-889. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.12.010>
- 30 Haussler MR, et al. The vitamin D hormone and its nuclear receptor: molecular actions and disease states. *J Endocrinol* 1997;154:S57-73.
- 31 Kamen DL, et al. Vitamin D and molecular actions on the immune system; modulation of innate and autoimmunity. *J Mol Med* 2010;88:441-450. <https://doi.org/10.1007/s00109-010-0590-9>
- 32 San-Pedro JI, et al. Heterogeneity of vitamin D receptor gene association with celiac disease and type 1 diabetes mellitus. *Autoimmunity* 2005;38:439-444. <https://doi.org/10.1080/08916930500288455>
- 33 Charoenngam N, et al. Immunologic effects of vitamin D on human health and disease. *Nutrients* 2020;12:2097. <https://doi.org/10.3390/nu12072097>
- 34 Neme A, et al. The vitamin D-dependent transcriptome of human monocytes. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2016;164:180-187. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2015.10.018>
- 35 Nurminen V, et al. Primary vitamin D target genes of human monocytes. *Front Physiol* 2019;10:194. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00194>
- 36 Barragan M, et al. Regulation of dendritic cell function by vitamin D. *Nutrients* 2015;7:8127-8151. <https://doi.org/10.3390/nu7095383>
- 37 Ferreira GB, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 alters murine dendritic cell behaviour in vitro and in vivo. *Diabetes/Metab Res Rev* 2011;27:933-941. <https://doi.org/10.1002/dmrr.1275>
- 38 Baeke F, et al. Human T lymphocytes are direct targets of 1, 25-dihydroxyvitamin D3 in the immune system. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010;121:221-227. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2010.03.037>
- 39 Ettersperger J, et al. Interleukin-15-dependent T-cell-like innate intraepithelial lymphocytes develop in the intestine and transform into lymphomas in celiac disease. *Immunity* 2016;45:610-625. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2016.07.018>
- 40 Rolf L, et al. Vitamin D effects on B cell function and autoimmunity. *Ann NY Acad Sci* 2014;1317:84-91. <https://doi.org/10.1111/nyas.12440>
- 41 Du J, et al. 1, 25-Dihydroxyvitamin D protects intestinal epithelial barrier by regulating the myosin light chain kinase signaling pathway. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21:2495-2506. <https://doi.org/10.1097/mib.0000000000000526>
- 42 Chen S-W, et al. Protective effect of 1, 25-dihydroxyvitamin D3 on ethanol-induced intestinal barrier injury both in vitro and in vivo. *Toxicol Lett* 2015;237:79-88. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2015.06.006>
- 43 Chen S, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 preserves intestinal epithelial barrier function from TNF- α induced injury via suppression of NF- κ B p65 mediated MLCK-P-MLC signaling pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2015;460:873-878. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2015.03.125>
- 44 Ciccocioppo R, et al. Altered expression, localization, and phosphorylation of epithelial junctional proteins in celiac disease. *Am J Clin Pathol* 2006;125:502-511. <https://doi.org/10.1309/DTYRA-91G8ROKTM8M>
- 45 Dong S, et al. Protective Effect of 1,25-Dihydroxy Vitamin D3 on Pepsin-Trypsin-Resistant Gliadin-Induced Tight Junction Injuries. *Dig Dis Sci* 2018;63:92-104. <https://doi.org/10.1007/s10620-017-4738-0>
- 46 Tanpowpong P, et al. Early-life vitamin D deficiency and childhood-onset coeliac disease. *Public Health Nutr* 2014;17:823-826. <https://doi.org/10.1017/S1368980013003510>
- 47 Tavakkoli A, et al. Vitamin D status and concomitant autoimmunity in celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 2013;47:515-519. <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e318266f81b>
- 48 Marild K, et al. Maternal and neonatal vitamin D status, genotype and childhood celiac disease. *PLoS ONE* 2017;12:e0179080. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179080>
- 49 Bittker SS, et al. Potential risk factors for celiac disease in childhood: a case-control epidemiological survey. *Clin Exp Gastroenterol* 2019;12:303-319. <https://doi.org/10.2147/CEG.S210060>
- 50 Bittker SS. Elevated Levels of 1, 25-Dihydroxyvitamin D in Plasma as a Missing Risk Factor for Celiac Disease. *Clin Exp Gastroenterol* 2020;13:1-15. <https://doi.org/10.2147/CEG.S222353>