



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE PORGRADO E INVESTIGACION
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA**

“LA ESTABILIZACION DEL MASTOCITO POR LA VITAMINA D”

**TESIS
PARA OBTENER EL TITULO DE
PEDIATRIA**

**PRESENTA:
DR. JOSE RAFAEL ESPINOSA ZENDEJAS**



**TUTOR:
DR. JOSE G. HUERTA LOPEZ**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

LA ESTABILIZACION DEL MASTOCITO POR LA VITAMINA D



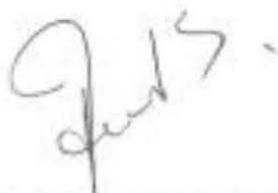
DR. ALEJANDRO SERRANO SIERRA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE
ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA



DR. JOSE N. REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y PORGRADO



DR. JOSE G. HUERTA LOPEZ
TUTOR DE TESIS

INDICE

I. Resumen.....	4
II. Introducción.....	5
III. Justificación.....	6
IV. Objetivo general.....	7
V. Objetivo específico.....	8
VI. Mastocito.....	9
VII. Activación del mastocito.....	10
VIII. Vitamina D.....	11
IX. Regulación del mastocito por la vitamina D.....	12
X. La biología molecular.....	14
XI. Suplementación de la vitamina D.....	15
XII. Regulación inmunológica de la vitamina D.....	16
XIII. Bibliografía.....	16

RESUMEN.

Los estudios del mastocito y la vitamina D tienen una historia en su investigación y conocimiento, que a veces se juntan mucho como ocurrió en 1931 que Adolf Windau logra la cristalización de la vitamina D y también descubre la histamina. Por mucho tiempo la vitamina D se reconoció como las vitaminas antirraquíticas. Fue en los años 1960-que se esclareció el metabolismo de la vitamina D. A partir de los últimos años con el desarrollo de la inmunología, alergia y biología molecular; y ligados a los estudios del metabolismo de la vitamina D y la función del mastocito, gradualmente se conocen las múltiples funciones de la vitamina D en el organismo, especialmente en el mastocito, produciendo un desarrollo importante en el conocimiento de la inmunología y alergia. La estabilización del mastocito por la vitamina D, es un conocimiento que nos otorgan los múltiples estudios recientes.

Palabras claves: Mastocito, Vitamina D, Histamina, Alergia.

ABSTRACT.

Mast cell and vitamin D studies have a history in their research and knowledge, which sometimes come together as much as it did in 1931 that Adolf Windau achieves crystallization of vitamin D and also discovers histamine. For a long time vitamin D was recognized as the antirractic vitamins. It was in the 1960s that the vitamin D metabolism was elucidated. From the last years with the development of immunology, allergy and molecular biology, and linked to studies of vitamin D metabolism and mast cell function , the multiple roles of vitamin D in the body, especially in the mast cell, are gradually becoming known, producing an important development in the knowledge of immunology and allergy. Stabilization of the mastocyte by vitamin D is a knowledge of the many recent studies.

Key words: Mast cell, Vitamin D, Histamine, Allergy.

INTRODUCCION.

Las enfermedades alérgicas e inmunológicas se conocen desde la antigüedad y sus mecanismos metabólicos iniciaron sus estudios a mediados del siglo XIX. El término ALERGIA lo describió Clemens Von Pirquet. El desarrollo industrial provocó el aumento de la fiebre del heno y el interés por descubrir el mecanismo y las causas de los procesos alérgicos, que en la actualidad afectan a un porcentaje de población de hasta el 40%. El mastocito fue descubierto por Paul Ehrlich en 1876. Estas células provienen de la médula ósea (tejido mieloblastico), que en forma inmadura se ubican en los tejidos conectivos donde maduran, especialmente en pequeños vasos sanguíneos, mucosa respiratoria, digestiva y otros. El contacto inicial del alérgeno en los cuadros alérgicos, reacciona con linfocitos B que producen inmunoglobulina E, que se fija al receptor especial de la membrana del mastocito (FceR1), cumpliendo con la etapa de sensibilizar; y en una segunda exposición del alérgeno específico causar alergia. La vitamina D conocida tradicionalmente como vitamina antirraquítica por participar en el metabolismo del calcio y fosforo, ha cambiado mucho su perspectiva en los últimos años, y se ha descubierto su importante papel en alergia y procesos inflamatorios. La investigación médica la ha relacionado con la función del mastocito en las enfermedades alérgicas.

JUSTIFICACION.

El mastocito es una célula muy importante en los procesos alérgicos y muy diversos padecimientos ya identificados, que participa de manera determinante en ellos, dándonos a conocer el proceso biológico que desarrolla en la reacción inmunitaria tipo 1 y en las otras formas de patología. La investigación del mastocito se ha incrementado en los últimos años, por los resultados que gradualmente se han tenido de su estudio. Ello ha permitido saber de una gran cantidad de reacciones dentro del mismo y tener mucha información de la enorme suma de sustancias mediadoras y sus efectos que participan de diferente manera, activando o frenando los fenómenos que en forma compleja y organizada dan los resultados en una patología determinada como puede ser la hipersensibilidad como enfermedad. La vitamina D por muchos años fue conocida por su participación en el metabolismo de los huesos, como una vitamina antirraquítica, descubriéndose con el tiempo su ingerencia en la vida del mastocito, lo que obligó su estudio y revisión hasta obtener los resultados actuales que transforman el concepto mismo de la vitamina D en ser una "prohormona". Los estudios que contienen la relación de la vitamina D con el mastocito son muy trascendentes en la investigación científica.

OBJETIVO GENERAL.

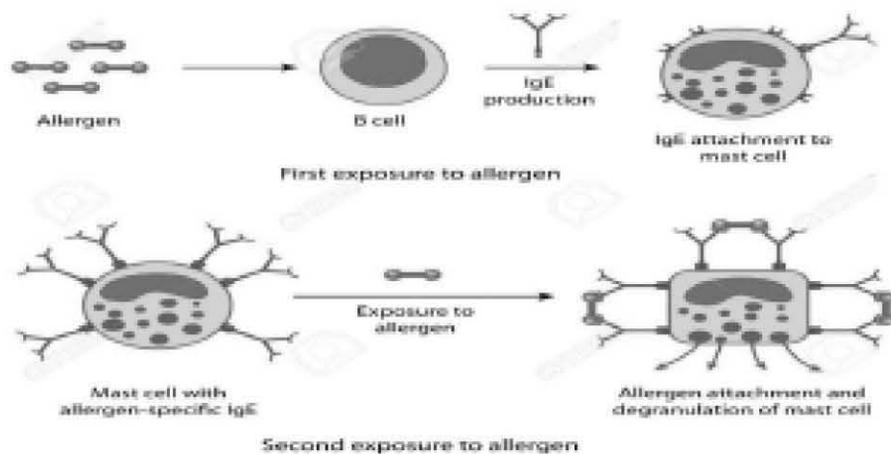
El estudio de la vitamina D y las células cebadas es muy importante por su participación en la hipersensibilidad inmediata mediada por inmunoglobulinas E (tipo 1). Conocer la información relativa en sus diferentes campos, nos prepara y nos da conocimiento para una buena práctica médica. Revisar el tema nos lleva al universo de la inmunología y alergia que se destaca por sí mismo. Investigar el tema del mastocito es fundamental en sus comportamientos celulares, las sustancias que produce, sus mecanismos de interacción, y la gran variedad de efectos en órganos, tejidos y sistemas etc. Informarse del nuevo concepto de la vitamina D como prohormona, su participación en diferentes grupos celulares de la inmunología, en especial del mastocito. Buscar la información epidemiológica de hipovitaminosis de vitamina D en el mundo, el uso de formas culturales que facilitan la baja concentración de vitamina D en la sangre y los efectos directos de vitamina D en el mastocito, son conocimientos medulares en esta presentación.

OBJETIVO ESPECIFICO.

La estabilización del mastocito tiene un gran significado en los fenómenos de alergia. Conocer del mastocito su origen y reposición mieloblásticas maduración y participación con otros leucocitos, son cosas básicas en el estudio de la alergia. Investigar la conformación y comportamiento de su estructura celular nos ayuda entender los requisitos de especificidad, fijación molecular y transmisión de mensajes, para producir los cambios celulares propios para activarse. Tomar información del mastocito de la capacidad de producir y almacenar grandes cantidades de sustancias que participan en el proceso de inflamación; su rápida respuesta y su control en las manifestaciones alérgicas, nos hace comprender la importancia de su participación. Estudiar la vitamina D en la estabilización del mastocito, nos acercara al tema central del efecto de la vitamina D en la alergia.

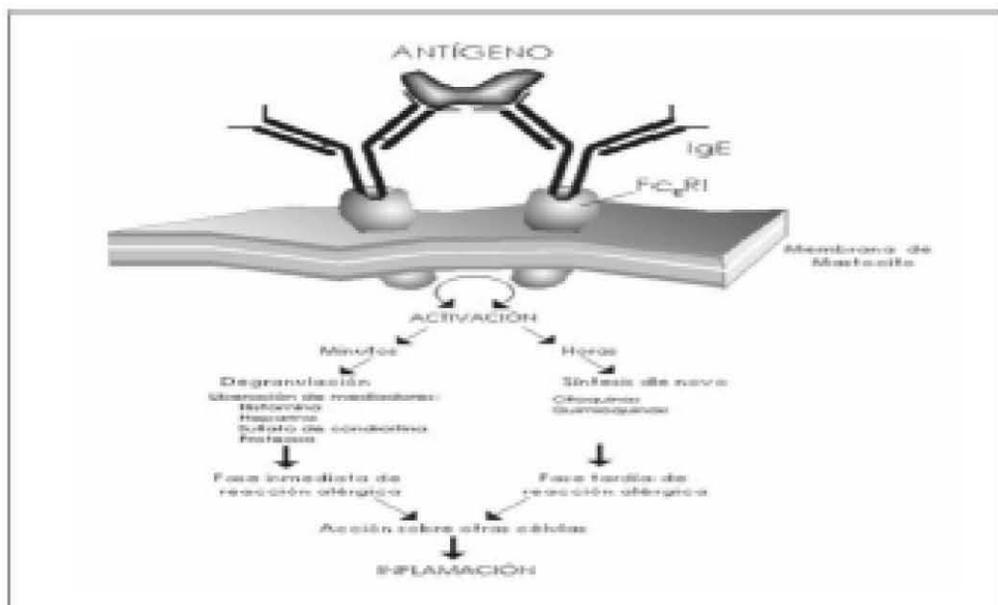
La estabilización del mastocito por la vitamina D.

MASTOCITO.- Bautizado por Ehrlich como mastzelle (células cebadas), desempeñan una función importante en las reacciones de hipersensibilidad tipo 1, mediadas por la inmunoglobulina E. Los nuevos estudios de inmunología, biología molecular y genética, nos han dado información de las funciones que el mastocito tiene.



Los mastocitos son células, relativamente grandes, redondas u ovoides, con gránulos circunscritos a su membrana, núcleo esférico con gran cantidad de gránulos secretorios, con un citoplasma que contiene numerosas mitocondrias y un prominente aparato de golgi, distinguiéndose por su gran cantidad de grandes gránulos secretorios y finas partículas amorfas. Los gránulos contienen principalmente histamina, mediador de la respuesta alérgica e inflamatoria y heparina de pobre efecto anticoagulante que enlaza iónicamente a los grupos granulares. La reposición de los mastocitos se da por nuevas células inmigrantes provenientes del torrente sanguíneo que aporta el tejido mieloblastico, ya que no experimenta auto renovación.

ACTIVACION DEL MASTOCITO. _ Las células cebadas presentan 2 formas de activación: a) activación específica: se produce cuando la IgE específica fija al receptor de membrana del mastocito y en una segunda exposición se une al antígeno específico. b) activación inespecífica, cuando el mastocito reconoce directamente componentes bacterianos, neuropéptidos etc. Como respuesta a estos estímulos, el mastocito responde de 2 formas: respuesta inmediata: libera en pocos minutos las sustancias almacenadas en los granulos, como la histamina y la heparina; respuesta tardía implica síntesis de novo y en el término de 2 a 4 horas del estímulo inicial, secreta sustancias como los leucotrienos y las prostaglandinas, de las cuales la prostaglandina D₂, juega un importante papel en el asma. También el mastocito secreta múltiples mediadores como las interleucinas: IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10 y IL-13, que regulan muchas funciones de las células inflamatorias.

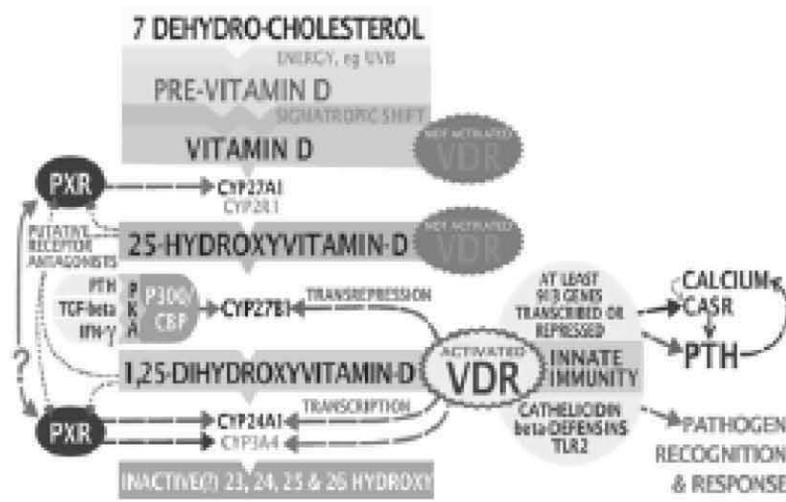


VITAMINA D.- Los estudios de inmunología y biología molecular, identifican la presencia de vitamina D en una multitud de órganos, sistemas y complejos celulares, que promueven el interés en conocer su participación, describiéndose en la actualidad las fases de los metabolitos de la vitamina D, desde la radiación en la piel por rayos ultravioleta, hidroxilación en hígado y riñón para formar el metabolito 1-25 (dihidroxi) vitamina D3 o D2, para fijarse en el receptor específico (VDR) en el mastocito. La vitamina D es uno de los 24 micronutrientes indispensables del organismo humano, y funciona como una hormona (pro hormona) esteroide, ya que cuenta en su fórmula de un anillo ciclopentanoperhidrofenantreno que induce respuestas fisiológicas en el mastocito, recibiendo poca vitamina D unida a proteína transportadora(DBP), entrando al mastocito en forma pasiva la vitamina D no unida.



La vitamina D es un mensajero químico que induce respuestas rápidas del mastocito, incluso regula la transcripción de los genes. La respuesta rápida esta mediada por receptores (VDR) de superficie y se une a las células en los receptores nucleares específicos de la vitamina D (nVDr). Su activación metabólica es desencadenada por la hormona paratiroidea, uniéndose a los receptores celulares del citoplasma o núcleo, pudiendo producir la activación genética o impedir la duplicación del DNA. en la homeostasis de la vitamina D, actuando a la baja, coincidiendo con la supresión de la alfa hidroxilasa del riñón que regula la cantidad de vitamina circulante. También regula a la baja el factor nuclear Kb modulador de genes que codifican citoquinas pro inflamatorias, al igual de inhibir las células dendríticas y su función de presentación de antígenos; también suprime la proliferación, diferenciación y producción de inmunoglobulinas E en los linfocitos B. Los estados de deficiencia e insuficiencia de la vitamina D aunque no se expresen clínicamente, implican un riesgo mayor en los resultados a largo plazo.

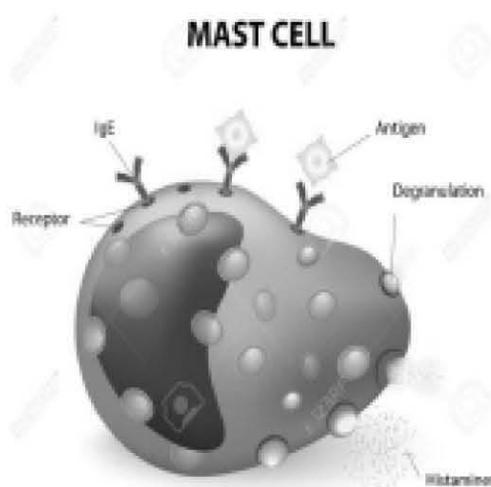
REGULACION DEL MASTOCITO POR LA VITAMINA D.- En la actualidad se tienen firmes conocimientos de los resultados de estabilización que tiene la presencia de la vitamina D en los mastocitos. Debemos de recordar todos los capítulos que formaron la misma ciencia de inmunología y alergia, los cuales se ocupan del estudio de órganos, tejidos y células que tienen como función reconocer elementos ajenos dando una respuesta inmunitaria.



En el año 430 A.D.C., Tucídides escribe en Atenas debido a la presencia de una plaga, que el enfermo que no moría podía cuidar a los enfermos y no volver enfermarse. En el siglo XV intentan prevenir la viruela, En 1796 Edward Jenner se da cuenta que la pústula de viruela en la vaca, produce inmunidad en las personas que se dedican a ordenar En el siglo XVIII Luis Pasteur descubre 2 tipos de levadura en los vinos, siendo el inicio de la microbiología. Además descubrió los parásitos que infectaban el gusano de seda. En Londres en 1854 Jhon Snoin demostró que "no se debía a un desequilibrio de los humores" el brote de cólera, sino a una infección. En 1865 Joseph Lister indica la esterilización del instrumental quirúrgico y el uso de guantes estériles. Pasteur en 1881 aplica la vacuna contra el carbunco y en 1885 contra la rabia. Después vino Robert Koch con sus descubrimientos bacteriológicos y postulados. En 1890 Behring y Kitasato demostraron el mecanismo de la inmunidad. En 1930 Elvin Kabal demostró que las inmunoglobulinas neutralizan y precipitan toxinas, a la vez que aglutinan bacterias. Fue en el siglo XIX y XX que la inmunología y la alergia fue llevada a la teoría científica. En la actualidad los procesos alérgicos se investigan y describen a nivel molecular, buscando los diferentes compuestos químicos, sus reacciones y sus condiciones físicas y biológicas. En condiciones normales el mastocito mantiene una estabilidad que es modificada por el fenómeno de alergia que el antígeno provoca. La reacción de hipersensibilidad a la presencia de un antígeno específico, provoca la producción de antígenos E por el linfocito B, que las células dendritas presentan al mastocito y lo capta en el receptor de membrana específico, provocando un cambio en su metabolismo para prepararse a la respuesta que dará en la segunda exposición. La activación específica del mastocito se da cuando el antígeno se une a las fracciones variables de la IgE, la cual está unida de sus fracciones constantes a un receptor de membrana denominado FcεR1. El mastocito puede responder de inmediato y liberar en pocos minutos las sustancias almacenadas en los gránulos, produciendo también una cantidad de sustancias conocidas como las ciclosinas, como las interleucinas 3, 4, 5, 6, 8, 10, TNFalfa que regulan las células inflamatorias, además de leucotrienos y eicosanoides. Los mastocitos de las zonas de contacto entre el medio exterior e interno del organismo se activan por antígenos no inmunitarios del ambiente. La estabilización

del mastocito por la vitamina D es descubierta en múltiples investigaciones, y está dada por la participación intracelular que tiene la 1-25(dihidroxi) vitamina D en interferir el metabolismo del mastocito al ingresar al citoplasma, unirse al RVD reclutando otro receptor nuclear (RXR) receptor de ácido retinoico, formando el complejo RVD/RXR/vitamina D que se une al ADN produciendo la transcripción nuclear, desencadenando la cascada de moléculas que regulan a los genes específicos, evitando la reacción del mastocito.

LA BIOLOGIA MOLECULAR.- La biología molecular es el estudio de la estructura, función y composición de las moléculas biológicamente importantes. Explica los fenómenos de la vida estudiando las macromoléculas, en particular los ácidos nucleicos como el ADN y las diferentes proteínas. Junto con la GENÉTICA estudia la estructura, funcionamiento de los genes y la regulación (inducción y represión) de la síntesis celular de enzimas y otras proteínas. Con la CITOLOGÍA revisa las estructuras subcelulares (núcleo, nucléolo, mitocondrias, ribosomas, lisosomas, etc.), y sus funciones en la célula. Con la BIOQUÍMICA estudia la composición y cinética de las enzimas, especialmente la catálisis enzimática, activaciones, inhibiciones competitivas o alostericas etc. Junto con la FILOGENIA, estudia la evolución celular.



La biología molecular se diferencia de las otras ciencias en los métodos y objetivos, fijándose preferentemente en el comportamiento biológico de las macromoléculas dentro de las células, para explicar las funciones biológicas a nivel molecular. También aprovecha en sus métodos de investigación, el uso de la microscopía electrónica, la difracción de rayos X, la ultra centrifugación diferencial, la cromatografía de gases, la espectrografía infrarroja, la química de isótopos trazadores etc. Un ejemplo de investigación junto con la genética es: información genética del ADN nuclear-ARN mensajero- activación de los aminoácidos por el ARN transportador- ordenación de aminoácidos activados sobre el ribosoma (la pauta la fija el ARN mensajero)-obtención de la enzima. La biología molecular nos permite en la actualidad bosquejar fenómenos moleculares en los procesos biológicos, entre los cuales se encuentran la inmunología, alergia, el mastocito, la histamina y la vitamina D.

SUPLEMENTACION DE LA VITAMINA D.- La vitamina D es una sustancia indispensable en la homeostasis del cuerpo humano. La estabilización que causa en el mastocito consolida la necesidad que se tiene de mantener niveles adecuados de vitamina D y por lo cual tiene varios factores que modifican la homeostasis de la misma y se mencionan a continuación:

- 1.- La situación geográfica varia la intensidad de la radiación ultravioleta al igual que los cambios de estación.
- 2.- Según el estudio de 2,000 mujeres del Medio Oriente, el 96% tuvieron menos de 20 ng/ml y 60% menos de 12Ng/ml por la cubierta del vestido.
- 3.-El uso de bloqueador solar reduce el 90% de radiación.
- 4.-Infantes amamantados no reciben la luz solar, los cuales requieren 400 UI/día
- 5.- La pigmentación de la piel entre más oscura capta menos radiación.

Los valores normales en suero de 25hidroxivitamina D es de 20 a 50 ng/ml (50 a 125 nmol/L. La estabilización del mastocito es básica y nos orienta a un aspecto simple y fundamental que es indispensable tener niveles normales de vitamina D, ya que se ha subestimado su deficiencia y la cantidad de riesgos en que se asocia. Son pocos los alimentos que la contienen como el salmón, sardina, atún, huevos de gallina alimentada con vitamina d, leche, jugos y cereales fortificados con vitamina D. Como medicamento se indican 50ng/día de vitamina D.

REGULACION INMUNOLOGICA DE LA VITAMINA D.- El mastocito es estable en la mayoría de las veces que ingresa una sustancia inerte, común, que no produce patología alguna. En la enfermedad alérgica, el mastocito es el principal participante, que al reaccionar produce una serie de síntomas causados por la gran cantidad de histamina que segrega y de heparina y otras sustancias, que promueven la participación de otras células con más sustancias para producir la inflamación de órganos y tejidos correspondientes. La ruta clásica de la alergia de antígeno-células presentadoras de antígeno que lo procesan en su interior (linfocito T)-linfocito B-producción de IgE-se une al mastocito que sensibiliza-segunda exposición al alérgeno-cuadro alérgico. Esta secuencia resume una forma esquemática de la alergia tipo reacción inmediata. La vitamina D a través del receptor RVD, es un potente modulador del sistema inmune, que inhibe la reacción del mastocito. Las diversas investigaciones con líneas de mastocitos humanos reconocidos por la Organización Mundial de la Salud y con mastocitos de ratón han sido estudiados en diversas partes del mundo, buscando la información de la respuesta que tienen los mastocitos con la presencia o ausencia de la vitamina D, como factor de estabilidad. Los resultados son muy claros en las investigaciones que se han realizado, mencionando que las líneas de mastocitos que se exponen a vitamina D muestran total estabilidad y los mastocitos que participan sin vitamina D, no frenan su reactividad; por lo cual, la información aceptada en general, es el reconocimiento de la importancia que tiene la vitamina D en una gran cantidad de fenómenos que afectan a la humanidad.

Bibliografía:

- 1.- Wernersson S, Pejler G. Mast cell secretory. Granules: armed for Battle. Nat Rev Immunol. 2014;14:478-494.
- 2.- Lieberman P, Garvey LH. Mast cells and anaphylaxis. Curr Allergy Asthma Rep. 2016;16:20.
- 3.- Finkelman FD, Khodoun MV, Strait R. Human IgE-independent systemic anaphylaxis. J allergy Clin Immunol 2016;137:1674-1680.

4.- Afrin LB. Mast cell activation disease and the moder epidemic of chronic inflammatory disease. *Transl Res* 2016;|74: 33-59.

5.- Veatch SL, Chiang EN, Sengupta P, Holowka DA, Bair BA. Quantitative nanoscale analysis of IgE-FcεRI clustering and coupling to early signaling proteins. *J Phys Chem B* 2012;116:6923-6935.

6.- Lin S, Cicala C, Scharenberg AM, Kinet JP. The Fc(ε)RI beta subunit functions as an amplifier of Fc(ε)RI gamma mediated cell activation signals. *Cell* 1996;85:985-995.

7.- Sibilano R, Frossi B, Pucillo CE. Mast cell activation: : a complex interplay of positive and negative signaling pathways. *Eur J Immunol* 2014;44: 2558-2566.

8.- Giulietti A, Van Etten E, Overbergh L, Stoffels K, Bouillon R, Mathieu C. Monocytes from type 2 diabetic patients have a proinflammatory profile 1-25-Dihydroxyvitamin D(3) works as anti-inflammatory. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;77:47-57.

9.- Calton EK, Keane KN, Newsholme P, Soares MJ. The impact of vitamin D level on inflammatory status: a systematic review of immune cell studies. *PLoS One*. 2015;10:0141770.

10.- Sarkar S, Hewison M, Studzinski GP, Li YC, Kalia V. Role of vitamin D in cytotoxic T lymphocyte immunity to pathogens and cancer. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2016;53:132-145.

11.- Wei R, Chistakos S'. Mechanisms underlying the regulation of innate and adaptative immunity by vitamin D. *Nutrients*. 2015;7:8251-8260.

12.- Neve A, Corrado A, Cantator FP. Peripheral blood monocyte-derived macrophages from patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Med*. 2014;|4: 275-283.

13.- Yip KH, Kolesnikoff N, Yu C, Hauschild N, taing H, Biggs L et al. Mechanisms of vitamin D(3) metabolite repression of IgE de[end mast cell activation. *J allergy Clin Immunol*. 2014;|33:1356-1364.

- 14.- Feng BS, zheng PY, Chen X,Liao XQ, Yang PC. Investigation of the role of antigen-specific Th2 response. *Immunol Invest* 2008;37:782-797.
- 15.-Jung H-S, Kim mh, Gwak N-G, Im Y-S, Lee K-Y, Sohn Y et al. Antiallergic effects of *scutellaria baicalensis* on inflammation in vivo and in vitro. *J Ethnofarmacol.* 2012;|4|:345-349.
- 16.- Consiglio M, Destefanis M, Morena D,Foglizzo V,FornerisM,PescarmonaG et al. The vitamin D receptor inhibits the respiratory chain,contributing to the metab olic switch that is essential for cáncer cell proliferation. *P[o5 One.* 2014;9: 115816.
- 17.- Ban T, Sato GR, Nishiyama A, Akiyama A, Takasuma M, Umehara M et al. Lyn kinase suppresses the transcriptional activity of IRF5 in the TLR-MyD88 pathway to restrain the development of autoimmunity. *Immunity* 2016;45:319-332.
- 18.- Van Heel DA, Udalova LA, De Silva AP, McGovern DP, Kinouchi Y, Hull J et al. Inflammatory bowel disease is associated with a TNF polymorphism that affects an interaction between the OCT1 and NF- κ B transcription factors. *Hum Mol Genet.* 2002;11:1281-1289.
- 19.- Finn DF, Walsh JJ. Twenty first century mast cell stabilizer. *Br J pharmacol.* 2013;170:23-37.
- 20.- Jeong YL, Kim YJ, Ju JW, Hong SH, Lee Mr, Cho SH et al. Identification of anti allergic effect of *Clonorchis sinensis*-derived protein venom allergen-like proteins(CsVAL). *Biochem Biophys Res Commun.* 2014;445:549-555.
- 21.- Amir-Moazami O, Alexia C, Charles N; Launay P, MonteroRC, Benhamou M. Phospholipid scramblase I modulates selected set of IgE receptor-mediated mast cell responses through LAT-dependent pathway. *J Biol Chem* 2008: 283 25514-25523.

- 22.- Meckel K, Li YC, Lim J, Kocherginsky M, Weber C, Almoghrabi A et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration is inversely associated with mucosal inflammation in patients with ulcerative colitis. *Am J Clin Nutr.* 2016; 104: 113-120.
- 23.- Kim JK, Seo YK, Park S, Park SA, Lim S, Lee S et al. Spiracoside inhibits mast cell activation and IgE-mediated allergic responses by suppressing phospholipase C-gamma-mediated signaling *Biochem Cell Biol.* 2015;93:227-235.
- 24.- Silvagno T, Consigliom M, Foglizzo V, Destefanis M, Pescarmona G, Mitochondrial translocation of vitamin D receptor is mediated by the permeability transition pore in human keratinocyte cell line, *PLoS One.* 2013; 8: e 54716.
- 25.- Sequeira VB, Rybchyn MS, Tongkao On-N, Gordon-Thomson C, Malloy PJ, et al. The role of the vitamin D receptor and ERp57 in photoprotection by 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃. *Mol Endocrinol.* 2012; 26:574-582.
- 26.- Rawlings DJ, Shwartz MA, Jackson SW, Meyer-Bahlburg A. Integration of B cell responses through Toll-like receptors and antigen receptors. *Nat Rev Immunol.* 2012;12:282-294.
- 27.- Maruotti N, Cantatore FP. Vitamin D and the immune system. *J Rheumatol.* 2010;37(3):491-495.
- 28.- Zhang Y, Leung DY, Richers BN et al. Macrophage proinflammatory cytokine production by targeting MAPK phosphatase-1. *J Immunol* 2012;188:2127-2135.
- 29.- Calton EK, Keane K, Soares MJ. The potential regulatory role of vitamin D in the bioenergetics of inflammation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2015;18(4):367-73.
- 30.- Daly RM, Gagnon C, Lu ZX, Magliano DJ, Dunstan DW, Sikaris KA et al. Prevalence of vitamin D deficiency and its determinants in Australian adults aged 25 years and older: a national, population based study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012;77(1):26-35.