

ZINCUL – MICROELEMENT IMPORTANT ÎN PATOLOGIA INFECȚIOASĂ

NICOLETA NEGRUȚ¹, FELICIA GALOȘ², CIPRIAN IOVAN³,
MIRCEA NANULESCU⁴

¹Catedra Sănătate Publică și Medicină Preventivă, Disciplina Boli Infecțioase

²Catedra Medicală II - Disciplina Pediatrie

³Catedra Farmacie

^{1,2,3}Facultatea de Medicină și Farmacie, Universitatea Oradea

⁴Catedra Pediatrie III, UMF „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca

Rezumat

Zincul reprezintă, din punct de vedere cantitativ, al doilea microelement după fier, în organismul uman, care însă nu realizează depozite, fiind necesar un aport permanent exogen. Rolul său esențial în buna desfășurare a activității celulare a fost recunoscut însă doar în ultimii 50 de ani. Zincul joacă un rol important în protecția celulară față de stresul oxidativ, precum și în cadrul răspunsului imun nespecific și specific. Până în prezent este demonstrat efectul benefic al zincului în tratamentul bolilor diareice acute și persistente la copil, infecțiilor de tract respirator și este în curs de evaluare în terapia hepatitei cronice C, leishmaniozei, leprei, malariei și tuberculozei.

Cuvinte cheie: zinc, infecții, imunitate.

ZINC – AN IMPORTANT TRACE ELEMENT IN INFECTIOUS PATHOLOGY

Abstract

Zinc is the second essential trace element, after iron, in the human body, which does not make deposits, requiring permanent exogenous intake.

Its pivotal role in the smooth running of cellular activity was recognized only in the last 50 years. Zinc plays an important role in the cellular protection against oxidative stress and in the nonspecific and specific immune response. The beneficial effect of zinc was demonstrated until now in acute and persistent diarrheal diseases in children, respiratory tract infections and is being evaluated in chronic hepatitis C, leishmaniasis, leprosy, malaria and tuberculosis.

Keywords: zinc, infection, immunity.

Introducere

Micromineralesle reprezintă substanțele minerale din organismul uman care se găsesc în cantitate mai mică de 0,01% din masa totală corporală sau a căror concentrație este de până la 1 parte la milion, cu un necesar zilnic sub 100 mg [1].

Zincul este indispensabil pentru creșterea și dezvoltarea microorganismelor, plantelor și animalelor.

În organism, zincul se găsește în cantitate totală de

aproximativ 1,5-2,5 g și reprezintă al doilea oligoelement esențial după fier, din punct de vedere cantitativ. Zincul se găsește în toate organele și țesuturile organismului (mai ales intracelular), precum și în toate lichidele acestuia. Cantități crescute de zinc se găsesc în prostată, hematii, pancreas, rinichi, sistemul osos și muscular, ficat și tegument. La nivelul cortexului cerebral și hipocampusului se găsesc cantitățile cele mai mari de zinc, având rol în neurotransmitere [2]. Necesarul zilnic de zinc variază între 2-13 mg/zi, fiind diferit în funcție de vârstă, sex, stări fiziologice speciale – sarcină sau lactație [2].

În natură zincul se găsește în complexe formate cu aminoacizii (proteine) și acizii nucleici.

Articol intrat la redacție în data de: 25.08.2011

Primit sub formă revizuită în data de: 12.10.2011

Acceptat în data de: 12.10.2011

Adresa pentru corespondență: Negrut.Mihaela@umfcluj.ro

Sursele naturale de zinc sunt reprezentate de alimentele bogate în proteine precum: carnea (miel, vită, porc, pasăre), produsele marine (stridii, pești, raci, crabi), ouăle, lactatele, germeii de grâu, semințele de dovleac și drojdia de bere. Deși cerealele conțin cantități importante de zinc, aproximativ 80% din cantitatea totală de zinc din boabele cerealiere se pierde prin procesare, zincul găsindu-se preponderent în zona germinativă (germene), stratul aleuronic și în pericarp, zone care sunt îndepărtate prin manoperele de pregătire precum decorticarea, măcinarea și cernerea. Fructele și legumele conțin cantități mici de zinc. Organismul uman nu poate asimila corespunzător zincul din proteinele de origine vegetală, comparativ cu cele de origine animală [1].

Alimentele bogate în zinc sunt în general scumpe, ceea ce a dus la apariția carenței în zinc la 30% dintre copii, la scară mondială (mai ales în țările în curs de dezvoltare), la vârste când există o vulnerabilitate maximă pentru această deficiență [1].

Limita maximă de toleranță la ingestia de zinc este de 40 mg/zi, cantitate ce reprezintă aportul zilnic maxim de zinc, care nu determină efecte nocive asupra organismului uman pentru persoane cu vârsta peste 18 ani [3]. Supradozarea acută cu zinc se manifestă prin greață, vărsături, inapetență, febră, cefalee, iar cea cronică determină scăderea concentrației cuprului, anemie hipocromă și scăderea eficacității sistemului imunitar [2, 3].

Metabolismul zincului

Zincul este distribuit pe scară largă în alimente, legat de aminoacizi și acizi nucleici și, teoretic, la acest nivel nu se găsește ca ion liber.

Absorbția sa în organism se face la nivelul proximal al intestinului subțire (mai ales la nivelul jejunului proximal și duodenului distal), sub formă de ion divalent Zn^{2+} .

Eliberarea sa sub formă de ion divalent se realizează în stomac și intestinul subțire sub acțiunea proteazelor și nucleazelor; mecanism favorizat de prezența pH-ului acid.

Ionul de zinc străbate marginea în perie a enterocitelor fie legat de proteine ZIP 4 (Zrt-, Irt-like Protein 4), fie prin difuziune pasivă sau paracelular (ultimele două mecanisme acționând în cazul prezenței unei concentrații mari de zinc în lumenul intestinal). Mecanismul de absorbție este inhibat de prezența fitaților, oxalaților (acidul oxalic), polifenolilor (taninul), fibrelor, cationilor bivalenți (Ca^{2+} , Cu^{2+} , Fe^{2+}). Absorbția zincului din proteinele vegetale este foarte scăzută, comparativ cu cea din proteinele de origine animală [1].

La nivelul enterocitului, zincul este utilizat pentru buna funcționare a celulei, este stocat sub formă de MT (metallothionein) și CRIP (cystein-rich intestinal protein) sau este exportat în plasmă prin membrana bazo-laterală enterocitară cuplat cu proteine transportoare ZnT-1, 2, 3, 4 (Zinc Transporter) și ZIP care îl cedează albuminelor.

Legat de albumine, zincul ajunge în circulația

portală și prin intermediul acesteia la nivel hepatic. În hepatocit este înglobat în metaloenzyme și eliberat în plasmă cuplat cu albumină (cca. 60%), transferină, α_2 globulină, imunoglobuline G (cca. 15-40%), cisteină, histidină (sub forma complexului histidină-zinc-cisteină, cca. 1-8%), fiind apoi transportat și utilizat la nivelul diferitelor celule și țesuturi.

Concentrația plasmatică a zincului este de 80-120 $\mu g/dl$ (12-18 micromoli/l).

La nivel celular, zincul este introdus în celulă cu ajutorul moleculelor ZIP 1, 2, 4, 6, 7, 8 sau 14, apoi utilizat în compoziția metaloenzimelor sau depozitat sub formă de MT. De la nivelul MT, zincul poate fi eliberat sub acțiunea proteazelor lizozomale și a pH-ului acid, fiind ulterior utilizat de celule [1].

Homeostazia zincului este asigurată de recirculația enterohepatică, majoritatea zincului fiind eliminată prin intermediul secrețiilor de la nivelul tractului gastrointestinal în lumenul intestinal, de unde o parte este reabsorbit reintrând în circulația portală, iar restul este eliminat prin materii fecale.

Alte căi de eliminare a zincului sunt prin urină, prin secreții sudoripare, prin procesul de exfoliere a celulelor de la nivelul pielii și în cantitate foarte mică prin spermă, secreții menstruale și fire de păr.

Rolul zincului în imunitate

La nivelul organismului uman zincul intră în componența a peste 300 de enzime, având rol catalitic, regulator și structural [4].

Zincul are rol atât la nivelul răspunsului imun nespecific, cât și la nivelul celui specific.

În cadrul răspunsului imun nespecific, la nivelul barierelor epiteliale, zincul joacă un rol important, demonstrat prin ruperea complexelor joncționale intercelulare și dezorganizarea citoscheletului în urma privării organismelor de zinc [5]. Scăderea activității celulelor Natural Killer (NK) și celulelor Natural Killer T (NKT); alterarea fagocitozei și prezentării antigenice la nivelul macrofagelor; scăderea maturării și a exprimării complexului major de histocompatibilitate clasa II de către celulele dendritice; alterarea producției de citokine la nivelul mastocitelor sunt alte efecte negative ale scăderii nivelului de zinc asupra răspunsului imun înăscut [6].

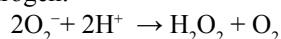
Răspunsul imun specific poate fi grav periclitat de deficitul în zinc.

Prezența zincului este necesară pentru activitatea timuliniei, un polipeptid responsabil de diferențierea celulelor imature cu formarea L (limfocite) T_{H1} (helper) [7]; deficitul de zinc ducând la alterarea procesului de formare a LT imunocompetente, la atrofierea timusului și a țesutului limfatic [8], asociat cu scăderea procentului de $LT_{CD8+CD73+}$ considerați precursori ai LT_{CD8+} citotoxice [9].

Dezechilibrarea raportului între LT_{H1} , influențate de deficitul de zinc și LT_{H2} , neinfluențate de ionul de zinc,

determină dezechilibrarea sintezei citokinelor. Secundar, apare scăderea concentrației interferonului IFN- γ , factorului de necroză tumorală TNF- α și IL 2 (sintetizați de populația de LT_{H1}), comparativ cu menținerea constantă a concentrației IL 4, 5, 6 și 10 (sintetizate de populația de LT_{H2}).

Zincul are rol antioxidant prin inhibarea NADPH (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate) oxidaza responsabilă de producerea radicalului liber al oxigenului, ionul superoxid O₂⁻. Ionul de zinc, alături de cel de cupru, sunt necesari pentru funcționarea izoenzimelor SOD₁ (Superoxid dismutaza), aflate în citosol, mitocondrii, spațiu intermembranar și SOD₃, situată extracelular. Superoxid dismutazele sunt o familie de metaloenzyme, cu rol antioxidant prin reducerea anionului superoxid la peroxid de hidrogen:



Prin această acțiune, celula este protejată de efectele nocive ale radicalilor de oxigen. În cadrul infecțiilor zincul este introdus în hepatocit de ZIP 14 și stocat în ficat sub formă de MT. MT este considerat reactant de fază acută, sinteza sa fiind indusă de ionul de zinc, glucagon, glucocorticoizi, specii reactive de oxigen, endotoxine, IL1, IL6, TNF- α [1,10]. MT este recunoscută ca având rol antioxidant prin înlăturarea oxidului nitric, ionului superoxid și a radicalului hidroxil [11].

La nivel celular, zincul are rol antiapoptotic, prin protejarea celulei de stresul oxidativ cu formarea reversibilă a unui complex thiolat, cu rol de protecție a proteinelor împotriva speciilor reactive de oxigen și prin blocarea activării caspazei 3, din cadrul cascadei caspazelor, responsabilă cu moartea celulară [6,12]. Deficitul de zinc determină creșterea producției de glucocorticoizi, hormoni care au rol proapoptotic pentru precursorii limfocitari [13,14]. Secundar deficitului în zinc apare limfopenia pe linia limfocitelor T și B.

Zincul este necesar pentru sinteza ADN-ului, transcrierea ARN-ului, pentru diviziunea celulară și activarea celulelor [8].

Deficiența în zinc determină în consecință scăderea numărului și funcției limfocitelor T, B, a macrofagelor, a raportului CD4⁺/CD8⁺ și scăderea activității celulelor NK (Natural Killer).

Rolul zincului în bolile infecțioase

Zincul este esențial pentru diferențierea și maturarea LT (prin intermediul timulinei - hormon zinc dependent), pentru activitatea LT citotoxice, LT helper, celulelor NK, macrofagelor, neutrofilelor și pentru sinteza de citokine indispensabile în cadrul comunicării interleucocitare, dezechilibrul dintre citokine determinând secundar perturbarea sintezei de anticorpi.

Deficiența de zinc este asociată în cursul infecțiilor cu perturbări la nivel central și periferic ale răspunsului imun și secundar cu creșterea susceptibilității organismului

uman și animal pentru infecții cu virusuri, bacterii, funghi și protozoare [15].

Semnele deficitului sever de zinc sunt cel mai bine ilustrate în cazul copiilor suferinzi de acrodermatită enteropatică. Acrodermatita enteropatică este o boală autosomal recesivă, determinată de o mutație la nivelul genei *SLC39A4*, genă care codează o proteină transmembranară, parte a proteinei căraș pentru zinc și fier (ZIP 4). Proteina este implicată în absorbția zincului la nivel enterocitar. Absența ei determină malabsorbție, iar secundar hipozincemie severă, la câteva săptămâni după naștere la copiii alimentați cu lapte de vacă sau imediat după perioada de alăptare la sân, proteina existând în cantitate mică și în laptele matern. Netratați corespunzător, copiii dezvoltă dermatită cu localizare periorificială și acrală, alopecie, falimentul creșterii, infecții fungice sau bacteriene frecvente, modificări de comportament și afectări neurologice, soldate cu decesul acestora în primii ani după naștere. Modificările sunt reversibile la administrarea de zinc.

Funcția zincului de prevenire a infecțiilor a fost studiată la pacienții aflați în stadiul IV al infecției cu virusul HIV. Studiile au demonstrat rolul pozitiv al administrării zincului asupra numărului de limfocite CD4⁺, la persoanele tratate cu zinc, asociat la terapia HAART (highly active antiretroviral therapy - terapia antiretrovirală cu acțiune mărîtă), comparativ cu cele tratate doar cu HAART. Efectul de creștere al limfocitelor CD4⁺ este rezultatul fie al influenței pozitive pe care o are zincul asupra activității timice, fie a scăderii apoptozei limfocitare, fie a rolului antioxidant pe care îl are zincul în cadrul procesului inflamator [15]. Infecțiile oportuniste recidivante determină hipozincemie care are efect negativ asupra evoluției infecției cu HIV. La acești pacienți, administrarea suplimentară de zinc în doze mici și pentru o durată scurtă de timp a dus la scăderea până la dispariție a infecțiilor recidivante cu *Candida albicans* și *Pneumocystis carinii* [15].

Zincul are atât rol preventiv în boala diareică acută la copii, cât și rol terapeutic, determinând scăderea duratei episoadelor acute (cu 20%), a necesarului de SRO (săruri de rehidratare orală), a volumului scaunului diareic, a riscului de persistență a diareei după ziua a 7-a (cu 43-47%) și a eșecului terapeutic în boala diareică persistentă [16,17]. Terapia cu zinc în diareea infecțioasă a fost studiată conform Cochrane Database of Systematic Reviews în 18 trialuri eligibile, însumând 6200 de copii, având ca areal țări cu risc pentru deficit de Zn [18]. Rezultatele studiilor au confirmat:

- eficacitatea la copilul > 6 luni,
- scurtarea duratei diareei acute cu 12,27 ore,
- reducerea duratei diareei persistente cu 15,84 ore

[18].

În cadrul infecțiilor respiratorii, zincul, prin efectul său imunomodulator, determină scăderea incidenței IACRI (infecții acute de căi respiratorii inferioare) cu 15% și a morbidității IACR (infecții acute de căi respiratorii) în

următoarele 2 luni după suplimentarea cu zinc [17,19].

Zincul determină scăderea incidenței diareei determinate de *Entamoeba Histolytica*, prin rolul pozitiv pe care zincul îl joacă în cadrul răspunsului imun celular [20].

La pacienții cu hepatită virală, studiile au arătat efectul pozitiv pe care zincul îl are prin rolul său antioxidant, fiind cunoscut faptul că stresul oxidativ este responsabil de distrugerea hepatocitară în cadrul acestei patologii [21], asociat rolului de modulare imun și antiviral pe care zincul în joacă la acești pacienți [4].

Până în prezent este în curs de evaluare rolul zincului în leishmanioză, lepră, malarie și tuberculoză [19,22,23].

Concluzii

Scăderea concentrației plasmatice a zincului determină scăderea concentrației și activității metaloenzimelor, asociat cu disfuncționalitatea sistemului imun, ceea ce face organismul uman vulnerabil la acțiunea agenților infecțioși și a stresului oxidativ.

Până în prezent este recunoscut rolul său pozitiv în tratarea anumitor boli infecțioase, cum ar fi infecțiile de tract respirator, bolile diareice acute și persistente la copil.

Studii viitoare sunt necesare pentru evaluarea efectului curativ sau preventiv al administrării zincului în patologia infecțioasă.

Bibliografie

1. Gropper SS, Smith JL, Groff JL. Advanced nutrition and human metabolism. 5th Edition, Wadsworth, 2009
2. Fauci AS EB, Kasper DL, Hauser SL, et al. Eds. Harrison's Principles of Internal Medicine. 17th Edition, McGraw-Hill Companies, 2008
3. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine - National Academy of Sciences Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. Courtesy of the National Academy Press, Washington, DC, 2001; 442-501
4. Overbeck S, Rink L, Haase H. Modulating the immune response by oral zinc supplementation: a single approach for multiple diseases. Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis, 2008; 56(1):15-30
5. Finamore A, Massimi M, Conti Devirgiliis L, et al. Zinc

deficiency induces membrane barrier damage and increases neutrophil transmigration in Caco-2 cells. J Nutr, 2008; 138(9):1664-1670

6. John E, Laskow TC, Buchser WJ, et al. Zinc in innate and adaptive tumor immunity. J Transl Med, 2010; 8:118

7. Prasad AS. Zinc: mechanisms of host defense. J Nutr, 2007; 137(5):1345-1349

8. Prasad AS. Zinc: role in immunity, oxidative stress and chronic inflammation. Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care, 2009; 12(6): 646-652

9. Prasad AS. Zinc and immunity. Molecular and Cellular Biochemistry 1998; 188(1):63-69

10. Yin X, Knecht D, Lynes M. Metallothionein mediates leukocyte chemotaxis. BMC Immunology, 2005; 6(1):21

11. Swindell WR. Metallothionein and the biology of aging. Ageing Research Reviews, 2011; 10(1):132-145

12. Adamo AM, Zago MP, Mackenzie GG, et al. The role of zinc in the modulation of neuronal proliferation and apoptosis. Neurotox Res, 2010; 17(1):1-14

13. Fraker PJ, King LE, Laakko T, et al. The dynamic link between the integrity of the immune system and zinc status. J Nutr, 2000; 130(5S Suppl):1399S-406S

14. Fraker PJ, King LE. Reprogramming of the immune system during zinc deficiency. Annu Rev Nutr, 2004; 24:277-298

15. Mocchegiani E, Muzzioli M. Therapeutic application of zinc in human immunodeficiency virus against opportunistic infections. J Nutr, 2000; 130(5S Suppl):1424S-31S

16. Cuevas LE, Koyanagi A. Zinc and infection: a review. Annals of Tropical Paediatrics 2005; 25(3):149-160

17. Haider BA, Bhutta ZA. The effect of therapeutic zinc supplementation among young children with selected infections: a review of the evidence. Food Nutr Bull, 2009; 30(1 Suppl):S41-59

18. Lazzerini M, Ronfani L. Oral zinc for treating diarrhoea in children. Cochrane Database Syst Rev, 2008; (3):CD005436

19. Brown KH, Pearson JM, Baker SK, et al. Preventive zinc supplementation among infants, preschoolers, and older prepubertal children. Food Nutr Bull, 2009; 30(1 Suppl):S12-40

20. Long KZ, Rosado JL, Montoya Y, et al. Effect of Vitamin A and Zinc Supplementation on Gastrointestinal Parasitic Infections Among Mexican Children. Pediatrics, 2007; 120(4):e846-855

21. Stehbens WE. Oxidative stress in viral hepatitis and AIDS. Experimental and Molecular Pathology 2004; 77(2):121-132

22. Prasad AS. Zinc: role in immunity, oxidative stress and chronic inflammation. Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care, 2009; 12(6):646-652

23. Prasad AS. Impact of the Discovery of Human Zinc Deficiency on Health. J Am Coll Nutr, 2009; 28:257-265