

Rola cynku w kształtowaniu odporności organizmu

The role of zinc in shaping the immunity

Magdalena Julia Jabłońska

Wydział Lekarski, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaj Kopernika

■ **Słowa kluczowe:** cynk, jonofory, układ odporności.

■ **Keywords:** zinc, ionophores, immune system.

■ **Abstract:** Zinc is one of the trace elements in the human body. It conditions the proper course of many processes, including the co-creation of numerous enzymes, participation in DNA synthesis and RNA transcription and reproduction, regulates the secretion of enzymes and pancreatic hormones, and also modulates synaptic transmission within glutaminergic neurons. At the same time, its critical role in shaping the mechanisms of cellular and humoral immunity has been demonstrated. In addition, zinc ions are an important antioxidant that has a protective effect on cells. Zinc ions can induce or inhibit apoptosis depending on the concentration. The available literature data indicate high antiviral effectiveness of zinc ionophores in cell cultures. An "ionophore" is defined as a molecule that is capable of reversibly binding metal ions and transporting them across biological membranes which are impermeable to the ions themselves. The results obtained so far indicate the direction of further research on the use of zinc ionophores as antiviral compounds.

■ Wprowadzenie

Cynk w ludzkim organizmie stanowi jeden z mikroelementów, czyli pierwiastków śladowych. Zgodnie z definicją mianem mikroelementów określa się pierwiastki, których zapotrzebowanie w codziennej diecie nie przekracza 100 mg. Zalecane dzienne spożycie ustalone przez Instytutu Żywności i Żywienia różni się w zależności od płci oraz wieku:

- niemowlęta do 1. r.ż. – 5 mg/d;
- dzieci od 1 do 9 lat – 10 mg/d;
- dziewczęta i kobiety – 10-13 mg/d (ciężarne 12-16 mg/d, karmiące 16-21 mg/d);
- chłopcy i mężczyźni – 14-16 mg/d [1].

Zawartość tego pierwiastka w organizmie waha się w granicach 2-4 g, tym samym cynk stanowi drugi najpowszechniejszy w organizmie pierwiastek śladowy [2,3,4]. Zrealizowa-

nie dziennego zapotrzebowania na cynk jest szczególnie istotne, ponieważ pierwiastek ten, w odróżnieniu od jonów żelaza, nie podlega magazynowaniu w organizmie [3].

Przyswajalność cynku z pożywienia bogatego w produkty roślinne, jak i zwierzęce wynosi 20-40%, lecz może ulec zmniejszeniu w zależności od zawartości błonnika pokarmowego, fitynianów lub innych składników mineralnych, tj.: manganu lub miedzi [1,4]. Podstawową przyczyną niedoboru cynku jest **niedożywienie**, będące powszechnym problemem krajów rozwijających się. W przypadku krajów wysoko rozwiniętych na niedobór cynku narażeni są szczególnie weganie oraz wegetarianie, osoby starsze, kobiety w ciąży i podczas laktacji, a także obciążone chorobami przewlekłymi z komponentą zapalną. np. nieswoistym zapaleniem jelit [4,6].

■ Główne funkcje cynku

Pierwiastek ten pełni liczne i różnorodne funkcje w organizmie. Jony cynku współtworzą tzw. palce cynkowe, będące domeną białkową odpowiedzialną za wiązanie specyficznych fragmentów DNA, tym samym są elementami budulcowymi blisko 750 czynników transkrypcyjnych. Ponadto pełnią rolę budulcową i aktywacyjną, uczestnicząc w tworzeniu ok. 2000 enzymów, w skład których wchodzi przedstawiciele każdej z 6 klas [5]. Jony cynku modulują również zewnątrz- i wewnątrzwydzielniczą funkcję trzustki. Pierwiastek ten uczestniczy w wydzielaniu hormonów oraz enzymów trzustkowych [6,7]. O ważności roli cynku w tych procesach świadczą badania przeprowadzone na szczurach. Wyniki wskazywały, iż obniżone stężenie cynku wiązało się ze zmniejszeniem sekrecji insuliny, co bezpośrednio skutkowało osłabionym wychwytem glukozy

do komórek [8]. Ponadto cynk pełni funkcję modulatora przekaźnictwa synaptycznego w neuronach glutaminergicznych [9]. Warunkuje również prawidłowy przebieg spermatogenezy oraz syntezy hormonów steroidowych [10].

■ Istotna rola jonów cynku w kształtowaniu odporności organizmu

Udział jonów cynku w kształtowaniu odporności komórkowej oraz humoralnej organizmu jest wielokierunkowy i złożony, natomiast ich deficyt znacząco zwiększa podatność organizmu na choroby zakaźne [5,11]. Opisując rolę tego pierwiastka, należy uwzględnić, iż cynk reguluje proliferację, różnicowanie, dojrzewanie i funkcjonowanie leukocytów i limfocytów [12]. Właściwości antyoksydacyjne cynku stanowią jedno z zabezpieczeń komórki przed uszkodzeniami wywołanymi uwalnianymi podczas reakcji zapalanej wol-



ZINCAS® ODPORNOŚĆ
ODPORNOŚĆ NA WYŻSZYM POZIOMIE

CYNK + JONOFORY
innowacyjny kompleks

suplement diety

SUPLEMENT DIETY
CYNK+
KOMPLEKS JONOFORÓW

Zn
EGCG
KWERCETyna

60 tabletek a 0,5g

nymi rodnikami. Ponadto jony cynku modują czynność układu immunologicznego, tj.: adhezję monocytów do śródbłonna, fagocytozę makrofagów, chemotaksję granulocytów, wybuch tlenowy czy produkcję cytokin i interleukin [13].

Prawidłowe stężenie cynku jest jednym z czynników warunkujących równowagę między subpopulacjami limfocytów T. Już umiarkowanie nasilony deficyt cynku skutkuje obniżeniem stężenia IL-2 oraz IFN- γ . W przeciwieństwie do zmian w poziomie cytokin syntetyzowanych limfocytów Th1, stężenie cytokin charakterystycznych dla komórek Th2 nie wykazało takich wahań. Większa podatność limfocytów Th1 na supresję ich funkcji poprzez niedobór cynku skutkuje osłabieniem aktywności makrofagów, a także zmniejszeniem syntezy przeciwciał [13,16,17]. Co ważne, zniwelowanie dysproporcji między subpopulacjami komórek Th jest możliwe poprzez uzupełnienie niedoboru cynku [12-14,16,17]. Niedobór cynku powoduje również dysproporcję między limfocytami Tc a całkowitą pulą limfocytów T, na korzyść limfocytów cytotoksycznych oraz prowadzi do zwiększenia stosunku komórek pamięci do naiwnych limfocytów T [15,16].

Podczas początkowej fazy stanu zapalnego dochodzi do fizjologicznego przesunięcia cynku z krwi do komórek. Skutkiem tego jest wyindukowanie przejściowego obniżenia stężenia tego pierwiastka we krwi, będącego jednym z sygnałów mobilizujących układ odpornościowy do walki. Aktywowana kaskada cytokin prozapalnych potęguje ekspresję peptydów wiążących pierwiastek, takich jak metalotioneina, biorąca udział w utrzymaniu homeostazy tego pierwiastka w organizmie. Zgromadzone w ten sposób jony cynku wykazują działanie toksyczne wobec sfagocytowanych patogenów, a także mogą działać protekcyjnie poprzez stabilizację błon biologicznych komórek zaangażowanych w neutralizację patogenów [11,18].

■ Przewlekły niedobór cynku

Przewlekły niedobór tego pierwiastka powoduje nasilenie syntezy cytokin prozapalnych, tym

samym mając odzwierciedlenie w inicjacji oraz przebiegu wielu chorób zapalnych, autoimmunologicznych i neurodegeneracyjnych. Ponadto dochodzi do przeorganizowania odpowiedzi humoralnej organizmu na skutek zintensyfikowanego obumierania niedojrzałych limfocytów B i T. Wynika to z nasilenia stresu oksydacyjnego, a także nasilenia syntezy endogennych glikokortykosteroidów. Zmiany te, prócz zwiększonej podatności na infekcje, przejawiają się w postaci limfopenii oraz atrofii grasicy, a także zmniejszeniem stężenia jej hormonów (tymozyny, tymuliny i tymostymuliny)[2,13,18].

Należy również zauważyć zależny od stężenia wpływ na indukcję apoptozy jednojądrzastych komórek krwi. Wykazano, że stężenie jonów powyżej 100 μ M u zdrowych osób przyczyniło się do stymulacji syntezy i uwalniania cytokin, a także supresji proliferacji komórek. Dodatkowo, przy stężeniach powyżej 100 μ M doszło do wzrostu stężenia czynników proapoptotycznych uczestniczących w wewnątrzkomórkowych szlakach apoptozy. Natomiast stężenie przekraczające 300 μ M wiązało się z obniżeniem stężenia antyapoptotycznych czynników jądrowych: kappaB, Bcl-2 i Bcl-X (L). Należy dodać, iż opisane procesy miały miejsce w przypadku farmakologicznych stężeń cynku, natomiast nie dochodziło do nich przy stężeniach fizjologicznych w zakresie 2-15 μ M [15].

■ Homeostaza jonów cynku

Z uwagi na udział jonów cynku w wielu kluczowych dla organizmu procesach, w tym ich **krytycznej roli** w modulacji odpowiedzi immunologicznej, niezbędna jest ścisła regulacja ich stężenia w przestrzeni zewnątrz- oraz wewnątrzkomórkowej.

Za utrzymanie homeostazy odpowiadają rodziny białek Zip i ZnT oraz metalotioneiny. Działanie wymienionych białek jest przeciwstawne. Białka Zip uczestniczą w transporcie jonów cynku do wnętrza komórki z przestrzeni zewnątrzkomórkowej bądź z pęcherzyków znajdujących się wewnątrz cy-

tozolu, natomiast białka z rodziny ZnT odpowiadają za wypływ jonów poza komórkę [6,14].

■ Jonofory

Jonofory są to cząsteczki zdolne do odwracalnego wiązania jonów metali i transportowania ich przez nieprzepuszczalną błonę biologiczną komórki bądź organelli. Na skutek transferu jonów w obrębie komórki dochodzi do zmian w ich gradiencie [19]. Konsekwencją tego jest zaburzenie wielu wewnątrzkomórkowych szlaków sygnałowych, skutkujących obumarciem komórki.

Wiele jonoforów to naturalnie występujące substancje produkowane głównie przez bakterie oraz grzyby z rodzaju *Fusarium*. Należy do nich m.in. **kalcyminocyna** produkowana przez *Streptomyces chartreusensis*, a także **cynkoforyna** produkowana przez *Streptomyces griseus*. Ponadto znane są również jonofory pochodzenia roślinnego, do których należy m.in. **chlorochina** znana z działania przeciwmalarycznego, **kwercetyna** występująca powszechnie w wielu roślinach, a także **pirytion**, którego naturalnym źródłem jest roślina *Allium stipitatum* [20-24].

Dostępne są dane literaturowe wskazujące na szczególnie duży udział jonoforów cynkowych w ograniczeniu replikacji wirusów w hodowlach komórkowych. Pośród nich znalazły się m.in. wirus grypy, HCV, HIV, HSV, rinowirus, MERS-CoV czy SARS-CoV-1 [24-28]. Wydaje się, że jony cynku wywierają działanie hamujące na replikację pikornawirusów poprzez zaburzenie prawidłowego przetwarzania proteolitycznego poliprotein wirusowych [29,30]. Uzyskane dotąd wyniki wskazują kierunek dalszych badań nad zastosowaniem jonoforów cynku jako związków przeciwwirusowych.

Ponadto sugeruje się, iż jonofory cynku mogą wykazywać działanie przeciwnowotworowe [22,23]. Badania prowadzone na liniach komórkowych ludzkiego raka jajnika A2780 przez Xue i wsp. wykazały, iż połączenie chlorochiny z cynkiem zwiększało cytotoksyczność chlo-

rochiny, co w konsekwencji doprowadziło do apoptozy w komórkach nowotworowych [22].

Lista wybranych jonoforów cynkowych z uwzględnieniem źródła pochodzenia [20-24,29,30]

Syntetyczne

kilochinol

dijodohydroksychinolina

ditiokarbaminiany

Naturalne

kwercetyna

chlorochina

galusan epigallokatechiny (EGCG)

hinokitiol

cynkoforyna

pirytion

■ Podsumowanie

Prawidłowe stężenie cynku warunkuje właściwy przebieg wielu procesów zachodzących w organizmie. Celem niniejszego artykułu było zwrócenie uwagi Czytelnika, iż zaburzenie homeostazy jonów cynku wywiera niekorzystny wpływ na każdą składową budującą układ odpornościowy, a także promuje apoptozę. Dlatego ważne jest zadbanie o prawidłowo zbilansowaną dietę zdolną do pokrycia dziennego zapotrzebowania na cynk, jak również inne makro- i mikroelementy. Ponadto należy wykazać czujność wobec stanów predysponujących do wystąpienia zmniejszonego stężenia jonów cynku, w celu wdrożenia skutecznej suplementacji. Suplementacja cynkiem, tak jak innych składników mineralnych, powinna odbywać się na zlecenie oraz pod kontrolą lekarza, z uwzględnieniem aktualnego stanu zdrowia. Należy pamiętać, iż długotrwała suplementacja tego pierwiastka może wtórnie wyindukować zaburzenia przyswajania miedzi i żelaza. Spowodowane jest to wzrostem stężenia białka odpowiadającego za wiązanie miedzi [31]. Tym samym w przypadku konieczności długotrwałej

suplementacji cynku należy rozważyć równoczesne zwiększenie podaży miedzi. Powinno się unikać jednoczesowego stosowania cynku z tetra-
cyklinami, ponieważ dochodzi do zmniejszenia wchłaniania antybiotyku. © P

Magdalena Julia Jabłońska
magdalena.jablonska14@gmail.com
Nadesłano: 20-11-2020

Piśmiennictwo:

1. Szczesniak M, Grimling B, Meler J. Zinc – element of health. *Farm Pol.* 2014;70(7):363-366.
2. Zielińska-Pisklak M, Szeleszczuk Ł, Kuras M. The role of vitamin C and zinc in supporting the immune system. *Lek w Polsce.* 2013;23(11-12):13.
3. Pęksa JW, Grabowska R, Pęksa M. Zinc – effects on the immune system and deficiency symptoms. *Lek w Polsce.* 2020;30(03):22-26.
4. Koźlicka I, Przysławski J. Zinc effect on the occurrence and course of diseases in adults. *ROCZN. PZH.* 2007;58;NR 3:557-562.
5. Scott A Read SA, Stephanie Obeid, Chantelle Ahlenstiel, Golo Ahlenstiel G. The Role of Zinc in Antiviral Immunity, *Advances in Nutrition.* 2013;10(4):696–710.
6. Bosco MD, Mohanasundaram DM, Drogemuller CJ, i wsp. Zinc and zinc transporter regulation in pancreatic islets and the potential role of zinc in islet transplantation. *Rev Diabet Stud.* 2010; 7(4):263-274.
7. Guo L, Lichten LA, Ryu M-S. STAT5-glucocorticoid receptor interaction and MTF-1 regulate the expression of ZnT2(Slc30a2) in pancreatic acinar cells. *PNAS.* 2010;107(7):2818–2828.
8. Faure P, Roussel AM, Martinie M, Osman M, Favier A, Halimi S. Insulin sensitivity in zinc-depleted rats: assessment with the euglycaemic hyperinsulinic clamp technique. *Diabete Metab.* 1991;17(3):325-331.
9. Kay AR, Tóth K. Is Zinc a Neuromodulator? *Sci Signal.* 2009;1(19): re3.
10. Mořka I, Wiechula D. Importance of zinc for the human body in the aspect of zinc supplementation. *Annales Academiae Medicae Silesiensis.* 2017;71:314-325.
11. Maywald M, Wessels I, Rink L. Zinc Signals and Immunity. *Int. J. Mol. Sci.* 2017;18, 2222; doi:10.3390/ijms18102222.
12. Skalny AV, Rink L, Ajsuvakova OP, Aschner M, Gritsenko VA, Alekseenko S, Svistunov AA, Petrakis D, Spandidos DA, Aaseth J, Aaseth J, et al: Zinc and respiratory tract infections: Perspectives for COVID-19 (Review). *Int J Mol Med* 2020;46:17-26.
13. Prasad AS. Zinc in Human Health: Effect of Zinc on Immune Cells. *Mol Med.* 2008;14:353–357.
14. Skrajnowska D, Bobrowska-Korczyk B. Role of Zinc in Immune System and Anti-Cancer Defense Mechanisms. *Nutrients.* 2019;11,2273; doi:10.3390/nu11102273
15. Chang KL, Hung TC, Hsieh BS i wsp. Zinc at pharmacologic concentrations affects cytokine expression and induces apoptosis of human peripheral blood mononuclear cells. *Nutrition.* 2006;22(5):465-474.
16. Raphael I, Nalawade S, Eagar TN, Forsthuber TG. T cell subsets and their signature cytokines in autoimmune and inflammatory diseases. *Cytokine.* 2015;74(1):5-17.
17. Prasad AS. Effects of Zinc Deficiency on Th1 and Th2 Cytokine Shifts. *The Journal of Infectious Diseases.* 2000;182(s1):S62–S68.
18. Paola B; Benedetti G, Albarède F, Miossec P . Zinc and its role in immunity and inflammation. *Autoimmunity Reviews.* 2015;14(4):277–285.
19. Pressman B. Biological applications of ionophores. *Annu. Rev. Biochem.* 1976;45:501–530.
20. Dabbagh-Bazarbachi Husam, Clergeaud Gael, Quesada Isabel M Ortiz, Mayreli O'Sullivan Ciara K., Fernández-Larrea Juan B. Zinc Ionophore Activity of Quercetin and Epigallocatechin-gallate: From Hepa 1-6 Cells to a Liposome Model. *Journal of Agricultural and Food Chemistry.* 2014;62(32):8085–8093.
21. Abbott BJ, Fukuda DS, Dorman DE, Occolowitz JL, Debono M, Farhner L. Microbial transformation of A23187, a divalent cation ionophore antibiotic. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 1979;16 (6): 808–812.
22. Xue Jing, Moyer, Amanda; Peng, Bing; Wu, Jinchang; Hannafon, Bethany N.; Ding, Wei-Qun. Chloroquine Is a Zinc Ionophore. *PLOS ONE* 2014; 9(10): e109180.
23. Ding, Wei-Qun; Lind, Stuart E. Metal ionophores – An emerging class of anticancer drugs. *IUBMB Life;*61 (11): 1013–1018.
24. Krenn BM, Gaudernak E, Holzer B, Lanke K, Kuppeveld FJM Van, Seipelt J. Antiviral Activity of the Zinc Ionophores Pyrrithione and Hinokitol against Picornavirus Infections. *Journal of Virology;* 83(1): 58–64.

25. te Velthuis AJ, van den Worm SH, Sims AC, Baric RS, Snijder EJ, van Hemert MJ. Zn(2+) inhibits coronavirus and arterivirus RNA polymerase activity in vitro and zinc ionophores block the replication of these viruses in cell culture. *PLoS Pathog.* 2010;6(11):e1001176.
26. Mizui, Tomokazu; Yamashina, Shunhei; Tanida, Isei; Takei, Yoshiyuki; Ueno, Takashi; et al. Inhibition of hepatitis C virus replication by chloroquine targeting virus-associated autophagy . *Journal of Gastroenterology.* 2009;45(2):195–203.
27. de Wilde, Adriaan H, Jochmans D, Posthuma CC, Zevenhoven-Dobbe JC, et al. Screening of an FDA-Approved Compound Library Identifies Four Small-Molecule Inhibitors of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Replication in Cell Culture. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2014; 58(8): 4875–4884.
28. Romanelli F, Smith K, Hoven A. Chloroquine and Hydroxychloroquine as Inhibitors of Human Immunodeficiency Virus (HIV-1) Activity. *Current Pharmaceutical Design.* 2004;10(21):2643–2648.
29. Aggett, PJ, Delves, HT, Harries, JT, Bangham, AD. The possible role of Diodoquin as a zinc ionophore in the treatment of acrodermatitis enteropathica. *Biochemical and Biophysical Research Communications* .1979; 87(2):513–517.
30. Lanke K, Krenn BM, Melchers WJG, Seipelt J, van Kuppeveld FJM. PDTC inhibits picornavirus polyprotein processing and RNA replication by transporting zinc ions into cells. *Journal of General Virology;* 88(4): 1206–1217.
31. Willis MS, Monaghan SA, Miller ML, McKenna RW, Perkins WD, Levinson BS, Bhushan V, Kroft SH. Zinc-induced copper deficiency: a report of three cases initially recognized on bone marrow examination. *Am J Clin Pathol.* 2005;123(1):125–31.