

Zinok a jeho uplatnenie vo fyziológii a patofyziológii kože

D. Buchvald

Súhrn

Zinok je esenciálnym stopovým prvkom v ľudskom tele, pôsobí ako signálny ión a ako kofaktor početných transkripčných faktorov a enzýmov. Jeho deficiencia na genetickom alebo dietetickom podklade môže viesť k rôznym patologickým zmenám. Koža podlieha neustálej obnove a kladie tak vysoké nároky na metaloenzy a iné proteíny závislé na zinku, ktoré tento proces riadia. Fyziologická funkcia zinku vystupuje do popredia najmä pri štúdiu hojenia rán a kontroly zápalového procesu. Stavy nedostatku zinku, ako napríklad acrodermatitis enteropathica, sa prejavujú rôznymi patologickými zmenami na koži.

Kľúčové slová

zinok – koža – hojenie rán – zápal

Summary

Zinc and its role in skin physiology and pathophysiology. Zinc is an essential trace element in the human body that serves as a signal transducer and cofactor in numerous transcription factors and enzymes. A zinc deficiency based on genetics or diet can lead to various pathological changes. Skin is subject to continual renewal, placing high demands on zinc-dependant metalloenzymes and other proteins that control this process. The physiological function of zinc is highlighted particularly in the study of wound healing and inflammation process control. Zinc deficiency conditions, such as acrodermatitis enteropathica, manifest with various pathological skin changes.

Keywords

zinc – skin – wound healing – inflammation

HOMEOSTÁZA ZINKU V ĽUDSKOM ORGANIZME

Denná potreba zinku zdravého dospelého človeka je 10–15 mg a je obsiahnutá v bežnom dennom množstve pestrej potravy. Diéta bohatá na živočíšne proteíny je zvyčajne bohatá aj na zinok. Absorpcia zinku z potravy v čreve (biodostupnosť) je však redukovaná obsahom chelátov kovov, najmä fytátov (inozitol hexafosfát) v cereáliách, ktoré precipitujú voľné ióny zinku na nerozpustné komplexy. Esenciálny nutričný význam zinku bol objavený až v 60. rokoch minulého storočia po správach o efekte suplementácie tohto prvku u neprosievajúcich detí v zaostalých poľnohospodárskych oblastiach Iránu a Egypta [1]. Na rozdiel, napr. od medi, sú zásoby zinku v organizme malé a pri nedostatočnom prívode sa jeho deficiencia prejavuje pomerne skoro. Na zabezpečenie fyziologickej homeostázy tohto prvku musí

byť preto zabezpečený jeho pravidelný príjem.

Zinok patrí medzi stopové biogénne prvky a hoci ho ľudský organizmus obsahuje len 2–3 g, je pre jeho jestvovanie nevyhnutný. Väčšina zinku je v tele viazaná na proteíny, ale prítomné sú aj prísne regulované malé množstvá voľných iónov tohto kovu. Po absorpcii v tenkom čreve je zinok distribuovaný, viazaný na plazmatické proteíny, ako napr. albumín, alfa2-makroglobulín a transferín. Takmer 90 % z celkového množstva zinku v tele je obsiahnutých vo svaloch a kostiach, približne 6 % je v koži, mnohonásobne viac v epiderme, ako v kóriu, odrážajúc tak proliferáciu aktivitu epitelu. Na bunkovej úrovni 30–40 % zinku je lokalizovaných v jadre, 50 % v cytoplazme a zvyšok je viazaný v membránach. Obsah zinku v bunke je pod prísnou homeostatickou kontrolou, ktorá bráni jeho nadmernej akumulácii a prípadnej následnej toxic-

kosti. Prestup zinku cez cytoplazmatickú membránu, ale aj cez membrány vnútrobunkových organel (endoplazmatické retikulum, mitochondrie, Golgiho aparát) regulujú dve rodiny proteínových transportérov – zinkové importéry (ZIP rodina) prenášajú zinok do cytosolu, transportéry rodiny ZnT ho prenášajú von z bunky alebo do vnútrobunkových organel [2]. V cytosole je väčšina iónov zinku viazaná na zinok viažuci proteín metalotioneín. Tento proteín reguluje dodávku zinku pre potreby enzýmov, transkripčných faktorov, rastových faktorov, hormonálnych receptorov a pre vnútrobunkové zásoby prvku.

Toxickosť zinku je veľmi nízka, LD50 u človeka je približne 3 g/kg telesnej hmotnosti a akútna intoxikácia je tak veľmi vzácna. Dlhodobá suplementácia vysokými dávkami zinku však môže viesť k deficiencii medi a toxický účinok je tak prejavom nedostatku tohto prvku.

VÝZNAM ZINKU PRE ORGANIZMUS

O význame zinku pre ľudský organizmus svedčí fakt, že približne 10 % ľudského genómu kóduje proteíny schopné viazať tento kov, ktorý sa v nich uplatňuje predovšetkým ako stabilizátor štruktúry, ale aj ako súčasť aktívneho centra mnohých metaloenzymov, resp. ako ich kofaktor [3]. Spomedzi viac ako 300 enzymov, ktoré pre uplatnenie svojej funkcie vyžadujú prítomnosť zinku, majú pre fyziologické procesy v koži význam napr. metaloproteinázy medzibunkovej hmoty (kolagenáza, elastáza, želatináza), podieľajúce sa na hojení rán, superoxiddismutáza, katalyzujúca odbúravanie reaktívneho superoxidového radikálu, alebo RNA a DNA polymerázy [4]. Ako zinkové prsty sa označujú domény mnohých proteínov, ktorých charakteristickú prstovitú priestorovú štruktúru stabilizujú atómy zinku a medzi ktoré patria, okrem už vyššie uvedených DNA a RNA polymeráz, napr. aj početné transkripčné faktory, regulujúce transkripciu rôznych génov. Voľný zinok sa uplatňuje ako neuromediátor v medzibunkovej komunikácii [5] a podobne ako kalcium pôsobí ako „druhý posol“ v intracelulárnych signalizačných dráhach, konvertujúc extracelulárne stimuly na intracelulárne signály [6].

Na bunkovej úrovni je zinok nevyhnutný pre proliferáciu a diferenciáciu buniek (metabolizmus nukleových kyselín a proteínov), ovplyvňuje procesy apoptózy (väzbou s regulátormi programovanej bunkovej smrti), chráni bunky pred voľnými radikálmi a oxidačným stresom (inhibícia indukovateľnej syntetázy oxidu dusnatého – iNOS, aktivácia superoxiddismutázy – SOD) a ovplyvňuje vývoj a mnohé funkcie buniek nervového systému, imunitného systému, ale aj mnohých ďalších systémov. Zinok je dôležitý aj pri vzniku kryštálikov inzulínu v sekrečných granulách Langerhansových ostrovčiek pankreasu a hrá zatiaľ neobjasnenú úlohu aj pri funkcii chuťových a čuchových receptorov.

FYZIOLOGICKÉ FUNKCIE ZINKU V KOŽI

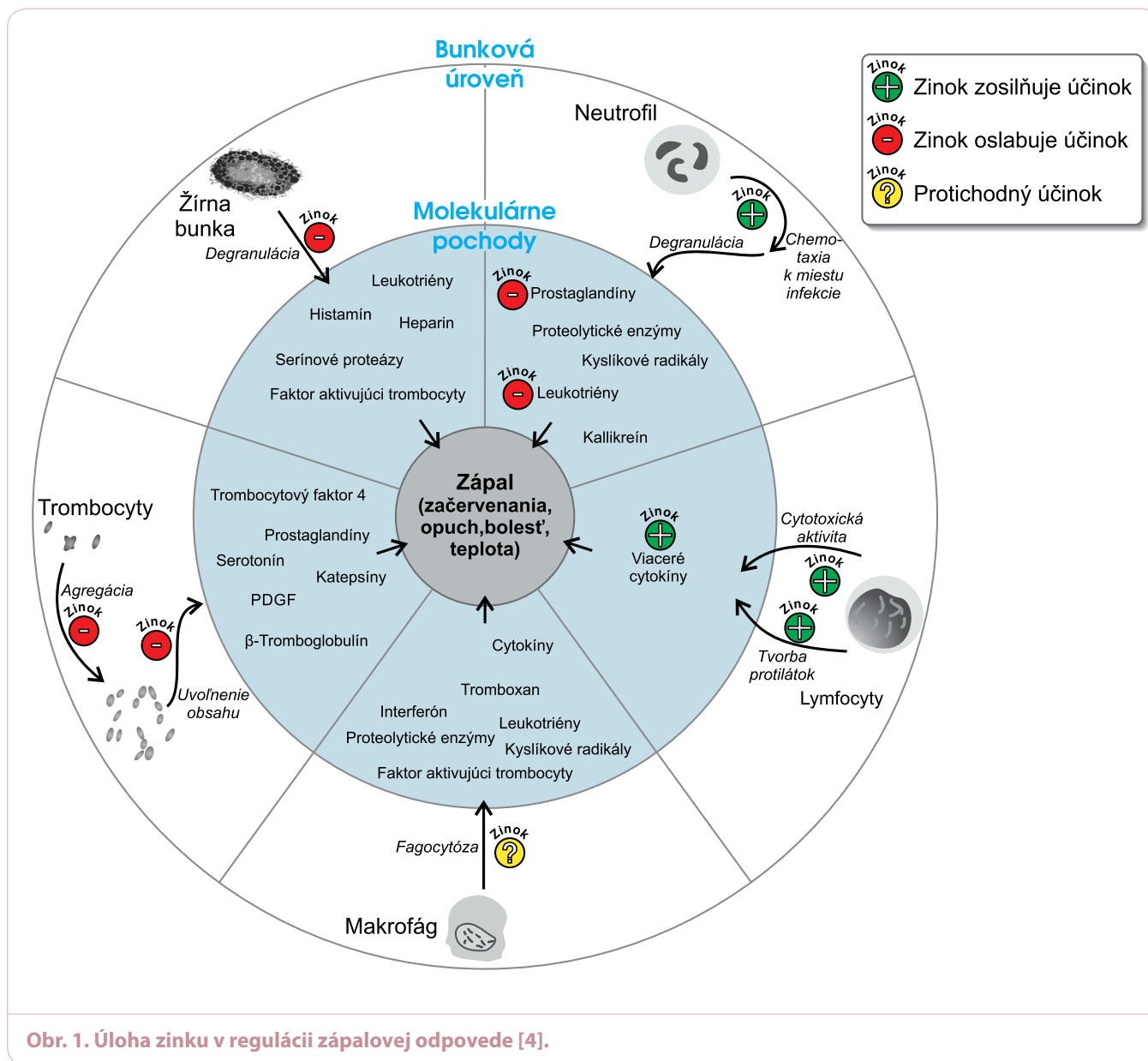
Koža je dôležitým cieľovým orgánom fyziologického aj patofyziologického uplatnenia zinku, ktorý sa spolupodieľa na procesoch jej morfogenézy (proliferácie a diferenciácie), obrany (imunitnej odpovede) aj obnovy (hojenia rán). Experimentálne navodený, ale aj prirodzene sa vyskytujúci vrodenný aj získaný nedostatok tohto esenciálneho stopového prvku sa prejavuje rôznorodými klinickými obrazmi postihnutia kože, ktoré možno zvrátiť jeho suplementáciou. Okrem jednoznačne na zinok závislých patologických procesoch (ako napr. acrodermatitis enteropathica alebo zlé hojenie rán) sa terapeutický efekt zinku využíva aj pri viacerých iných dermatózach (akné, hidradenitis suppurativa), ktorých spojitosť s metabolizmom zinku nie je celkom jasná.

Zinok sa v koži uplatňuje predovšetkým v priebehu hojenia rán a pri regulácii zápalových procesov. Mnohé z biochemických procesov prebiehajúcich pri hojení rán možno urýchliť suplementáciou zinku, ktorá vedie k zvýšenej expresii metalotioneínov a zinkových metaloenzymov. Na druhej strane, akákoľvek porucha expresie na zinok závislých transkripčných faktorov ovplyvňujúcich transkripciu génov pre rastové faktory má za následok poruchu hojenia rán [7].

Metalotioneíny, viažuce intracelulárny zinok, zabezpečujú jeho dodávku pre potreby biochemických procesov hojenia. Štúdium hojenia experimentálnych rán ukázalo rýchly nárast množstva zinku v koži okraja rany už v priebehu prvých 24 hod po poranení a vzostup jeho množstva dosiahol až 30 % v čase maximálnej tvorby granulačného tkaniva a reepitelizácie. Paralelne s akumuláciou zinku bola zaznamenaná aj zvýšená expresia metalotioneínu v keratinocytoch okraja rany, makrofágoch a dermálnych fibroblastoch. Pokles množstva zinku a expresie metalotioneínu v neskorších fázach hojenia zodpovedal redukovanej mitotickej aktivite pri vyzrievaní jazvy [8].

Zinok sa prostredníctvom metaloenzymov podieľa na všetkých fázach hojenia rany. Vo včasných fázach po poranení, v ktorých je v popredí zápalová reakcia oblasti rany, sa uplatňuje na zinok závislá alkalická fosfatáza. Tento enzým, uvoľňovaný z epitelových buniek, katalyzuje defosforyláciu adenozínmonofosfátu za vzniku adenozínu, ktorý má výrazné protizápalové účinky a podieľa sa na ukončení zápalovej fázy hojenia [4]. Alkalická fosfatáza je však aj senzitívnym markerom angiogenézy asociovej s novotvorbou spojivového tkaniva [7]. Aktivita metaloproteináz spojivového tkaniva sa významne zvyšuje po poranení kože a tieto na zinok závislé proteolytické enzýmy sa spolupodieľajú na debridmente rany a rekonštrukcii medzibunkovej hmoty. Tak tvorba granulačného tkaniva ako aj reepitelizácia rany a remodelovanie vytvoreného spojivového tkaniva vyžadujú možnosť migrácie buniek a degradácia matrix metaloproteinázami, ktoré špecificky štiepia bielkoviny medzibunkovej hmoty, ako napr. kolagén, elastín, laminín, vitronektín a fibronektín, pohyb nových buniek v hojacej sa rane umožňuje. DNA a RNA polymerázy, rovnako ako rôzne transkripčné faktory, obsahujú domény charakteru zinkových prstov a spoločne regulujú transkripciu génov kódujúcich kľúčové proteíny podieľajúce sa na procesoch hojenia rán – napríklad gény bunkovej replikácie a gény proteínov medzibunkovej hmoty.

Zinok zohráva dôležitú úlohu aj ako modulátor imunitného systému, a to imunity vrodenej aj získanej. Na úrovni vrodenej imunity zinok napríklad znižuje expresiu adhezívnych molekúl keratinocyty, znižuje expresiu a funkciu receptorov prirodzenej imunity (receptory podobné Toll – TLR) a znižuje produkciu niektorých prozápalových cytokínov (interleukínu IL-1 β , faktora nekrotizujúceho nádory TNF α) keratinocyty [3]. Vo všeobecnosti má teda zinok na úrovni vrodenej imunity kože protizápalovú aktivitu. O význame zinku pri zmierňovaní zápalovej reakcie mechanizmom negatívnej spätnej väzby svedčí aj nový



Obr. 1. Úloha zinku v regulácii zápalovej odpovede [4].

poznatok o tlivom, protizápalovom účinku proteínu A20, ktorý obsahuje domény charakteru zinkových prstov a ktorý inhibuje vnútrobunkovú signalizáciu zápalovej odpovede mediovaných transkripčným faktorom NF-kapB [9]. Na druhej strane však, účinok zinku môže byť, v závislosti od jeho koncentrácie a od aktuálnej koncentrácie prítomných cytokínov aj prozápalový, a môže zvyšovať produkciu napr. TNF α [6]. Rovnako aj na celulárnej úrovni môže byť efekt zinku odlišný v závislosti od cieľovej bunky – na degranuláciu žirných buniek a uvoľnenie mediátorov trombocytov má inhibičný efekt, na cytotoxickú aktivitu NK

buniek a chemotaxiu neutrofilov efekt stimulačný. Aj na úrovni získanej imunity zink pôsobí diferencovane na rôzne subpopulácie T lymfocytov. Prostredníctvom hormónu tymulín, ktorého aktivita je závislá na zinku, stimuluje Th1 subpopuláciu T lymfocytov (produkciu interferónu IFN γ) a tým protiinfekčnú imunitu organizmu. Zvýšenie plazmatickej hladiny zinku zvyšuje aktivitu lymfocytov [10]. Na druhej strane, zink prostredníctvom blokady transkripčného faktora STAT3 inhibuje prozápalovú aktivitu Th17 subpopulácie T lymfocytov a tým ich možné uplatnenie v imunopatogenetických procesoch autoimunitných

chorôb [2]. Úlohu zinku v regulácii zápalu znázorňuje obr. 1.

KLINIKA DEFICIENCIE ZINKU

Deficiencia zinku v experimente vedie k malformáciám, retardácii rastu, hypogonadizmu, poruchám nervovej činnosti a k zhoršenej funkcii imunitného systému. Fyziologická sérová hladina zinku je v rozsahu 10–18 $\mu\text{mol/l}$, nízka sérová hladina však ešte nie je dôkazom skutočnej deficiencie zinku v tkanivách a len jednoznačná klinická odpoveď na suplementáciu je definitívnym dôkazom etiológie klinických ťažkostí. V mnohých oblastiach sveta je nedostatok zinku

podmieneny dietetickými faktormi [11]. U chorých s nefrotickým syndrómom alebo cirhózou pečene sú zvýšené straty tohto stopového prvku. Marginálna deficiencia zinku je možná aj v našich podmienkach a môže byť napríklad jedným z faktorov recidivujúcich infekcií dýchacích ciest u detí.

Na klinickej úrovni sa chronický mierny nedostatok zinku prejavuje suchosťou kože, zvýšeným vypadávaním vlasov a spomaleným hojením rán. Kožné prejavy sú sprevádzané symptómami postihnutia aj iných systémov – spomalením rastu u detí, hypogonadizmom u mužov, poruchami vnímania chuti, častými infekciami pre poruchy systému bunkovej imunity. Takýto klinický obraz sa najčastejšie vyskytuje u osôb s nedostatočným príjmom zinku v potrave, u pacientov s malabsorpčným syndrómom, chronickou renálnou nedostatočnosťou a u alkoholikov. Špecifickou populáciou, u ktorej mierna deficiencia zinku dosahuje vysokú prevalenciu, sú starší ľudia. U nich môže suplementácia zinku významne prispieť k zníženiu incidence infekčných chorôb [3].

Klinický obraz akútneho nedostatku zinku sa môže vyvinúť u pacientov na parenterálnej výžive bez dostatočnej suplementácie tohto prvku. V popredí sú prejavy akútnej dermatitídy predilekčne

lokalizovanej v periorálnej oblasti, preriedenie vlasov, hnačky a mentálna apatia. Syndróm je zvyčajne reverzibilný a ťažkosti ustupujú po zodpovedajúcej suplementácii zinku.

Deficiencia zinku spôsobená jeho nedostatočnou resorpciou z potravy v tenkom čreve je patogenetickým podkladom acrodermatitis enteropathica. Táto choroba je geneticky podmienená, s autotézomovorecesívnym typom dedičnosti, a jej príčinou je niektorá z mutácií génu kódujúceho jeden z transportných proteínov zinku ZIP4 [12]. Kožné prejavy sa objavujú u dieťaťa krátko po ukončení jeho dojčenia. Zahŕňajú ložiská dermatitídy s tvorbou pluzgierov lokalizované okolo telesných otvorov a na rukách a nohách, alopeciu. Ochorenie je sprevádzané hnačkami, opakovanými infekciami, pomalým hojením rán a spomaleným psychickým vývojom. Celoživotná perorálna suplementácia zinku je liečbou voľby.

Literatúra

1. Prasad AS. Zinc in human health: effect of zinc on immune cells. *Mol Med* 2008; 14(5–6): 353–357.
2. Fukada T, Yamasaki S, Nishida K et al. Zinc homeostasis and signaling in health and diseases: Zinc signaling. *J Biol Inorg Chem* 2011; 16(7): 1123–1134.
3. Brocard A, Dréno B. Innate immunity: a crucial target for zinc in the treatment of inflammatory dermatosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25(10): 1146–1152.
4. Schwartz JR, Marsh RG, Draelos ZD. Zinc and skin health: overview of physiology and pharmacology. *Dermatol Surg* 2005; 31(7): 837–847.
5. Frederickson CJ, Koh JY, Bush AI. The neurobiology of zinc in health and disease. *Nat Rev Neurosci* 2005; 6(6): 449–462.
6. Haase H, Rink L. Functional significance of zinc-related signaling pathways in immune cells. *Annu Rev Nutr* 2009; 29: 133–152.
7. Lansdown AB, Mirastschijski U, Stubbs N et al. Zinc in wound healing: theoretical, experimental, and clinical aspects. *Wound Repair Regen* 2007; 15(1): 2–16.
8. Lansdown AB, Sampson B, Rowe A. Sequential changes in trace metal, metallothionein and calmodulin concentrations in healing skin wounds. *J Anat* 1999; 195(3): 375–386.
9. Coornaert B, Carpentier I, Beyaert R. A20: central gatekeeper in inflammation and immunity. *J Biol Chem* 2009; 284(13): 8217–8221.
10. Rink L, Gabriel P. Zinc and the immune system. *Proc Nutr Soc* 2000; 59(4): 541–552.
11. Wessells KR, Brown KH. Estimating the global prevalence of zinc deficiency: results based on zinc availability in national food supplies and the prevalence of stunting. *PLoS One* 2012; 7(11): e50568–e50578.
12. Andrews GK. Regulation and function of Zip4, the acrodermatitis enteropathica gene. *Biochem Soc Trans* 2008; 36(6): 1242–1246.

doc. MUDr. Dušan Buchvald, PhD.

Detská dermatovenerologická klinika
LF UK a DFNSP Bratislava
buchvald@nextra.sk