

Rola witaminy C i cynku we wspomaganie układu odpornościowego

Monika Zielińska-Pisklak^{1,3}, Łukasz Szeleszczuk², Marzena Kuras¹

¹Katedra i zakład Chemii Nieorganicznej i Analitycznej, Wydział Farmaceutyczny, Warszawski Uniwersytet Medyczny, kierownik: prof. dr hab. Wacław Kołodziejski

²Zakład Chemii Fizycznej, Wydział Farmaceutyczny, Warszawski Uniwersytet Medyczny, kierownik: prof. dr hab. Iwona Wawer

³Apteka Wilanowska, Warszawa

Wprowadzenie

Oslabiona odporność bywa powodem częstych infekcji i przeziębień, zwłaszcza w sezonie jesienno-zimowym. Najlepszą ochronę przed różnego rodzaju patogenami zapewnia prawidłowo działający układ odpornościowy. Jego wzmacnianie poprzez zbilansowaną dietę, bogatą w witaminy i mikroelementy, oraz umiarkowany, regularny wysiłek fizyczny, a także odpowiednią ilość odpoczynku i snu, jest bardzo istotne w profilaktyce chorób zakaźnych i pasożytniczych.

Ludzki układ odpornościowy jest systemem złożonym; w jego skład wchodzi takie narządy jak a) grasica – odpowiedzialna za rozwój i selekcję limfocytów T, (b) szpik kostny – będący miejscem dojrzewania limfocytów B, (c) śledziona – w której odbywa się rozpoznanie antygenów z krwi, (d) węzły chłonne – których zadaniem jest identyfikacja antygenów krążących w chłonce, (e) liczne tkanki limfatyczne związane z błonami śluzowymi (MALT – *musoca-associated lymphatic tissue*), m.in. skóry (SALT – *skin associated lymphatic tissue*), przewodu pokarmowego (GALT – *gut-associated lymphatic tissue*), nosa (NALT – *nasal-associated lymphatic tissue*) i oskrzeli (BALT – *bronchus-associated lymphatic tissue*) [1,2].

Odpowiedź systemu immunologicznego na kontakt z patogenem (wirusy, bakterie, alergeny i inne) jest złożona i opiera się na dwóch związanych ze sobą mechanizmach: nieswoistym i swoistym. Odpowiedź nieswoista, stanowiąca pierwszą linię obrony organizmu przed patogenami, polega na aktywacji niektórych leukocytów (monocytów i granulocytów), komórek tkanki łącznej – makrofagów oraz szeregu białek, takich jak: układ dopełniacza, defenzyna, laktoferyna czy katepsyna [3]. Drugi typ odpowiedzi układu odpornościowego, zwany również adaptacyjnym, odbywa się przy udziale limfocytów B i wytwarzanych przez nie przeciwciał, a także limfocytów T cytotoksycznych, uruchamiających proces apoptozy, limfocytów T pomocniczych oraz limfocytów T regulatorowych i produkowanych przez nie cytokin [4,5]. Jak już wspomniano, prawidłową funkcję systemu immunologicznego zapewnia m.in. dieta bogata w witaminy i mikroelementy; przy czym dla zachowania odporności najistotniejsze z nich są witamina C i cynk. Poniżej przedstawiono przegląd literatury na temat ich roli we wspomaganie układu odpornościowego.

Witamina C

Witamina C, zwana także kwasem askorbinowym, jest pochodną glukozy o budowie gamma-laktonu i silnych właściwościach redukcyjnych (formą utlenioną jest kwas dehydroaskorbinowy). To związek chemiczny rozpuszczalny w wodzie, nietrwały – wrażliwy na działanie tlenu i wysokich temperatur. Regularne przyjmowanie witaminy C, oprócz zapobiegania skorbutowi i innym chorobom tkanki łącznej, stosowane jest w profilaktyce i eliminacji objawów przeziębienia [6].

Pierwszą osobą, która zwróciła uwagę na korzystne skutki przyjmowania witaminy C w dużych ilościach, był dwukrotny laureat Nagrody Nobla – Linus Pauling. W roku 1973 założył prywatny instytut – Linus Pauling Institute of Science and Medicine (USA), w którym prowadził badania nad biologiczną

rolą witaminy C [7]. Pomimo wielu badań klinicznych wciąż nie udało się jednoznacznie określić mechanizmu, dzięki któremu regularne przyjmowanie witaminy C zmniejsza częstotliwość występowania przeziębień. Liczne źródła naukowe sugerują plejotropowe działanie kwasu askorbinowego i wynikające z niego korzystne właściwości farmakologiczne. Jak wynika z szeregu badań, podawanie chorym witaminy C w odpowiedniej dawce skraca czas trwania infekcji i łagodzi jej objawy [8].

Analizę wpływu witaminy C na poszczególne parametry odporności u osób poddanych intensywnemu wysiłkowi fizycznemu przeprowadzono na grupie sportowców. Udowodniono, że wykonywanie intensywnych ćwiczeń fizycznych powoduje wzrost liczby neutrofilii i ich aktywację. Wspomniane fagocyty w wyniku pobudzenia uwalniają szereg związków chemicznych o właściwościach utleniających (do tej grupy należą również rodniki, w tym reaktywne formy tlenu – ROS), które uszkadzają komórki wirusów i bakterii. Wiele z tych utleniaczy jest niestety równocześnie szkodliwych dla komórek człowieka, w tym dla samych neutrofilii; co więcej, związki te wydają się odgrywać istotną rolę w patogenezie wielu chorób, m.in. nowotworów [9,10]. Nadmierna produkcja ROS w wysiłku może zatem uszkodzić neutrofile i upośledzać ich funkcję, potencjalnie przyczyniając się do immunosupresji przez okres następujący po wysiłku fizycznym. Witamina C jest silnym przeciwutleniaczem i w ten sposób chroni komórki organizmu przed związkami o właściwościach oksydacyjnych, uwalnianymi przez neutrofile [11,12,13,14]. Fagocyty mają specyficzny system transportu, w którym utleniona forma witaminy C absorbowana jest do wnętrza komórek, gdzie następuje jej regeneracja poprzez redukcję [15,16]. Wydaje się zatem, że jednym z mechanizmów witaminy C w łagodzeniu objawów przeziębienia jest zabezpieczanie komórek (w szczególności fagocytów) przed stresem oksydacyjnym, zwiększonym znacznie podczas infekcji na skutek produkcji endogennych rodników [17,18,19,20].

Do tej pory opisano ponad 100 badań, w których analizowano wpływ witaminy C na różne elementy układu odpornościowego [21]. Dowiedziono bezsprzecznie, że stężenie witaminy C w fagocytach i limfocytach jest znacznie wyższe niż w osoczu, co oznacza, że pełni ona istotną funkcję we wspomnianych komórkach układu odpornościowego. W różnych testach witamina C miała istotny wpływ na migrację chemotaktyczną fagocytów [22], transformację limfocytów zakażonych wirusem grypy [23], produkcję interferonu oraz replikację wirusów [24,25]. Opisano również pobudzający wpływ witaminy C na ekspresję genów cząsteczek adhezyjnych monocytów [26].

W badaniu na grupie 120 pacjentów z rozrostem gruczołu krokowego wykazano, iż w porównaniu z grupą kontrolną wlew dożylny w dawkach 500 mg oraz 1000 mg dziennie witaminy C w ciągu 3 dni, w połączeniu ze standardową terapią, wywołał znacznie zwiększoną aktywność fagocytów, utrzymującą się w ciągu kilku dni po wykonaniu zabiegu resekcji prostaty [27].

Regularne wykonywanie intensywnych ćwiczeń fizycznych może wiązać się ze wzrostem poziomu cytokin zapalnych, co z kolei może przyczynić się do immunosupresji u sportowców. W jednym z badań mierzono stężenie różnych typów

interleukin (m.in. IL-1Ra, IL-1 i IL-10) u sportowców przed i po intensywnym, długodystansowym biegu. Poziomy mierzonych cytokin uległy znacznemu zmniejszeniu u osób, które przyjmowały witaminę C w dawce 1500 mg w porównaniu do grup: przyjmującej placebo oraz stosującej dawkę 500 mg omawianej witaminy [28].

Wyniki opublikowanych badań wskazują również na zwiększanie przez witaminę C proliferacji limfocytów T. W randomizowanym badaniu klinicznym, z udziałem osób zdrowych w podeszłym wieku, proliferacja limfocytów T po stymulacji za pomocą fitohemaglutyniny (PHA, *phytohemaglutine*) i konkwaliny A (ConA, *cocavaline A*) była znacząco wyższa po miesiącu podawania 500 mg witaminy C dziennie (w postaci iniekcji), w porównaniu z wartością początkową oraz z grupą kontrolną [29]. W kolejnym randomizowanym badaniu klinicznym, z udziałem sportowców, proliferacja limfocytów w odpowiedzi na PHA była wyższa w grupie osób przyjmującej 1500 mg witaminy C dziennie przez 7 kolejnych dni bezpośrednio przed i po wysiłku fizycznym, w porównaniu z grupą przyjmującą placebo [30].

Podawanie witaminy C w dawkach większych niż 200 mg dziennie w okresie od 3 tygodni do 6 miesięcy nie miało wpływu na częstość występowania przeziębień w populacji ogólnej, jak pokazano w pracy przeglądowej podsumowującej wyniki 32 badań klinicznych [31]. Zauważono jednak, że podaż witaminy C znacząco zmniejszała częstość występowania przeziębień (o ok. 40%!) u osób narażonych na wysiłek fizyczny lub zimno, tj. maratończyków oraz żołnierzy oddziałów stacjonujących w zimnym klimacie. Przeprowadzono również badania mające na celu ocenę wpływu podawania witaminy C na czas trwania przeziębienia. Udowodniono, iż dodatkowa suplementacja omawianą witaminą wiązała się z 8% i 14% redukcją czasu trwania choroby, odpowiednio u osób dorosłych i dzieci [32].

Długoterminowe randomizowane badanie kliniczne mające na celu określenie wpływu podawania witaminy C na ryzyko wystąpienia przeziębienia i czas trwania jego objawów zostało przeprowadzone na grupie kobiet i mężczyzn w Japonii. Populacja licząca 305 osób została podzielona na grupę pacjentów otrzymujących niską (50 mg dziennie) lub wysoką dawkę (500 mg dziennie) witaminy C przez kolejne 5 lat. Podczas gdy ryzyko wystąpienia pierwszego przeziębienia w ciągu 5 lat trwania badania było takie samo w obu grupach, to już częstotliwość wystąpienia drugiego lub większej liczby przeziębień u tej samej osoby podczas 5-letniego okresu obserwacji została zredukowana aż o ok. 70 % u osób otrzymujących kwas askorbinowy w dawce 500 mg dziennie. Ponadto średnia długość trwania kataru występującego przy przeziębieniu była znacząco niższa w grupie przyjmującej witaminę C w dawce 500 mg dziennie (średnio – 0,9 dnia), niż w grupie przyjmującej niższą dawkę kwasu askorbinowego (średnio 3,1 dnia) [33].

Przeprowadzono również dwa niezależne badania wpływu podaży witaminy C na częstość występowania zapalenia płuc. Suplementacja witaminy C w dawce 2000 mg dziennie przez dwa miesiące była związana ze zmniejszeniem o 85% częstości występowania zapalenia płuc w grupie amerykańskich rekrutów wojskowych, w porównaniu z grupą przyjmującą placebo. Podobne wyniki otrzymano w drugim badaniu, przeprowadzonym na populacji żołnierzy, gdzie suplementacja zmniejszyła o 80% częstotliwość występowania zapalenia płuc (w porównaniu z grupą kontrolną) [34].

Cynk

Cynk jest jednym z niezbędnych dla organizmu ludzkiego mikroelementów, wchodzącym w skład ponad 300 różnych

enzymów. Do najważniejszych z nich należą m.in.: (a) polimerazy DNA i RNA biorące udział w replikacji i transkrypcji materiału genetycznego, (b) dysmutaza ponadtenkowa stanowiąca pierwszą linię obrony komórki przed reaktywnymi formami tlenu (ROS), (c) anhidroza węglanowa – enzym warunkujący funkcje erytrocytów, kanalików nerkowych, komórek okładzinowych żołądka oraz tkanki mięśniowej [35,36]. Ponadto cynk bierze udział w produkcji i sekrecji wielu hormonów, m.in. insuliny, testosteronu, tyroksyny, a także reguluje pracę układu nerwowego i metabolizm witaminy A. Całkowita zawartość cynku w organizmie człowieka wynosi ok. 2 g. Mięśnie szkieletowe zawierają ok. 60% tego pierwiastka, natomiast kości – ok. 30% [37].

Szczególnie ważna jest rola cynku w kształtowaniu komórkowej i humoralnej odpowiedzi immunologicznej [38]. Zarówno wpływ wspomnianego pierwiastka na układ odpornościowy, jak i mechanizm działania immunomodulacyjnego jest złożony. Już w 1979 r. Fernandes i współautorzy zauważyli, że niedobór cynku skutkuje zanikiem tkanki limfatycznej u zwierząt doświadczalnych. Badania przeprowadzone na myszach z niedoborem cynku wykazały znaczne zahamowanie produkcji limfocytów T. Efekt ten został odwrócony po suplementacji cynkiem [39]. W następnych latach badania Chavakis i współautorów wykazały, iż cynk odgrywa istotną rolę już na najwcześniejszych etapach odpowiedzi immunologicznej. Obecność omawianego pierwiastka wywołuje adhezję leukocytów do śródbłonna, natomiast chelatowanie jego jonów zmniejsza zdecydowanie ich aktywację [40].

Szereg zaburzeń odporności wywołanych niedoborem cynku, dotyczących zwłaszcza odpowiedzi komórkowej, zauważono u osób dotkniętych akrodermatozą – rzadką chorobą genetyczną polegającą na zaburzeniu wchłaniania cynku. Wspomniani pacjenci cierpieli na częste, przewlekłe zakażenia wirusowe, bakteryjne i grzybicze. Szczegółowe badania wykazały atrofię grasicy i obniżenie poziomu jej hormonów (tymuliny, tyrozyny i tymostymuliny) oraz zmniejszoną proliferację limfocytów T pomocniczych [41].

Naukowcy pod kierownictwem Kaplana zauważyli umiarkowane upośledzenie odporności komórkowej, związane z niedoborem cynku u pacjentów odżywianych pozajelitowo. Zaobserwowane przez nich dysfunkcje dotyczyły zmniejszenia liczby limfocytów w krwi obwodowej, zaburzenia stosunku limfocytów T pomocniczych i regulujących, a także zmniejszonej aktywności komórek NK [42]. Bardzo podobne zaburzenia układu odpornościowego, polegające na zmniejszeniu stężenia tymuliny we krwi oraz aktywności limfocytów T i komórek NK, zaobserwowano w kolejnych badaniach z udziałem osób z łagodnym niedoborem cynku wywołanym dietą. Testy wykazały także obniżenie poziomu interleukiny-2 (IL-2) oraz interferonu- γ (IFN- γ). Natomiast stężenie interleukiny-4 (IL-4), interleukiny-6 (IL-6) oraz interleukiny-10 (IL-10) pozostało niezmienione. Na tej podstawie autorzy udowodnili, iż nawet niewielki niedobór cynku zaburza równowagę pomiędzy limfocytami Th1 i Th2. Wszystkie analizowane funkcje układu immunologicznego zostały przywrócone po rozpoczęciu odpowiedniej suplementacji cynkiem [43].

Badacze pod kierownictwem Driessena analizowali wpływ jonów cynku na różnego rodzaju leukocyty, m.in. limfocyty T, limfocyty B i monocyty, obserwując wzrost stężenia odpowiednich cytokin w surowicy po inkubacji z ZnSO₄. Najszybciej produkowany był czynnik martwicy guza (TNF- α), którego maksymalne stężenie zaobserwowano już po 16 godz. Po dwóch dobach maksymalne stężenie osiągnęły interleukina-1 β (IL-1 β) i interleukina-6 (IL-6). Wszystkie

wspomniane cytokiny produkowane są przez monocyty i na tej podstawie autorzy uznali, że właśnie ten rodzaj leukocytów jest najsilniej pobudzany przez jony cynku. Produkowany przez limfocyty T interferon γ (IFN- γ) osiągał maksymalny poziom w surowicy zdecydowanie później – dopiero w 6. dobie. Otrzymane wyniki sugerują, że zwiększona produkcja limfocytów T jest w przypadku jonów cynku reakcją wtórną (efektem kaskady cytokin), a za ich pobudzenie odpowiada produkowana przez monocyty interleukina-1 β (IL-1 β) [44].

Potencjalnych mechanizmów oddziaływania cynku na układ odpornościowy jest wiele. Prawdopodobnie ze względu na udział w syntezie kwasów nukleinowych, poprzez wpływ na aktywność polimeraz DNA i RNA, niedobór cynku hamuje proliferację komórek limfoidalnych [45]. Obecność cynku warunkuje także aktywność tymuliny – hormonu peptydowego wydzielanego przez komórki śródbłonna grasicy. Wspomniany mediator bierze udział w procesach dojrzewania limfocytów i ich aktywności cytotoksycznej oraz umożliwia produkcję interleukiny-2 (IL-2) [46]. Kolejny mechanizm działania cynku na system immunologiczny polega na stabilizacji błon komórkowych; przy niedoborze powoduje obniżenie fagocytozy i spadek związanej z nią aktywności bakteriofagowej makrofagów [47]. Cynk jest także ważnym regulatorem wewnątrzkomórkowej apoptozy limfocytów. Dlatego uważa się, że jego niedobór może wywoływać obniżenie produkcji limfocytów poprzez zmniejszenie ilości komórek prekursorowych i związany z nim zanik grasicy i limfopenię [48].

Liczne badania *in vitro* oraz kliniczne potwierdziły skuteczność cynku w zwalczaniu wirusów: przeziębienia i grypy [49,50,51], opryszczki [52,53] oraz HIV [54,55,56]. W badaniach naukowców pod kierownictwem Mossad zaobserwowano skrócenie czasu występowania takich objawów jak gorączka, nieżyt nosa i złe samopoczucie, przy podawaniu tabletek do ssania zawierających glukonian cynku. Za potencjalny mechanizm działania jonów cynku badacze uznali stabilizację błon komórkowych i blokowanie w ten sposób penetracji wirionów, a także wywoływanie zmian w strukturze kapsydów podczas namnażania wirusów i wzrost produkcji interferonu- α (IFN- α) o działaniu przeciwwirusowym [49]. Z kolei Varadinova i współautorzy, analizując rozwój wirusa opryszczki *in vitro*, stwierdzili, że kompleksy cynku z aminokwasami, m.in. kwasem asparaginowym, hamują namnażanie *Herpes simplex* typu 1. Za potencjalny mechanizm działania uznano hamowanie funkcji wirionów przez wiązanie jonów cynku z grupami sulfhydrylowymi glikoproteiny B oraz wzrost produkcji interferonu α (IFN- α) [53]. W licznych badaniach osób zakażonych wirusem HIV stwierdzono obniżony poziom cynku w surowicy krwi. Uważa się, iż hipocynkemia wiąże się z upośledzoną odpornością u pacjentów HIV-serododatnich i częstym występowaniem zakażeń oportunistycznych [54]. W badaniach grupy naukowców pod kierownictwem Falutza cynk był stosowany z powodzeniem jako uzupełnienie kuracji azydotymidyną (AZT) u osób z rozwiniętym zespołem nabytego upośledzenia odporności (AIDS). Związki zawierające cynk hamowały apoptozę limfocytów T i pobudzały proliferację tymocytów, poprawiając stan ogólny pacjentów [55].

Ze względu na stosunkowo duże dawki cynku, jakie może tolerować organizm człowieka, pierwiastek ten jest uważany za mało toksyczny [57,58]. Według FAO/WHO maksymalne dzienne spożycie wynosi do 45 mg/dzień u osób dorosłych oraz 23-28 mg/dzień dla dzieci [59]. Po wprowadzeniu do organizmu cynku w ilości 225-400 mg, którą uznaje się za toksyczną, może wystąpić ogólne osłabienie organizmu, nudności, biegunka, gorączka, ból w nadbrzuszu [60]. Należy zaznaczyć, że długotrwałe przyjmowanie wyższych niż

zalecane dawek Zn może prowadzić do zmian w metabolizmie innych pierwiastków, zwłaszcza miedzi, powodując jej niedobór [61,62].

Podsumowanie

Zaprezentowany w niniejszym artykule przegląd literatury naukowej dotyczy wpływu kwasu askorbinowego i cynku na układ odpornościowy. Na podstawie omówionych badań można stwierdzić, iż witamina C poprawia odporność organizmu w sposób nieswoisty, poprzez działanie antyoksydacyjne. Dzięki właściwościom przeciwutleniającym kwas askorbinowy chroni m.in. komórki neutrofilii, limfocytów i makrofagów przed stresem oksydacyjnym, zwiększonym znacznie podczas infekcji na skutek produkcji endogennych rodników. W przypadku jonów cynku działanie immunomodulujące jest bardziej specyficzne. Poprzez wpływ na aktywność polimeraz DNA i RNA wspomniany mikroelement przyspiesza proliferację komórek limfoidalnych, bierze udział w ich dojrzewaniu oraz hamuje ich apoptozę. Stabilizując błony komórkowe, wzmacnia fagocytozę i w ten sposób warunkuje aktywność bakteriofagową makrofagów. Badania naukowe przeprowadzone do tej pory nad witaminą C i cynkiem potwierdzają, że dieta bogata we wspomnianą witaminę i Zn jest jednym z czynników wzmacniających naturalną odporność.