

ZINCO E SELÊNIO: RELAÇÃO ENTRE A FUNÇÃO EFETORA DE MACRÓFAGOS E IMUNOSSENESCÊNCIA

Palavras-Chave: IMUNOSSENESCÊNCIA; MACRÓFAGO; ZINCO; SELÊNIO;

Autoras:

Júlia Gomes de Almeida [FCA-UNICAMP]

Prof./a Dr./a Marciane Milanski (orientador/a) [FCA-UNICAMP]

INTRODUÇÃO:

O processo de envelhecimento está relacionado a um declínio na homeostase fisiológica e, consequentemente, uma maior propensão para inflamação e surgimento de doenças crônicas (DEWAN et al., 2012). A resposta inflamatória é um processo desencadeado por um conjunto de fatores solúveis e celulares, em resposta a processos infecciosos, traumáticos ou autoimunes. Este processo fisiológico é crucial para a defesa do organismo em lesões e infecções e para promoção da regeneração e retorno ao estado de homeostase (NATHAN, 2002).

A manutenção do processo inflamatório durante o envelhecimento, o desenvolvimento do processo inflamatório não ocorre como esperado e, em muitas situações, a resposta é exacerbada, mesmo na ausência de antígenos, ou até mesmo, deficiente em outras, devido às alterações morfológicas e funcionais do sistema imunológico (KRABE; PERDESEN; BRUUNSGAARD, 2004) (WU et al., 2007). Essa inflamação sustentada pode ser denominada *inflammaging* e induz uma disfunção efetora das células imunes e consequentemente o aumento nas concentrações séricas basais de citocinas inflamatórias e proteínas de fase aguda (ANDERSEN-RANBERG et al., 2003).

Entre as células imunes, os macrófagos têm um papel crucial na homeostase através da fagocitose de detritos celulares, células tumorais e patógenos (CRUVINEL et al., 2010). No envelhecimento, os macrófagos apresentam um declínio de suas funções concomitante a um aumento progressivo do estado inflamatório, contribuindo para um estímulo desequilibrado e crônico do sistema imunológico.

Embora exista uma heterogeneidade genética considerável entre os indivíduos, no que diz respeito ao sistema imunológico, outros fatores como nutrição e escolhas alimentares são importantes pois, são suscetíveis a modificações e impactam na progressão da imunossenescência. A modulação da dieta e a suplementação nutricional podem ser estratégias para favorecer a função imunológica de idosos (DELLA BELLA et al., 2006). Um bom estado nutricional no organismo pode melhorar o estresse gerado pelo quadro inflamatório, resultando na prevenção de doenças crônicas e um envelhecimento saudável. Um quadro de imunossenescência prevê algumas perdas funcionais, e um perfil nutricional adequado, nesta fase, pode diminuir a chance de desenvolver doenças crônicas e reverter desfechos clínicos relacionados à idade (AHLUWALIA et al., 2001).

Nesse sentido, o intuito dessa revisão é demonstrar o possível benefício do status adequado de zinco e selênio durante o envelhecimento e seu efeito em células de macrófagos nos idosos. Desta forma, discutimos a correlação do zinco e selênio na modulação da função efetora de macrófagos senescentes.

METODOLOGIA:

A partir da seleção de estudos originais/experimentais, foi realizado uma revisão da literatura, abrangendo o tema sobre a influência do zinco e selênio na modulação da função efetora de macrófagos senescentes, entre outras células do sistema imune, no contexto da imunossenescência.

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

1 Zinco

O zinco (Zn) favorece a função efetora de células imunes, favorecendo os processos de fagocitose, e geração de ROS e NOS pelos monócitos e macrófagos, contribuindo com a eliminação de patógenos. O status adequado de zinco no organismo proporciona proliferação e diferenciação das células imunes, além disso, realiza transdução de sinal de apoio entre as células imunes (HAASE et al., 2008). monócitos. Em decorrência disso, a deficiência desse nutriente pode prejudicar a fagocitose, a eliminação de patógenos e a liberação de ROS por monócitos (ERSHLER et al., 1993) (HODKINSON et al., 2007).

O Zn está correlacionado com a modulação das citocinas, sendo que a deficiência desse mineral, induz a expressão de proteínas relacionadas à inflamação. A deficiência de Zn demonstrou um aumento nos níveis de TNF- α , IL-1, e IL-8 e mRNAs em células HL-60, em comparação às células suplementadas com zinco. Isto mostra que a deficiência de Zn modula positivamente as citocinas TNF- α , IL-1 e IL-8 na linhagem de células monócito-macrófágicas (HL-60) (BAO et al., 2003).

Estudos mostram que a população idosa, em comparação com adultos jovens, apresenta níveis mais baixos de zinco plasmático, aumento de marcadores oxidativos e citocinas inflamatórias (WIRTH, 1989) (ALLEN, 1983). Um estudo com células mononucleares (MNCs) de indivíduos idosos com deficiência de zinco mostrou que a expressão de IL-2 e IL-2 R α eram significativamente menores comparado aos indivíduos idosos sem deficiência de zinco. A expressão de IL-2 e IL-2 R α são dependentes de fator nuclear kappa-B (NF- κ B), sendo necessário o zinco para ativação e ligação ao DNA (PRASAD et al., 2006).

Um estudo mostrou que células de indivíduos idosos produziram menos IFN- α quando estimuladas, em comparação com pessoas mais jovens, embora o número de células de monócitos fosse similar, em ambos os grupos. Entretanto, em culturas suplementadas com concentrações fisiológicas de zinco, houve um aumento de IFN- α de forma semelhante em ambos os grupos, mostrando que a suplementação em pessoas idosas pode exibir bons resultados na melhoria da resposta imune.(CAKMAN; KIRCHNER; RINK, 1997) (Tabela 2).

TABELA 2 - MODULAÇÃO DOS MARCADORES INFLAMATÓRIOS EM CÉLULAS TRATADAS COM ZINCO

| REFERÊNCIA | RESPOSTA FISIOLÓGICA | MODELO ANALISADO |
|------------------------------|---|---|
| CAKMAN; KIRCHNER; RINK, 1997 | ↑ IFN- α | Monócitos humanos (suplementados com Zn) |
| PRASAD et. al, 2006 | ↓ IL-2 e IL-2R α (deficiência de Zn) | Células mononucleares (MNCs) |
| BAO et. al, 2003 | ↑ TNF- α , IL-1, e IL-8 (deficiência de Zn) | HL-60 (linhagem monócito-macrófago) |
| YUSUF et. al, 2019 | ↑ IL-1; IL-6 ↓ TNF- α | Camundongos contaminados com LPS (suplementados com Zn) |

2 Selênio

O selênio (Se) é um mineral que apresenta função antioxidant através das glutationas peroxidases (GPxs), prevenindo danos relacionados ao estresse oxidativo (WAI et al., 2020). Alguns estudos demonstraram a participação do selênio na modulação de células do sistema imune (GILL; WALKER, 2008), pois essas expressam a maioria dos 25 genes que codificam as selenoproteínas humanas, como as isoenzimas GPx (GPx1 e GPx4), exibindo os mais altos níveis de expressão em macrófagos (HUANG; ROSE; HOFFMAN, 2012).

O status de Se, no organismo, influencia a ativação de macrófagos, sendo demonstrado em um estudo com macrófagos de camundongos suplementados com Se, o aumento na produção de prostaglandina J2 (PJ2) anti-inflamatória e diminuição da produção da prostaglandina E2 (PGE2) pró-inflamatória (KAUSHAL et al., 2011). Além disso, o aumento da expressão e atividade do GPX1 foram associados à diminuição da expressão de COX-2 em macrófagos suplementados com Se (ZAMAMIRI-DAVIS et al. 2002).

Durante a inflamação, o Se coordenou uma troca de fenótipos M1 e M2 em macrófagos, sendo que a suplementação de Se atenuou significativamente os marcadores fenotípicos de macrófagos M1, na presença de estimulação com LPS, enquanto que, em contrapartida, aumentou a expressão de marcadores M2 (NELSON et al. 2016)(SHAY et al. 2017).

O Se exerce papel importante, protegendo contra danos celulares induzidos por ROS. As espécies reativas de oxigênio e nitrogênio (RONS) induzem a senescência celular, atuando na produção de IL-1 α , levando a um estado pró-inflamatório, o que aumenta a atividade do NF- κ B e a progressão de câncer (COPPÉ, et. al, 2008) (MCCARTHY et. al, 2013).

Além disso, o Se inibiu a fosforilação de proteínas chave da via MAPK e NF- κ B (importantes na resposta inflamatória) em macrófagos RAW 264,7, e aumentou a autofagia nessas células (ZANG et. al, 2020). A deficiência de Se gerou uma superprodução de ROS, em macrófagos RAW 264,7, levando a um aumento da expressão de genes pró-inflamatórios. mediadas pelo estresse oxidativo (Tabela 3).

TABELA 3 - MODULAÇÃO DOS MARCADORES INFLAMATÓRIOS EM CÉLULAS TRATADAS COM SELÊNIO

| REFERÊNCIA | RESPOSTA FISIOLÓGICA | MODELO ANALISADO |
|---|---|----------------------|
| KAUSHAL et. al, 2011 | ↑ PJ2 ↓ PGE2 | Macrófagos murinos |
| ZAMAMIRI-DAVIS et. al, 2002 | ↑ GPX1 ↓ COX-2 | Macrófagos RAW 264.7 |
| NELSON et al. 2016; SHAY et al. 2017 | ↑ Marcadores fenotípicos pró-inflamatório de macrófagos ↓ Marcadores fenotípicos anti-inflamatório de macrófagos | Macrófagos murinos |
| PRABHU et. al, 2002 | Deficiência de Se ↑ ROS; iNOS | Macrófagos RAW 264.7 |

CONCLUSÕES:

Durante a fase de envelhecimento, ocorrem alterações significativas no organismo, especialmente na resposta imune, gerando uma resposta inflamatória basal elevada persistente. Isso resulta em uma deficiência nos mecanismos efetores celulares, o que contribui para a eliminação ineficiente de patógenos e células tumorais. Nesse sentido, uma dieta equilibrada e balanceada, mantida nessa fase, bem como suplementação, quando necessária, de Zn e Se, pode favorecer o equilíbrio da resposta imune.

O Zn e o Se associam-se positivamente aos macrófagos, favorecendo sua função efetora, como sugerem os estudos *in vitro* com células humanas e de murinos, com diferentes concentrações desses nutrientes, havendo um nível de concentração mais favorável para atuação das células imunes. Portanto, mais estudos são necessários, demonstrando a interação do Zn e Se com células imunes, principalmente com macrófagos, para melhor entendimento de seus mecanismos celulares e moleculares.

BIBLIOGRAFIA

- Ahluwalia N, AM Mastro, R Ball, MP Miles, R Rajendra, and G Handte. **Cytokine production by stimulated mononuclear cells did not change with aging in apparently healthy, well-nourished women.** Mechanisms of Ageing and Development, 122:1269-1279, 2001.
- Allen JI, Perri RT, McClain CJ, Kay NE. **Alterations in human natural killer cell activity and monocyte cytotoxicity induced by zinc deficiency.** J Lab Clin Med. 1983;102(4):577-589.
- Andersen-Ranberg, K., Bruunsgaard, H., Hjelmborg, J. v., Pedersen, B. K., & Jeune, B. (2003). **Elevated levels of tumor necrosis factor alpha and mortality in centenarians.** The American journal of medicine, 115(4), 278–283.
- Andersen-Ranberg K, Bruunsgaard H, Hjelmborg J, Pedersen BK, Jeune B. **Elevated levels of tumor necrosis factor alpha and mortality in centenarians.** The American journal of medicine. 2003;115(4):278-83.
- Bao, et al. **Zinc modulates mRNA levels of cytokines.** American journal of physiology. Endocrinology and metabolism, 2003. 285(5), 1095–1102.
- Beharka, A. A., Wu, D., Han, S. N., & Meydani, S. N. (1997). **Macrophage prostaglandin production contributes to the age-associated decrease in T cell function which is reversed by the dietary antioxidant vitamin E.** Mechanisms of ageing and development, 93(1-3), 59–77.
- Boehmer, E. D., Goral, J., Faunce, D. E., & Kovacs, E. J. (2004). **Age-dependent decrease in Toll-like receptor 4-mediated proinflammatory cytokine production and mitogen-activated protein kinase expression.** Journal of leukocyte biology, 75(2), 342–349.
- Coppé JP, Patil CK, Rodier F, Sun Y, Munoz DP, et al. **Senescence-associated secretory phenotypes reveal cell-nonautonomous functions of oncogenic RAS and the p53 tumor suppressor.** PLoS Biol. 2008; 6:2853–68
- CRUVINEL, Wilson de Melo et al. Sistema imunitário: Parte I. **Fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória.** Rev. Bras. Reumatol., São Paulo, v. 50, n. 4, p. 434-447, Aug. 2010.
- Dewan SK, Zheng SB, Xia SJ, Bill K. **Senescent remodeling of the immune system and its contribution to the predisposition of the elderly to infections.** Chin Med J (Engl). 2012; 125(18):3325-3331.
- Della Bella S, Berti L, Presicce P, et al. **Peripheral blood dendritic cells and monocytes are differently regulated in the elderly.** Clin Immunol. 2007;122(2):220-228.
- Ershler WB, Sun WH, Binkley N, et al. **Interleukin-6 and aging: blood levels and mononuclear cell production increase with advancing age and in vitro production is modifiable by dietary restriction.** Lymphokine Cytokine Res. 1993;12(4):225-230.
- Ferrucci, L., Harris, T. B., Guralnik, J. M., Tracy, R. P., Corti, M. C., Cohen, H. J., Penninx, B., Pahor, M., Wallace, R., & Havlik, R. J. (1999). **Serum IL-6 level and the development of disability in older persons.** Journal of the American Geriatrics Society, 47(6), 639–646.
- Gill, H. and Walker, G. (2008), **Selenium, immune function and resistance to viral infections.** Nutrition & Dietetics, 65: S41-S47.
- Haase H, Ober-Blöbaum JL, Engelhardt G, et al. **Zinc signals are essential for lipopolysaccharide-induced signal transduction in monocytes.** J Immunol. 2008; 181(9):6491-6502.
- Hayek MG, Meydani SN, Meydani M, et. al. **Age Differences in Eicosanoid Production of Mouse Splenocytes: Effects on Mitogen-induced T-cell Proliferation.** Journal of Gerontology, Volume 49, Issue 5, September 1994, Pages B197–B207.
- Huang Z, Rose AH, Hoffmann PR. **The role of selenium in inflammation and immunity: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities.** Antioxid Redox Signal 2012;16:705–43.

Institute of Medicine (US) Panel on Dietary Antioxidants and Related Compounds. **Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids**. Washington (DC): National Academies Press (US); 2000. 7, Selenium.

Institute of Medicine (US) Panel on Micronutrients. **Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc**. Washington (DC): National Academies Press (US); 2001. 12, Zinc.

Kaushal N, Gandhi UH, Ravindra KC, Hegde S, Nelson SM, Narayan V, Vunta H, Paulson RF, Prabhu KS. **Selenoprotein-dependent upregulation of hematopoietic prostaglandin D2 synthase in macrophages is mediated through the activation of peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR γ)**. *J Biol Chem* 2011;286:27471–82.

Kim et. al, **Pyrithione, a Zinc Ionophore, Inhibits NF- κ B Activation**, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, V 259, I 3, 1999, 505-509.

Krabbe, K. S., Pedersen, M., & Bruunsgaard, H. (2004). **Inflammatory mediators in the elderly**. *Experimental gerontology*, 39(5), 687–699.

Lambert C, Preijers FWMB, Yanikkaya Demirel G, Sack U. **Monocytes and macrophages in flow: an ESCCA initiative on advanced analyses of monocyte lineage using flow cytometry**. *Cytometry B Clin Cytom*. 2017; 92(3):180-188.

Martinis, M., Franceschi, C., Monti, D., & Ginaldi, L. (2005). **Inflamm-ageing and lifelong antigenic load as major determinants of ageing rate and longevity**. *FEBS letters*, 579(10), 2035–2039.

Martinez, F. O., Sica, A., Mantovani, A., & Locati, M. (2008). **Macrophage activation and polarization**. *Frontiers in bioscience : a journal and virtual library*, 13, 453–461.

Mantovani, A., Sica, A., & Locati, M. (2005). **Macrophage polarization comes of age**. *Immunity*, 23(4), 344–346.

McCarthy DA, Clark RR, Bartling TR, Trebak M, Melendez JA. **Redox control of the senescence regulator interleukin-1 α and the secretory phenotype**. *J Biol Chem*. 2013;288(45):32149-32159.

Murray PJ, Allen JE, Biswas SK, et al. **Macrophage activation and polarization: nomenclature and experimental guidelines**. *Immunity*. 2014;41(1):14-20.

Murray, P., Wynn, T. **Protective and pathogenic functions of macrophage subsets**. *Nat Rev Immunol* 11, 723–737 (2011).

Nathan, C. **Points of control in inflammation**. *Nature* v. 420, n. 6917 (2002): 846-52.

Nelson SM, Shay AE, James JL, Carlson BA, Urban JF, Jr., Prabhu KS. 2016. **Selenoprotein Expression in Macrophages Is Critical for Optimal Clearance of Parasitic Helminth *Nippostrongylus brasiliensis***. *J Biol Chem*. 291(6): 2787–2798.

Prasad, et. al. **Correction of interleukin-2 gene expression by in vitro zinc addition to mononuclear cells from zinc-deficient human subjects: A specific test for zinc deficiency in humans**, *Translational Research*, Volume 148, Issue 6, 2006, Pages 325-333.

Renshaw M, Rockwell J, Engleman C, Gewirtz A, Katz J, Sambhara S. **Cutting edge: impaired Toll-like receptor expression and function in aging**. *J Immunol*. 2002;169(9):4697-4701.

Richard MJ; Roussel MA. (1999) **Micronutrients and ageing: intakes and requirements**. *Proceedings of the Nutrition Society* 58, 573–578

Shay AE, Diwakar BT, Guan BJ, Narayan V, Urban JF, Jr., Prabhu KS. 2017. **IL-4 up-regulates cyclooxygenase-1 expression in macrophages**. *J Biol Chem*. 292(35): 14544–14555.

WAI KM, Umezaki M, Umemura M, Mar O, Watanabe C. **Protective role of selenium in the shortening of telomere length in newborns induced by in utero heavy metal exposure**. *Environ Res*. 2020; 183:109202.

WIRTH JJ, Fraker PJ, Kierszenbaum F. **Zinc requirement for macrophage function: effect of zinc deficiency on uptake and killing of a protozoan parasite**. *Immunology*. 1989;68(1):114-119.

WU D, Marko M, Claycombe K, Paulson KE, Meydani SN. **Ceramide-induced and age-associated increase in macrophage COX-2 expression is mediated through up-regulation of NF-kappa B activity**. *J Biol Chem*. 2003;278:10983–10992.

WU D, Ren Z, Pae M, Guo W, Cui X, Merrill AH, et al. **Aging up-regulates expression of inflammatory mediators in mouse adipose tissue**. *Journal of immunology*. 179(7):4829-39, 2007.

Youn HS, Lim HJ, Choi YJ, Lee JY, Lee MY, Ryu JH. **Selenium suppresses the activation of transcription factor NF-kappa B and IRF3 induced by TLR3 or TLR4 agonists**. *Int Immunopharmacol*. 2008;8(3):495-501.

Yusuf, Sulaiman et al. **The effect of zinc supplementation on pro-inflammatory cytokines (TNF- α , IL-1 and IL-6) in mice with Escherichia coli LPS-induced diarrhea**. *Iranian journal of microbiology* vol. 11,5 (2019): 412-418.

Zamamiri-Davis F, Lu Y, Thompson JT, Prabhu KS, Reddy PV, Sordillo LM, Reddy CC. 2002. **Nuclear factor-kappa B mediates over-expression of cyclooxygenase-2 during activation of RAW 264.7 macrophages in selenium deficiency**. *Free Radic Biol Med*. 32(9):890–897

ZANG, et. al. **The effect of selenium on the autophagy of macrophage infected by *Staphylococcus aureus***, *International Immunopharmacology*, v 83, 2020, 106406.