ALIMENTAȚIA CA FACTOR AL MENȚINERII HOMEOSTAZIEI IMUNE

NUTRITION AS A FACTOR OF MAINTAINING IMMUNE HOMEOSTASIS

CZU: 612.39:612.017 **https://doi.org/10.59295/spd2024n.36**

Olga BULAT,
ORCID: 0000-0002-9667-6747
e-mail: bulatolga@mail.ru
Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie, Universitatea de Stat din Moldova

Summary. *Immune homeostasis is a balance between immunological tolerance and inflammatory immune responses, which is a key factor in maintaining the health of the body. Many endo and exogenous factors affect immune homeostasis. One such factor is nutrition. Macro and micronutrients found in food products in turn affect all body systems, including the immune system. This article analyzes the data in order to identify the main macro and microelements involved in maintaining immune homeostasis. It was found that nutrients, from which proteins, fats, carbohydrates can be isolated as macronutrients, as well as vitamins A, groups B, C, D, E, zinc, selenium, copper from micronutrients, more or less affect congenital and acquired immunity.*

Keywords: *immune cells, homeostasis, macroelements, microelements, the immune system*
Cuvinte-cheie: *celule imune, homeostazie, macroelemente, microelemente, sistemul imun.*

INTRODUCERE

Homeostazia imună optimă, depinde de o nutriție echilibrată, care asigură un aport suficient de nutrienți (macro și micro-nutrienți) pentru dezvoltarea și susținerea sistemului imun. Alimentația omnivorelor, inclusiv a oamenilor, constă din produse de origine animală și vegetală, care constă din macronutrienți (proteine, carbohidrați, acizi grași), (vitamine, minerale, ș.a.) și fibre alimentare, toate având funcții biologice importante.

ANALIZE ȘI DISCUȚII

Proteinele reprezintă macronutrienți importanți pentru sistemul imun, aminoacizii sunt esențiali pentru sinteza proteinelor imune, inclusiv citokine și anticorpi, care mediază răspunsurile imune. Aminoacizii exercită roluri multiple în sistemul imun, inclusiv reglarea activării celulelor imune adaptative și înnăscute (celule B și T, celule natural killer (NK), macrofage), proliferarea limfocitelor și producerea de anticorpi, citokine și factorii citotoxici. Peptidele bioactive eliberate prin digestia gastrointestinală au activități antioxidante, cresc activitatea de distrugere a celulelor NK, a activității fagocitare a macrofagelor; măresc numărul populațiilor de limfocite și producția de anticorpi și citokine citotoxici. Degradarea metabolică a aminoacizilor, spre exemplu, al triptofanului și

argininei, duce la producerea de substraturi chimice implicate în procesele biologice. Metabolismul triptofanului contribuie la sinteza cofactorului NAD+, care este implicat în reacțiile redox și transportul electronilor. Degradarea argininei este asociată cu inducerea căii necanonice NF-kB și cu reglarea transcripției genelor în contextul toleranței imune. Degradarea metioninei duce la sinteza glutationului, un compus organic antioxidant implicat în prevenirea stresului oxidativ, reglarea citotoxicității celulelor NK și T și a activității macrofagelor și activarea celulelor T [1].

Acizii grași sunt componente ale membranei celulare și modulează funcția celulară, acționând ca molecule de semnalizare care pot regla expresia genelor, de asemenea influențează funcțiile celulelor imune, servind ca precursori pentru sinteza compușilor lipidici implicați în reglarea răspunsurilor imune și a căilor inflamatorii. Acizii grași saturați activează un număr suplimentar de căi pro-inflamatorii, cum ar fi cea legată de complexul macromolecular intracelular Nod-like, care conține domeniul pirinei (NLRP)-3 inflamazom, în primul rând responsabil pentru producerea citokinelor pro-inflamatorii interleukinei (IL)-1 și IL-18. În schimb, acizii grași nesaturați inhibă astfel de efecte nocive, exercitând proprietăți antiinflamatorii. Acizii grași n-3 pot stimula producția de IL-4, în timp ce acizii grași saturați promovează producția de IFN-γ. Acizii grași n-3 promovează expresia complexului Mac-1 (CD-11b/CD-18) pe suprafața neutrofilelor de pe suprafața celulei. În timp ce mecanismul exact de acțiune rămâne neclar până în prezent, expresia Mac-1 la suprafață nu depinde de producția metabolică de lipide pro-inflamatorii precum PGE 2 sau LTB 4. De asemenea, acizii grași pot regla producția de citokine pro-inflamatorii prin interacțiunea cu inflamazomul NLRP3 și modula producția citokinelor IL-1 (IL-1β și IL-18) [2].

Carbohidrații joacă un rol important în reacțiile și funcțiile celulelor imune. Nivelurile ridicate de glucoză pot duce la afectarea funcției sistemului imun și la afecțiuni patologice. Concentrațiile mari de fructoză pot reduce subpopulația limfocitelor, ducând la o scădere a numărului total de limfocite, induce polarizarea IL-17, activează TGF-β prin speciile reactive de oxigen (ROS) și, ulterior, poate promova diferențierea celulelor Th17 cu participarea IL-6. Carbohidrații au un mare efect de reglare asupra proliferării celulelor B. Nivelurile ridicate de carbohidrați induc creșterea expresiei și activității receptorilor Toll-like (TLR), care activează apoi căile de semnalizare NF-κB și MAPK prin ROS/RNS și producția de superoxid, ducând la activarea macrofagelor și eliberarea factorilor inflamatorii, induc producerea de anioni superoxid în macrofage sau monocite și promovează eliberarea de citokine inflamatorii monocitelor, care activează receptorii sistemului imunitar înnăscut (cum ar fi TLR) prin activarea NF-kB, afectează mobilizarea neutrofilelor, care este asociată cu creșterea expresiei TLR [3].

Vitamina A și carotenoidele, derivate din plante, au trei forme bioactive: acidul retinoic (RA), retinianul și retinolul, care îndeplinesc funcții biologice foarte importante. Metabolitul vitaminei A RA are un rol central în proliferarea și diferențierea celulelor imune înnăscute și adaptative. La niveluri normale de RA, diferențierea celulelor imune duce la o populație echilibrată de celule T reglatoare antiinflamatorii (Treg) și celule T

efectoare pro-inflamatorii, care pot produce interferon-gamma. RA reglează diferențierea celulelor dendritice, care prezintă antigene la celulele CD4+T care induc răspunsuri inflamatorii Th17 și secretă IL-17. Pe de altă parte, în stările neinflamatorii, RA promovează celulele Treg prin reducerea secreției de IL-6 care reglează negativ răspunsul Th17 și previne o reacție imună excesivă. Deficitul de vitamina A reduce răspunsul imun înnăscut care afectează funcția de barieră mecanică a epiteliilor și ameliorează infecțiile respiratorii și intestinale, alterează activitatea fagocitară și bactericidă a altor celule ale sistemului imunitar înnăscut, cum ar fi neutrofilele și macrofagele; această situație duce la o inflamație suplimentară. În aceste cazuri, numărul și activitatea celulelor limfoide, cum ar fi celulele NK, sunt reduse, ceea ce poate duce la un răspuns antiviral ineficient, scade numărul de celule NK și le afectează activitatea. La fel afectează capacitatea neutrofilelor și macrofagelor la fagocitoză și creșterea și diferențierea celulelor B, scade numărul de celule T și limitează distribuția acestora [4].

Vitaminele grupei B au funcții antioxidante și antiinflamatorii. Aceste căi metabolice sunt implicate în activarea, diferențierea și proliferarea celulelor T. Spre exemplu vit. B2 crește activitatea fagocitară a macrofagelor și scade nivelul citokinelor IFN-γ, IL-6 și IL-1β, prin reglarea căii NF-κB. Deficitul de vitamina B2 duce la stimularea căii de semnalizare pro-inflamatorii NF-κB și creșterea nivelului de IL-1, TNF-α și ROS. Vitamina B12 reglează expresia citokinelor antiinflamatorii și a factorilor de creștere, ceea ce reduce inflamația sistemică. În plus, prin promovarea creșterii celulelor NK și a celulelor T CD8+, îmbunătățește răspunsul imun și reglează răspunsul antiviral, reglează funcția celulelor fagocitare, sporește producția de interferon, participă la maturarea limfocitelor T și replicarea virală. Deficitul de vitamina B12 scade numărul de limfocite totale, al celulelor Tc, modifică raportul celulelor Th/Tc și suprimă activitatea celulelor NK [5].

Vitamina C îmbunătățește imunitatea adaptivă prin promovarea diferențierii și proliferării celulelor T și B și prin creșterea producției de anticorpi, duce la scăderea secreției de TNF-α și IFN-γ și creșterea secreției de IL-10 de către celule, ajută la menținerea integrității barierelor epiteliale tisulare. Accelerează vindecarea rănilor prin promovarea sintezei, proliferării și migrării colagenului fibroblastelor, stimulează migrarea neutrofilelor către locul infecției, îmbunătățește fagocitoza [6].

Vitamina D stimulează imunitatea celulară înnăscută prin inducerea producerii de peptide antimicrobiene care sunt implicate în răspunsurile antivirale, cum ar fi catelicidinele, IL-37 și defensinele. Vitamina D inhibă furtuna de citokine prin reducerea producției de citokine proinflamatorii (IFNγ, IFNß, TNFα și IL6) și îmbunătățirea citokinei de reglare IL-10 și, de asemenea, modulează funcția celulelor imune prin reglarea răspunsului imun adaptiv, suprimând răspunsul Th1. Inhibă expresia citokinelor proinflamatorii IL-2, IFN-γ, IL-6, TNF-α și IL-17 în celulele Th și prin creșterea activității Th2 promovează producția de citokine IL-4, IL-5, IL-10 și Th2. S-a evidențiat și o activitate importantă a vitaminei D în toleranța imună, întrucât este unul dintre factorii biologici (IL-10, TGF-β, celulele apoptotice), care induc diferențierea celulelor dendritice

(DC) imature umane în DC tolerogene in vitro, care la rândul său, induc diferențierea celulelor T naive în Treg [7].

Vitamina E exercită un rol important în modularea integrității membranei, a transducției semnalului și a stresului oxidativ în celulele imune. Exercită o activitate antiinflamatoare semnificativă a metaboliților endogeni. Vitamina E îmbunătățește răspunsurile imune prin reducerea producției de PGE2 și inhibarea activității COX2 mediată prin scăderea producției de NO. Ameliorează formarea eficientă a sinapselor imune în celulele T naive, inițiază semnalele de activare a celulelor T, și modulează echilibrului Th1/Th2, scade producția de IL-12. De asemenea, crește activitatea celulelor NK și acționează ca un modulator al diferențierii celulelor Th0 în celule Th1 sau Th2 [8].

Seleniul (Se) este un micronutrient esențial de relevanță ca parte a aminoacidului proteinogen selenocisteină. Activitatea principală a Se în organism se desfășoară datorită prezenței sale ca componentă în structura selenoproteinelor. Are proprietăți antioxidante și antiinflamatoare, menținerea echilibrului REDOX în celule, reglează stresul reticulului endoplasmatic. O dietă cu deficit de Se poate duce la o pierdere a imunocompetenții, care duce la o susceptibilitate crescută la infecții virale și cancer. Atât deficitul, cât și suprimarea în alimentație este asociată cu niveluri mai mari de citokine pro-inflamatorii, IL-1β, IL-6 și TNF-α, într-o varietate de țesuturi, inclusiv tractul gastrointestinal, uter, țesuturile glandelor mamare și țesutul pulmonar. Aportul insuficient de Se reduce nivelul activității fagocitare, ceea ce poate reduce explozia oxidativă, așa cum s-a observat la neutrofile. Deficiența de Se induce acumularea de radicali liberi de oxigen, crescute în mod semnificativ expresia factorilor de inflamație, inclusiv iNOS, IL-1β, IL-12, IL-10, PTGe și NF-kB. Iar suprimarea Se a diminuat producția de TNF-α prin macrofage [9].

Zincul (Zn) este un oligoelement esențial cu funcții fiziologice importante ale sistemului imun. Zn este implicat în dezvoltarea și funcția celulelor implicate în reglarea imunității înnăscute, cum ar fi monocitele, neutrofilele, DC și celulele NK, iar deficiența sa afectează funcția celulară și producția de anticorpi, în semnalizarea TLR4 prin inhibarea activării factorului de transcripție NF-kB și scăderea producției de citokine proinflamatorii IL-1β, TNF-α și IL-6. In vitro, Zn mediază diferențierea celulelor progenitoare CD34+ în celule NK, iar in vivo, suplimentarea cu zinc are ca rezultat creșterea numărului de celule NK producătoare de IFN-γ. Deficiența de Zn duce la atrofie timică, scăderea numărului și a activității limfocitelor, alterarea producției de citokine, creșterea stresului oxidativ, inflamație. De asemenea contribuie la dezvoltarea bolilor autoimune și inflamatorii, prin afectarea polarizării celulelor Th prin promovarea diferențierii celulelor Th0 în celule pro-inflamatorii Th17, însoțite prin pierderea funcției Treg. Modifică funcția barierei epiteliale prin reglarea pozitivă a IFN-ɣ și TNF-α și îmbunătățește semnalizarea FasR și apoptoza. Suplimentarea cu Zn ar putea preveni sau scădea apoptoza. De asemenea deficitul de Zn modifică funcțiile celulare ale răspunsul imun, de exemplu, afectează celulele Th1 și, odată cu aceasta, producția de IL-1, IL-2, IL-4 și IFN-ɣ, perturbând echilibrul Th1, profilurile /Th2 care influențează schimbarea izotipului de la CD4+ la CD8+ [10].

Cuprul (Cu) este un factor important pentru funcționarea corectă a celulelor imune, cum ar fi celulele B, celulele T-helper, celulele NK, neutrofilele și macrofagele. Deficiența de Cu scade numărul de neutrofile din sânge și le afectează funcția anti-bacteriană prin reducerea producției de anioni superoxid, reduce proliferarea IL-2 și a celulelor T, precum și reducerea numărului de neutrofile circulante și capacitatea acestora de a genera anion superoxid [11].

CONCLUZII

Astfel este evident că, o alimentație echilibrată este un factor important în menținerea homeostaziei imune. Și prin modificarea cantității, precum și a raportului dintre macro și micro nutrienți din rația alimentară, putem influența funcțiile imune ale organismului.

REFERINȚE

1. TOURKOCHRISTOU, E., TRIANTOS C., MOUZAKI A. *The Influence of Nutritional Factors on Immunological Outcomes.* In: Front Immunol. 2021. În: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34135894/ [Accessed: 19.06.2024]
2. KUMAR, NG., CONTAIFER, D., MADURANTAKAM, P., et al. *Dietary Bioactive Fatty Acids as Modulators of Immune Function: Implications on Human Health. Nutrients.* 2019. In: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31817430/ [Accessed: 21.06.2024].
3. MA, X., NAN, F., LIANG, H., et al. *Excessive intake of sugar: An accomplice of inflammation.* In: Front Immunol. 2022. In: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36119103/ [Accessed: 19.06.2024]
4. HUANG, Z., LIU, Y., QI, G., et al. *Role of vitamin A in the immune system*. In: J Clin Med. 2018. În: https://www.mdpi.com/2077-0383/7/9/258 [Accessed: 19.06.2024]
5. HANNA, M., JAQUA, E., NGUYEN, V., CLAY, J. *B Vitamins: Functions and Uses in Medicine*. In: Perm J. 2022. În:https://www.thepermanentejournal.org/doi/full/10.7812/TPP/21.204 [Accessed: 19.06.2024].
6. CARR, AC., MAGGINI, S. *Vitamin C and Immune Function*. In: Nutrients. 2017. Available: https://www.mdpi.com/2072-6643/9/11/1211 [Accessed: 19.06.2024].
7. RENATA, RN., ARELY, GA., GABRIELA, LA., ESTHER, MM. *Immunomodulatory Role of Microelements in COVID-19 Outcome: Relationship with Nutritional Status.* În: Biol Trace Elem Res. 2023. In: https://link.springer.com/article/10.1007/s12011-022-03290-8 [Accessed: 20.06.2024].
8. LEE, GY., HAN, SN. *The Role of Vitamin E in Immunity*. IN: Nutrients. 2018. În: https://www.researchgate.net/publication/328680242/ [Accessed: 19.06.2024].

9. XU, J., GONG, Y., SUN, Y., et al. *Impact of selenium deficiency on inflammation, oxidative stress, and phagocytosis in mouse macrophages*. In: Biol Trace Elem Res. 2020. În: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31218646/ [Accessed: 21.06.2024].
10. HOJYO, S., FUKADA, T. *Roles of Zinc Signaling in the Immune System.* In: J Immunol Res. 2016. In: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1155/2016/6762343 [Accessed: 19.06.2024].
11. CHENG, F., PENG, G., LU, Y., et al. *Relationship between copper and immunity: The potential role of copper in tumor immunity*. In: Front Oncol. 2022. In: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36419894/ [Accessed: 20.06.2024].

NOTĂ. Subprogramul: 011001 – „*Mecanisme de reglare a homeostaziei organismului și a sănătății și elaborarea procedeelor și măsurilor de menținere a ei”.*