

14. Febbraio

Lo zinco nella mitigazione e nella prevenzione dei “side effects” da fonotraumi

*Che fai rumore qui
E non lo so se mi fa bene
Se il tuo rumore mi conviene
Ma fai rumore, sì
Che non lo posso sopportare
Questo silenzio innaturale
Tra me e te
Diodato*



Quasi sessant'anni fa **Fredrich Timm** sviluppò una tecnica istochimica che rivelò una ricca riserva di zinco libero in regioni distinte del cervello. Successivi studi di microscopia elettronica nel tessuto cerebrale colorato con Timm hanno scoperto che questo pool “labile” di zinco cellulare era altamente concentrato nei bottoni sinaptici, suggerendo un possibile ruolo del metallo nella trasmissione sinaptica.

Anche se le prove del rilascio sinaptico di zinco attività-dipendente non sarebbero state riportate prima di vent'anni, questi risultati iniziali hanno stimolato decenni di ricerca sul ruolo dello zinco nella funzione neuronale e hanno rivelato una vasta gamma di cascate di segnalazione innescate o regolate dal metallo.

Lo zinco influenza la neurotrasmissione e l'elaborazione sensoriale ed attiva vie di segnalazione pro-sopravvivenza e pro-morte. Inoltre i livelli di zinco strettamente regolati da proteine e trasportatori che legano i metalli

Lo zinco è essenziale per la sopravvivenza e la carenza di zinco è collegata a una serie di condizioni avverse tra cui ritardo della crescita, compromissione della funzione immunitaria, formazione e riparazione impropria della pelle e delle ossa, nonché disfunzione cognitiva

Prasad AS. Zinc deficiency. BMJ. 2003 Feb 22;326(7386):409-10.



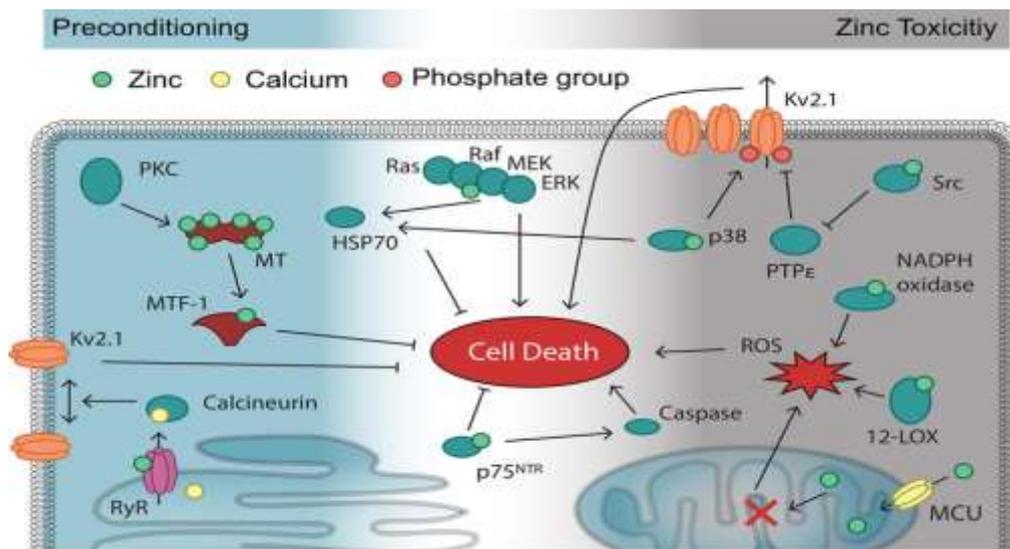
Mutazioni nel principale importatore di zinco nell'intestino, ZIP4, portano all'*acrodermatite enteropatica*, una malattia da carenza di zinco caratterizzata da ritardo della crescita, grave dermatite, perdita di capelli e diarrea, che può essere letale se non trattata

Dufner-Beattie J et al. The mouse acrodermatitis enteropathica gene Slc39a4 (Zip4) is essential for early development and heterozygosity causes hypersensitivity to zinc deficiency. Hum Mol Genet. 2007 Jun 15;16(12):1391-9.

Questi esiti gravi sono in gran parte dovuti all'impatto delle funzioni strutturali ed enzimatiche essenziali dello zinco legato alle proteine. Infatti, si stima che circa il 10% del genoma umano codifica per proteine leganti lo zinco che svolgono una vasta e ricca gamma di ruoli biologici
Andreini C et al. Counting the zinc-proteins encoded in the human genome. J Proteome Res. 2006 Jan;5(1):196-201.

Lo zinco catalizza le reazioni di tutte le principali classi di enzimi e stabilizza le proteine zinco-finger, le cui funzioni includono l'attivazione trascrizionale, il ripiegamento delle proteine e la regolazione dell'RNA

Laitaja M et al. Zinc coordination spheres in protein structures. Inorg Chem. 2013 Oct 7;52(19):10983-91.



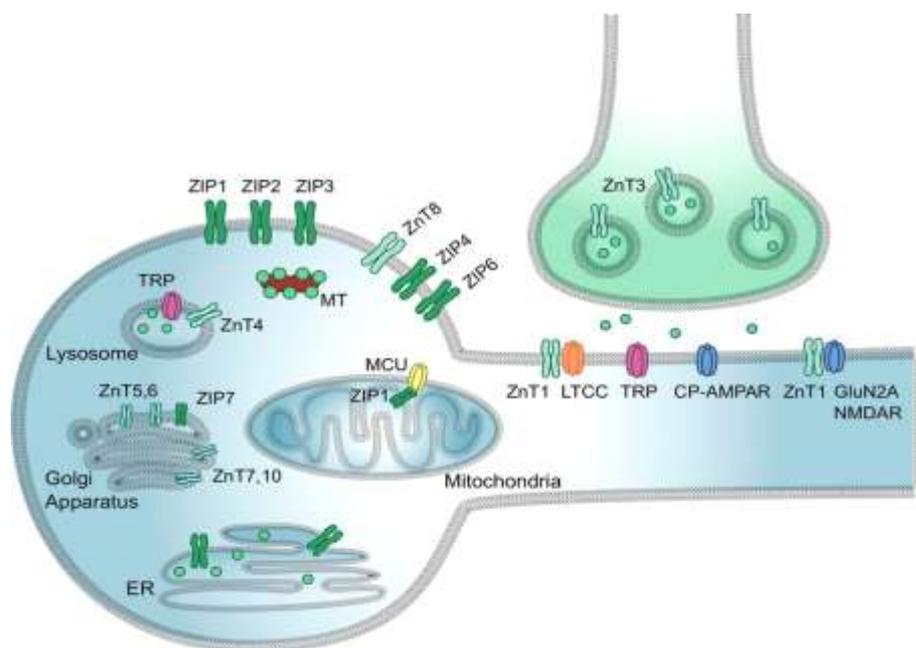
Segnalazione dello zinco nel preconditionamento e nella morte cellulare. Gli aumenti di zinco intracellulare innescano cascate di segnali sia protettivi (celesti) che tossici (grigi). A.) Precondizionamento. Aumenti subletali dello zinco intracellulare proteggono dalla successiva morte cellulare. Il rilascio di zinco guidato dalla PKC dalle metallotioneine innesca la sovraregolazione dei geni sensibili allo zinco. Il legame dello zinco ai recettori della rianodina (RyR) innesca il rilascio di calcio dalle riserve di ER e la successiva attivazione della calcineurina, che porta alla dispersione dei canali Kv2.1, impedendo così un ulteriore inserimento pro-apoptotico di Kv2.1 nella membrana plasmatica. ERK e p38 attivano entrambi la segnalazione protettiva HSP70. B.) Tossicità dello zinco. La doppia fosforilazione e l'inserimento nella membrana Kv2.1 sono guidati da p38 e Src, quest'ultimo guidato dall'inibizione dello zinco di PTPe, che porta all'efflusso apoptotico di potassio in seguito all'inserimento nella membrana Kv2.1 dipendente da SNARE. Lo zinco attiva anche la NADPH ossidasi e il 12-LOX che guidano la generazione di specie tossiche reattive dell'ossigeno (ROS). Allo stesso modo l'importazione di zinco nei mitocondri attraverso l'uniportatore di cationi mitocondriali (MCU) porta a disfunzione, generazione di ROS e morte neuronale.

Nel cervello, l'autometallografia, più comunemente chiamata colorazione di Timm, etichetta un pool di riserva separato di zinco "labile" contenuto all'interno delle vescicole sinaptiche

Haug FM. Electron microscopical localization of the zinc in hippocampal mossy fibre synapses by a modified sulfide silver procedure. Histochemie. 1967;8(4):355-68.

Lo zinco labile si riferisce allo zinco che non è strettamente legato alle proteine, ma è invece tamponato attraverso interazioni sciolte e reversibili con proteine che legano i metalli o sequestrato in organelli subcellulari

La presenza di zinco nelle vescicole sinaptiche suggerisce che il metallo può avere ruoli di segnalazione aggiuntivi e unici all'interno del sistema nervoso centrale.



Trasporto dello zinco nei neuroni. Illustrazione dei molteplici trasportatori e canali ionici che mediano il movimento dello zinco attraverso le membrane nei neuroni. ZnT3 carica lo zinco nelle vescicole presinaptiche dove viene rilasciato nella fessura sinaptica. Sulla membrana plasmatica, i canali del calcio di tipo L (LTCC), i canali potenziali transitori dei recettori (TRP), i recettori NMDA e i recettori AMPA permeabili al calcio (CP-AMPA) conducono lo zinco nella cellula. ZIP1–4,6 e ZnT1,4,8 sono localizzati sulla membrana plasmatica e conducono rispettivamente lo zinco dentro e fuori la cellula. I lisosomi sequestrano lo zinco, in parte attraverso l'assorbimento tramite ZnT4, e possono rilasciare lo ione nel citoplasma tramite TRPML1. ZnT5–7,10 e ZIP7 sono presenti sulla membrana dell'apparato del Golgi. L'unipoter mitocondriale dei cationi (MCU) si accoppia con ZIP1 per trasportare lo zinco nella matrice mitocondriale. ZIP7 e 8 mediano l'efflusso di zinco dal reticolo endoplasmatico (ER) nel citoplasma.

È importante sottolineare che la localizzazione e il contenuto di questo pool di zinco vescicolare o sinaptico possono cambiare rapidamente a seguito dell'esperienza sensoriale suggerendo che la segnalazione neuronale dello zinco subisce una plasticità dipendente dall'esperienza.

Vogler NW et al. Mechanisms Underlying Long-Term Synaptic Zinc Plasticity at Mouse Dorsal Cochlear Nucleus Glutamatergic Synapses. J Neurosci. 2020 Jun 24;40(26):4981-4996.

A riposo, i livelli di zinco labile sia intracellulari che extracellulari sono mantenuti a concentrazioni nanomolari o sub-nanomolari. Dopo il rilascio sinaptico di zinco, i livelli extracellulari di zinco aumentano temporaneamente per modulare la neurotrasmissione.

Wolf C et al. Modeling of Zinc Dynamics in the Synaptic Cleft: Implications for Cadherin Mediated Adhesion and Synaptic Plasticity. Front Mol Neurosci. 2018 Sep 4;11:306.

Inoltre, l'attività può innescare grandi aumenti transitori dello zinco intracellulare che avviano diversi segnali cellulari. In condizioni fisiologiche, questi cambiamenti nella concentrazione di zinco dentro e fuori le cellule sono strettamente regolati per prevenire la morte neuronale che si verifica con la disregolazione dello zinco.

Koh JY. Zinc and disease of the brain. Mol Neurobiol. 2001 Aug-Dec;24(1-3):99-106.

Una rigorosa regolamentazione e una precisa distribuzione spaziotemporale del metallo sono essenziali poiché questo neurotrasmettitore non convenzionale non può essere sintetizzato o metabolizzato.

Pertanto, ventiquattro trasportatori distinti sono coinvolti nella stretta regolazione della distribuzione spaziale e temporale dello zinco.

Krall RF, Tzounopoulos T, Aizenman E. The Function and Regulation of Zinc in the Brain. *Neuroscience*. 2021 Mar 1;457:235-258. doi: 10.1016/j.neuroscience.2021.01.010. Epub 2021 Jan 16. PMID: 33460731; PMCID: PMC7897305.

Lo zinco fornisce nuovi indizi sul perché il rumore forte provoca la perdita dell'udito

*L'esposizione dei topi a rumori forti e continui ha modificato i livelli di zinco nelle loro orecchie interne,
mentre un composto che intrappola lo zinco ha contribuito a prevenire parte del danno*

I forti rumori possono causare danni cocleari importanti (vedi allegato 1), ma il meccanismo alla base di ciò è meno chiaro.

Thanos Tzounopoulos direttore del *Pittsburgh Hearing Center* dell' *Università di Pensilvania*



ha focalizzato l'azione dello zinco sulle proprietà sinaptiche e intrinseche e sulla plasticità dei circuiti cerebrali e dei neuroni identificando

l'azione nel tronco encefalico e nella corteccia uditiva, nonché i loro effetti durante l'elaborazione uditiva normale e patologica in modelli animali di perdita dell'udito e acufene.

La maggior parte dello zinco del corpo è legato alle proteine, ma il resto funziona come segnale di comunicazione tra gli organi, in particolare il cervello.

La più alta concentrazione di zinco libero nel corpo si trova nella coclea, la struttura che converte le vibrazioni in segnali elettrici, che vengono poi interpretati come "suono"

Per saperne di più, **Tzounopoulos ed il suo team** ha testato i livelli di zinco "libero" in topi giovani modificati per produrre marcatori biologici che segnalassero il trasporto di zinco libero in tutto il corpo.

Dopo aver sentito rumori a 100 decibel – forti come un bulldozer o una motocicletta – per 2 ore di fila, i topi hanno avuto una significativa perdita dell'udito nelle 24 ore successive

I ricercatori hanno scoperto che questi topi avevano maggiori quantità di **zinco libero** tra e intorno alle cellule della coclea dopo l'esplosione sonora rispetto a prima, nonché rispetto a un gruppo di topi di controllo che non avevano sentito i suoni forti.

Di fatto si era determinata una forte sovraregolazione dello zinco, in termini di quantità, ma anche in termini di copertura spaziale dell'area cocleare

Lo zinco veniva rilasciato da alcune cellule della coclea dopo essersi staccate dalle proteine che normalmente lo legano, in questo modo induceva danni cellulari interrompendo la normale comunicazione tra le cellule.

Per verificare se la riduzione dei livelli di zinco libero potesse proteggere l'udito il team di , Tzounopoulos hanno trattato un altro gruppo di topi con un composto che "intrappola" lo zinco, iniettandolo nell'addome o inserendo un impianto a rilascio lento nelle orecchie interne. I topi hanno poi sentito lo stesso forte rumore per 2 ore.

Entrambi i gruppi hanno riscontrato una perdita dell'udito molto inferiore.

Attualmente la ricerca è concentrata a realizzare "pillole, gocce o impianti a rilascio lento" in grado di intrappolare lo zinco che potrebbero in un futuro non molto lontano aiutare a prevenire o curare i danni all'orecchio interno dovuti a traumi da fonotraumi



Amantha Thathiah del team è alla ricerca di terapie in grado di mitigare gli effetti del rumore e che potrebbero essere utilizzate per trattare o addirittura prevenire tali danni, ad esempio se assunte prima di un concerto rock.

Allegato 1

Le cellule ciliate danneggiate possono portare alla perdita dell'udito

La persona media nasce con circa 16.000 cellule ciliate all'interno della coclea. Queste cellule consentono al cervello di rilevare i suoni. Fino al 30%-50% delle cellule ciliate possono essere danneggiate o distrutte prima che i cambiamenti nell'udito possano essere misurati mediante un test dell'udito. Quando si nota la perdita dell'udito, molte cellule ciliate sono state distrutte e non possono essere riparate.



Normal Hair Cells

Damaged Hair Cells

Dopo aver lasciato un evento molto rumoroso, come un concerto o una partita di calcio, potresti notare che non senti più come prima. Potresti non sentire i sussurri, il suono potrebbe sembrare ovattato o potresti sentire un ronzio nelle orecchie. L'udito normale di solito ritorna entro poche ore o pochi giorni. Questo perché le cellule ciliate, simili ai fili d'erba, si piegheranno maggiormente se il suono è più forte. Ma torneranno dritti dopo un periodo di recupero.

Tuttavia, se un forte rumore danneggia troppe cellule ciliate, alcune di esse moriranno. Esposizioni ripetute a rumori forti distruggeranno nel tempo molte cellule ciliate. Ciò può ridurre gradualmente la capacità di comprendere il parlato in luoghi rumorosi. Alla fine, se la perdita dell'udito continua, può diventare difficile comprendere il parlato anche nei luoghi più silenziosi.

Il rumore può anche danneggiare i nervi delle orecchie

Oltre a danneggiare le cellule ciliate, il rumore può anche danneggiare il nervo uditivo che trasporta le informazioni sui suoni al cervello. I danni precoci potrebbero non essere rilevati dal test dell'udito. Può creare una "perdita uditiva nascosta" che può rendere difficile la comprensione del parlato in luoghi rumorosi. L'effetto del rumore forte nel tempo influisce sulla qualità dell'udito che potresti sentire più avanti nella vita. Influisce anche sulla rapidità con cui potresti sviluppare problemi di udito, anche dopo l'interruzione dell'esposizione.

Il caso di ieri:

Una donna dell'Africa orientale di 26 anni presentava un peggioramento di disfagia orofaringea di lunga durata con episodi di soffocamento da cibi solidi negli ultimi 2 anni.

Ha negato odinofagia, dolore addominale, perdita di peso, melena, ematochezia, mestruazioni abbondanti e uso di tabacco o alcol.

Non ha una storia familiare degna di nota.

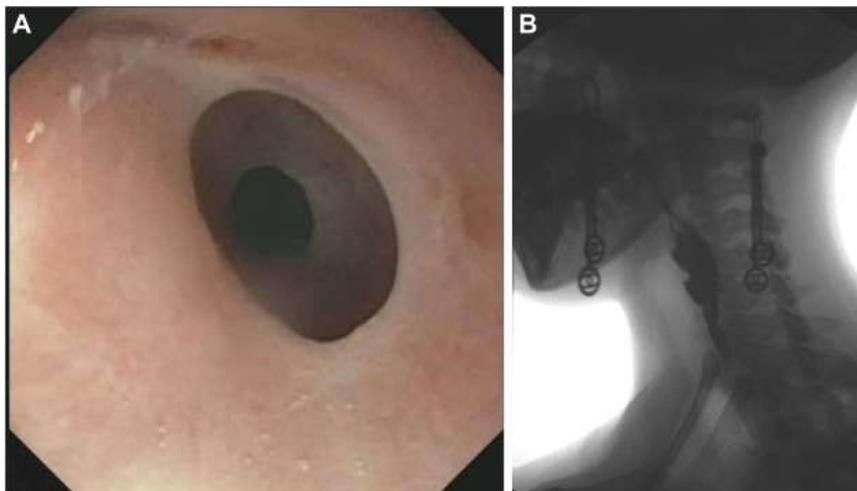


Le indagini di laboratorio hanno mostrato **anemia da carenza di ferro**, con

**livello di emoglobina a 10,4 mg/dL,
volume corpuscolare medio (MCV) 72 μm^3
saturazione del ferro all'8% (20%–50%)
livello di ferro a 32 $\mu\text{g/dL}$ (25–156)
ferritina a 42,8 ng/mL (6–132).**

Un'**esofagogastroduodenoscopia** è stata eseguita presso un centro ambulatoriale e ha mostrato i risultati nella **Figura A**

Data l'impossibilità di attraversare l'area, stimata in un diametro di 7 mm, con un **gastroscopio** diagnostico e per un'ulteriore pianificazione della gestione, è stato eseguito un esofago che ha mostrato i risultati nella **Figura B**



Qua è la tua diagnosi?
Qual è un'eziologia che potrebbe spiegare tutti i risultati?
Come gestiresti questo paziente?

La diagnosi

La figura A mostra le reti esofagee superiori successivamente confermate essere limitate all'esofago cervicale in base all'esofago.

La figura B mostra 2 rientranze lisce a forma di mensola in quest'area.

La ripetizione dell'endoscopia superiore utilizzando un endoscopio ultrasottile ha mostrato una lieve gastropatia e biopsie gastriche casuali hanno rivelato una gastrite cronica attiva senza atrofia o metaplasia intestinale gastrica, come mostrato nella figura C

La colorazione immunoistochimica era positiva per *Helicobacter pylori (H pylori)* figuraD

Sono state eseguite biopsie duodenali ed è stata esclusa la malattia celiaca. La sindrome di Plummer-Vinson (PVS) dà origine alla classica triade composta da disfagia postcricoidale, anemia da carenza di ferro (IDA) e reti esofagee superiori.

Può essere accompagnato da glossite e cheilite angolare. La maggior parte dei pazienti è inizialmente asintomatica, con una disfagia che evolve gradualmente verso i solidi e poi i liquidi dopo anni dall'esordio. La disfagia diventa sintomatica quando il diametro del lume nella regione delle membrane è <12 mm.

Le reti esofagee vengono diagnosticate con imaging come la deglutizione del bario o la videofluoroscopia. La valutazione endoscopica dell'esofago è sia diagnostica che terapeutica. Le reti si trovano nella parete anteriore dell'esofago e appaiono come lesioni lisce, sottili e grigie con lume eccentrico o centrale.

L'H pylori è stato associato ad IDA inspiegabile con miglioramento dell'anemia dopo il trattamento *con H pylori*. In assenza di mestruazioni abbondanti in una donna in premenopausa con anemia, *H pylori* dovrebbe essere considerato un'eziologia. La fisiopatologia può comportare la perdita di sangue occulto secondaria alla gastrite cronica erosiva, un ridotto assorbimento del ferro secondario a gastrite cronica e ipo- o acloridria e un aumento dell'assorbimento del ferro e dell'utilizzo e del turnover dei batteri.

Dato che la terapia *con H pylori* richiede la stretta aderenza alla terapia combinata antibiotici/inibitori della pompa protonica, che spesso comporta l'uso di capsule di grandi dimensioni quando non è possibile ottenere formulari più condensati, la strategia in questo paziente è stata quella di dilatare la stenosi cervicale fino a un diametro favorevole all'assunzione. Terapia *per H pylori* e integrazione con ferro per via endovenosa per consentire una rapida risoluzione della

Eziologia

L'entità della disfagia causata dalle membrane della mucosa nell'esofago prossimale nel contesto dell'IDA si è evoluta da una serie di articoli all'inizio del 1900 e prende il nome da 2 medici della clinica Mayo: Henry Plummer e Porter Vinson.

Storicamente, si credeva che il PVS colpisse principalmente gli scandinavi e non fosse presente in alcune regioni dove la carenza di ferro è endemica, come l'Africa. Tuttavia, con i miglioramenti nella nutrizione, la PVS è diventata nel complesso una condizione rara.

La PVS colpisce principalmente le donne caucasiche di età compresa tra i 40 e i 70 anni. Tuttavia, alcuni casi sono stati descritti in bambini e adolescenti.

È associato ad un aumentato rischio di carcinoma a cellule squamose della faringe e dell'esofago prossimale. L'eziologia e la fisiopatologia della PVS non sono ben comprese. Un'ipotesi è che la carenza di ferro possa indurre una disfunzione degli enzimi ferro-dipendenti che porta a cambiamenti nei muscoli faringei, atrofia della mucosa esofagea e formazione di reti.

La regione sotto la cricoide è sottoposta alla pressione massima con l'ingestione di solidi, il che porta ad un aumento del rischio di formazione di ragnatele.

La disfagia solitamente si risolve correggendo l'IDA con l'integrazione di ferro. Tuttavia, la disfagia avanzata e cronica richiede una dilatazione meccanica con palloncino endoscopico o dilatatori con bougie. Una sessione di dilatazione con bougie è sufficiente per alleviare la disfagia nella maggior parte dei casi (90,7%) e la recidiva si verifica nel 9,3% dei casi, richiedendo dilatazioni ripetute.

L'intervento chirurgico è indicato solo se le reti non possono essere gestite con la dilatazione o se sono associate al diverticolo di Zenker.

Gestione del paziente

In questo paziente, le reti esofagee sono state dilatate endoscopicamente su un filo in 3 sessioni a intervalli di 2 settimane, raggiungendo un diametro di 14 mm.

La Figura E mostra i cambiamenti postdilatazione. Ciò ha portato a un significativo miglioramento della disfagia ed è stata in grado di tollerare il regime di terapia quadrupla *per H pylori* che includeva omeprazolo, tetraciclina, metronidazolo e bismuto.

L'eradicazione *dell'H pylori* è stata confermata utilizzando la reazione a catena della polimerasi nelle feci per *H pylori* eseguita 2 settimane dopo il completamento della terapia per prevenire la recidiva di IDA e il successivo PVS.

La sua emoglobina è migliorata fino a 15 g/dL con MCV a 89 μm^3 .

Gli studi sul ferro sono migliorati con una saturazione del ferro di follow-up al 55% (20%-50%) e un livello di ferro a 163 $\mu\text{g}/\text{dL}$ (25-156).

Issa J, Nassani N, Bazerbachi F. A Chain Reaction to Dysphagia. Gastroenterology. 2024 Feb;166(2):252-254. doi: 10.1053/j.gastro.2023.08.046. Epub 2023 Sep 1. PMID: 37660831.

References

Novacek G.

Plummer-Vinson syndrome.

Orphanet J Rare Dis. 2006 Sep 15;1:36.

DuBois S, Kearney DJ.

Iron-deficiency anemia and Helicobacter pylori infection: a review of the evidence.

Am J Gastroenterol. 2005 Feb;100(2):453-9.

Zimmer V, Buecker A, Lammert F.

Sideropenic dysphagia.

Gastroenterology. 2009 Dec;137(6):e1-2.

La "Goodbye Pies" di San Valentino



Pizza Hut ha lanciato la sua campagna "Goodbye Pies" il 6 febbraio, che consente ai clienti di ordinare la consegna gratuita di Pizza Hut all'indirizzo di un ex amante.

Fino a San Valentino, oggi, i clienti possono andare su **GoodbyePies.com** per ordinare una pizza Hot Honey da consegnare al loro partner "scomparso" da tempo o al futuro ex.

Che le tue intenzioni siano dolci o salate, puoi lasciare il tuo tocco personale sull'ordine "Goodbye Pies", poiché il programma include la possibilità di scrivere un messaggio personalizzato al tuo ex sulla scatola di consegna.

San Valentino è considerata la festa del romanticismo, che evoca gesti che coinvolgono cioccolato, rose e appuntamenti a cena. Eppure, in vista della sua ultima trovata di marketing, Pizza Hut ha citato un sondaggio di YouGov che rivela che il 45% delle persone ritiene che sia meglio porre fine alle relazioni problematiche prima del 14 febbraio.

La campagna "Goodbye Pies" durerà fino al 14 febbraio ed è disponibile in località selezionate a New York, Miami e Chicago. Tuttavia, i clienti che risiedono al di fuori di tali località possono accedere a GoodbyePies.com per richiedere un messaggio di separazione e una carta regalo gratuita per una pizza Hot Honey da inviare a un ex, fino a esaurimento scorte.