

STORIA E SORPRENDENTI NUOVE PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE DELLO ZINCO

Alessandro Bartolini, Libero Aldinucci

Le proprietà farmacologiche dello zinco come sostanza terapeutica sono l'oggetto di questo lavoro.

A partire dal 2018 alcuni noci piantati nel 2006 nella proprietà Bartolini in zona Caposelvi, vicino a Montevarchi, hanno iniziato a presentare i sintomi di una malattia che ne ha determinato talvolta la morte (*fig. 1*).

In alcune zone della corteccia del tronco si era sviluppato un marciume di colore quasi nero (*figg. 2, 3*). Come prima ipotesi eziologica era stata sospettata un'infezione fungina da *Phytophthora*, esclusa tuttavia dalle indagini biologiche eseguite su campioni di tessuto affetto⁽¹⁾.

Il confronto con piante ammalatesi nelle Marche ha deviato i sospetti sul batterio *Brenneria nigrifluens*⁽²⁾. La diagnosi è stata infine confermata dall'identificazione della *Brenneria nigrifluens* mediante PCR (Polymerase Chain Reaction) quale agente eziolo-



Fig. 1.



Figg. 2, 3.

⁽¹⁾ Analisi svolta dal Dott. Alberto Santini, 1° Ricercatore presso l'Istituto per la Protezione Sostenibile delle Piante del CNR di Firenze.

⁽²⁾ La presenza nel territorio di tale batterio che colpisce il noce (*Juglans Regia L.*) è stata riportata da alcuni Ricercatori del Servizio Fitosanitario Regionale delle Marche.

gico del “cancro” della corteccia del noce⁽³⁾. Non sono note, al momento, terapie efficaci per questa patologia: il solfato di rame, dalle presunte proprietà batteriostatiche, da alcuni consigliato, non è risultato efficace.

Il Dentamet⁽⁴⁾ è un prodotto noto agli agricoltori per le proprietà antibatteriche e antivirali⁽⁵⁾. La composizione del prodotto (come da etichetta) è la seguente: rame da solfato solubile in acqua 2,0% + zinco da solfato solubile in acqua 4,0%. Inoltre l’etichetta definisce il Dentamet una miscela fluida di microelementi Cu e Zn ambedue da solfato con l’aggiunta di una frazione di idracido di acido citrico che consente alle piante un rapido ed efficace assorbimento di questi due microelementi. L’etichetta non menziona né l’azione antibatterica né quella antivirale ma sostiene che il prodotto, aumentando indirettamente le difese naturali della pianta, induce una resistenza nei confronti delle avversità ambientali e parassitarie.

Il Dentamet è stato quindi irrorato sui noci con una diluizione in acqua alla concentrazione dello 0,6% sui noci con le foglie (periodo estivo) e dell’1-2% durante l’inverno (trattamento al bruno). Il risultato è stato ottimo: i noci hanno smesso di morire e quelli colpiti in maniera non troppo grave sono apparentemente guariti⁽⁶⁾.

Questo successo ha stimolato la revisione e lo studio delle proprietà farmacologiche dello zinco.

Dato che il sistematico trattamento con il ramato non aveva prevenuto la malattia, si può concludere che l’efficacia antibatterica del Dentamet sia quasi esclusivamente imputabile allo zinco.

Lo zinco e/o i suoi sali sono stati per la prima volta usati in terapia in Europa dal medico, alchimista, spagirista, mago e astrologo svizzero Paracelso il cui vero nome era Philippus Aureolus Theophrastus Bombastus von Hohenheim. Egli si è laureato a Ferrara nella stessa epoca in cui vi si è laureato anche Copernico ed ha, tra l’altro, insegnato all’Università di Basilea. A Paracelso si deve il nome “Zincum” dato al nuovo metallo i cui minerali e leghe erano noti fin dall’antichità, ma il metallo puro fu preparato per la prima volta in India, probabilmente nel 14° sec. d.C., mentre in Europa lo zinco fu riscoperto da Paracelso nel 1520 che, come detto, lo nominò *zincum* e fu preparato puro da Marggraf nel 1746. Per l’approfondimento della figura di Paracelso si rimanda al lavoro di Marco Zini pubblicato sulla rivista dell’Accademia Italiana di Storia della Farmacia⁽⁷⁾.

Dalla storia della farmacia si apprende che sono stati impiegati a lungo sia preparati galenici che industriali a base di sali e/o composti dello zinco. Tuttora vengono larga-

⁽³⁾ LORETI S., DE SIMONE D., GALLELLI A., *Detection and identification of Brenneria nigrifluens, the causal agent of the shallow bark cancer of walnut, by PCR amplification*, J. Phytopathology 156,464-469,2008.

⁽⁴⁾ Si tratta di un prodotto confezionato e venduto dalla ditta DiAgro, reperibile in tutti i Consorzi agrari come concime della CE (Comunità Europea), frutto della ricerca israeliana.

⁽⁵⁾ Il Dentamet è molto usato dal Dott. Paolo Pestelli dell’IVALSA-CNR di Firenze (Istituto per la Valorizzazione del Legno e delle Specie Arboree) con ottimi risultati anche nelle batteriosi/virosi dei vegetali.

⁽⁶⁾ Un caso analogo è stato recentemente (5 marzo 2020) riportato dal giornale “Repubblica” circa il trattamento degli olivi del Salento colpiti dal batterio della Xylella fastidiosa.

⁽⁷⁾ ZINI M., *Paracelso (1493-1541). Quando l’alchimia diventa terapia. La farmacologia alchemica*, Atti e Memorie AISF n. 1-2018, pp. 7-12.

mente utilizzate paste ed unguenti all'ossido di zinco (Pasta di Lassar, Pasta Fissan, Pasta di Hoffman, ecc.). Nei trattati di farmacologia del passato si trova descritto l'uso dello zinco in molte patologie. L'enciclopedia Treccani⁽⁸⁾ riporta che in terapia sono usati specialmente il solfato, l'ossido, il fosforo, l'acetato, il valerianato, il cloruro, il bromuro ed il lattato di zinco. Per esempio, il cloruro di zinco in soluzioni concentrate o in forma di lapis o in pomata si usava contro gli epitelomi, il lupus ed altre dermatosi e, diluito, serviva a disinfettare grandi cavità: associato alla tintura di iodio si adoperava per pennellazioni tonsillari e laringee. Il solfato di zinco, in concentrazioni molto diluite, serviva per lavande vaginali e come collirio contro le infezioni del sacco lacrimale e nelle congiuntiviti. Sempre secondo la Treccani, nella blenorragia si usava l'iniezione uretrale così detta dei tre solfati: di zinco, di rame e di ferro. Ovviamente, anche a quei tempi, erano molto utilizzate, oltre alle pomate e paste, anche le polveri essiccanti a base di amido ed ossido di zinco. Infine, a dosi molto piccole, l'ossido, il fosforo, l'acetato, il bromuro ed il valerianato venivano usati nella corea, nell'isterismo e nell'epilessia.

Un richiamo storico ai prodotti contenenti zinco è stato anche recentemente illustrato sulla Rivista Atti e Memorie nelle relazioni di Cipriani⁽⁹⁾, Riva⁽¹⁰⁾ e Valacchi et al.⁽¹¹⁾. Cipriani, nell'illustrare i minerali trattati da Vincenzo Chirone nel 1880, descrive l'azione astringente dello zinco che era quindi consigliato in molti essudati mucosi e catarrali. Chirone inoltre puntualizzava che questo metallo era molto meno tossico dell'antimonio che oggi non è più usato. Nel medioevo lo zinco non era ancora noto e Riva ci dice che, all'epoca, si usava la calamina, il principale minerale da cui si estrae lo zinco. Anche nel manicomio di Siena, ci ricorda la Valacchi, si usavano le lozioni di cloruro o di solfato di zinco che venivano principalmente usate come astringenti. Da questi semplici richiami storici si può (col senno di poi) già evincere che lo zinco era ed è tuttora usato in medicina specialmente per le sue proprietà antisettiche (pennellature tonsillari e laringee, lavande vaginali, collirio, ecc.). Sorprende quindi che, fino a pochi anni fa, non venisse mai dichiarata la sua caratteristica attività antibatterica ed antivirale.

I prodotti largamente venduti in Farmacia sono le pomate all'ossido di zinco, molto usate specialmente per le irritazioni perineali dei lattanti (irritazioni da pannolino) e le polveri essiccanti (talco all'ossido di zinco), fasciature all'ossido di zinco ecc., per non parlare delle moltissime creme solari anti-abbronzatura che funzionano bene grazie alle proprietà dello zinco che è contemporaneamente un buon filtro per i raggi UV e un buon antisettico. Anche molti dentifrici contengono sali di zinco presumibilmente aggiunti per la loro azione antisettica.

Sorprende che, nonostante l'uso dello zinco in medicina sia largamente documentato nelle varie edizioni della Farmacopea Ufficiale sia Italiana che di altre nazioni, il trattato *The Pharmacological Basis of Therapeutics* di Goodman & Gilman's, considerato

⁽⁸⁾ BENEDICENTI A., *Farmacologia dello Zinco*, Enciclopedia Treccani, edizione 1949, volume XXXV, p. 954.

⁽⁹⁾ CIPRIANI G., *Medicamenti di origine minerale nel Manuale di materia medica e terapeutica di Vincenzo Chirone*, Atti e Memorie AISF n. 2-2018, pp. 141-150.

⁽¹⁰⁾ RIVA E., *Le virtù dei minerali secondo gli scritti attribuiti ad Alberto Magno*, Atti e Memorie AISF n. 3-2018, pp. 201-208.

⁽¹¹⁾ VALACCHI M.L., ORSINI D., VANNOZZI F., *Solo "Roba da matti"? Le sostanze di origine minerale della farmacia del manicomio di Siena*, Atti e Memorie AISF n. 1-2019, pp. 21-32.

uno dei più bei trattati mondiali di farmacologia, anche nella sua 13^a e ultima edizione non menzioni lo zinco né i suoi sali o composti. Eppure vedremo in seguito l'enorme importanza che svolge questo metallo nella biologia cellulare attraverso la proteina chiamata "Zinc finger protein". Altra cosa poco comprensibile è perché solo recentemente sia stata descritta l'azione antibatterica dello zinco⁽¹²⁾ sebbene, come già detto, gli usi terapeutici lo facessero ritenere un buon antibatterico già da molti anni.

La figura 4 mostra l'azione battericida del Dentamet provato dal dott. Aldinucci su colture batteriche sia di *Stafilococcus aureus* che di *Escherichia coli*. In ambedue i casi si vede una bella inibizione nella crescita dei batteri a causa della presenza di un dischetto di carta bibula imbevuto di Dentamet. Si nota anche che l'alone d'inibizione è maggiore nei riguardi dello *Stafilococcus* che appare quindi più sensibile all'azione del Dentamet rispetto all'*Escherichia coli*.

Per quanto riguarda l'attività antibatterica e/o antivirale dello zinco si riporta che lo zinco è un mezzo semplice e poco costoso per trattare gli episodi di diarrea nei bambini specialmente nei paesi in via di sviluppo. Si deve anche considerare che la diarrea porta spesso ad un depauperamento dello zinco corporeo e che pertanto il trattamento per 10-14 giorni con zinco, oltre a curare la diarrea, ristabilisce le giuste riserve del metallo e previene i futuri attacchi per la durata di almeno 3 mesi⁽¹³⁾. Una meta-analisi del 2016 sul rapporto tra le compresse di acetato di zinco e la durata del comune raffreddore ha stabilito che il raffreddore ha una dura-

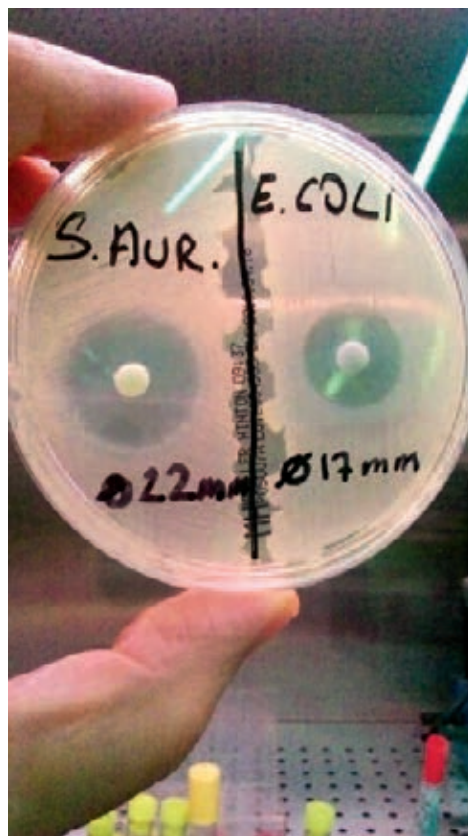


Fig. 4.

⁽¹²⁾ LINUMA K., TSUBOI I., *Zinc ascorbate has superoxide dismutase-like activity and in vitro antimicrobial activity against Staphylococcus aureus and Escherichia coli*, Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology 2012;5, 135-140. SIRELKHATIM A., MAHMUD S., SEENI A., KAUS N.H.M., ANN L.C., BAKHORI S.K.M., HASAN H., MOHAMAD D., *Review on Zinc Oxide Nanoparticles: Antibacterial Activity and Toxicity Mechanism*, Nano-Micro Lett. (2015) 7(3):219-242. DOI 10.1007/s40820-015-0040-x.

LAKSHMI PRASANNA V., VIJAYARAGHAVAN R., *Insight into the Mechanism of Antibacterial Activity of ZnO: Surface Defects Mediated Reactive Oxygen Species Even in the Dark*, Langmuir, 2015 Aug 25;31(33):9155-62. Doi:10.1021/acs.langmuir.5b02266.

⁽¹³⁾ BHUTTA Z.A., BIRD S.M., BLACK K.H., GARDNER J.M., HIDAYAT A., KHATUN F., MARTORELL R., et al., *Therapeutic effects of oral zinc in acute and persistent diarrhea in children in developing countries: pooled analysis of randomized controlled trials*, The American Journal of Clinical Nutrition, 2000 72 (6) 1516-22, doi:10.1093/ajcn/72.6.1516, PMID 11101480.

ta inferiore a 2,7 giorni rispetto alla durata media che, senza l'assunzione di compresse di zinco, dura 7 giorni. Questo risultato è stato confermato in 3 diverse prove cliniche controllate⁽¹⁴⁾.

È noto che il raffreddore comune è dato dal rinovirus umano che è il più comune virus patogeno nell'uomo. I Farmacisti dovrebbero avvisare i pazienti di iniziare il trattamento ai primi sintomi del raffreddore (idealmente entro le prime 24 ore). I farmaci a base di zinco dovrebbero inoltre essere continuati fino alla scomparsa di tutti i sintomi. Gli effetti collaterali dello zinco sono generalmente lievi e ristretti al tratto gastrointestinale. L'effetto dello zinco non è ancora stato studiato in donne gravide e durante l'allattamento. Il meccanismo d'azione ipotizzato per la riduzione della durata e dei sintomi del raffreddore è quello legato alla soppressione dell'infiammazione nasale, conseguente sia al blocco del legame del virus con i propri recettori che al blocco della propria replicazione.

Anche altri virus patogeni risultano essere controllabili dai preparati a base di zinco. Uno molto diffuso e fastidioso è il virus Herpes simplex. Questo virus labiale e/o genitale può essere trattato con creme al solfato o all'ossido di zinco⁽¹⁵⁾. Mentre l'azione battericida dello zinco può essere spiegata con la proprietà degli atomi di zinco di liberare radicali liberi dell'ossigeno, non è ancora molto noto il ruolo antivirale svolto dalla proteina ZAP (fig. 5) acronimo di Zinc Antiviral Protein detta anche Zinc finger (in italiano dito di zinco).

Tsuneo Ishida⁽¹⁶⁾ ci spiega che lo zinco gioca un ruolo importante nell'immunità antivirale specialmente durante le prime fasi dell'infezione. I nostri anticorpi, infatti, neutralizzano il virus legandosi alla sua membrana di rivestimento (capside) e così ne impediscono l'ingresso nella cellula ospite. Una deficienza di zinco è responsabile approssimativamente del 16% delle infezioni della zona bassa dell'apparato respiratorio, del 18% delle infezioni di malaria e del 10% delle malattie diarroiche. Mentre una grave deficienza di zinco è rara, una modesta scarsità è comune in tutto il mondo. La penuria di zinco provoca, insieme ad altri disturbi, disfunzioni dell'apparato immunitario peggiorandone l'azione protettiva.



Fig. 5 – Disegno rappresentante l'aspetto del dito di zinco cisteina2-istidina2 costituito da un'elica e da un foglietto (beta) antiparallelo. Lo ione di zinco in verde è coordinato da due residui di istidina e due residui di cisteina.

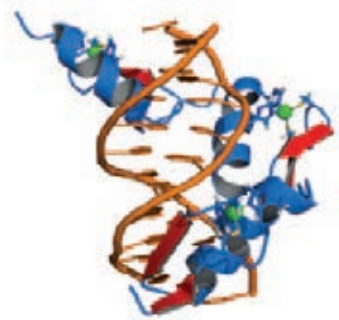


Fig. 6 – Disegno rappresentante tre proteine dito di zinco (blu) complesate con il DNA (arancio). I residui amminoacidici coordinanti sono evidenziati in verde.

⁽¹⁴⁾ HEMILA H., PETRUS E.J., FITZGERALD J.T., PRASAD A., *Zinc acetate lozenges for treating the common cold: an individual patient data meta-analysis*, Br J Clin Pharmacol. 2016 Nov; 82(5): 1393-1398.

⁽¹⁵⁾ OPSTELTEN W., KNUISTINGH NEVEN A., EEKHOF J., *Treatment and prevention of herpes labialis*, Canadian Family Physician 54, 1683-1686, 2008.

⁽¹⁶⁾ ISHIDA T., *Virucidal activities of zinc-finger antiviral proteins and zinc-binding domains for virus entry, DNA/ RNA replication and spread*, Edel J Biomed Res Rev 2:9-13 2020.

Riassumendo quindi, la “*Zinc-Finger Antiviral Protein*” (ZAP) (fig. 6) controlla l’ingresso del virus, la replicazione e la diffusione dell’infezione virale specialmente attraverso la degradazione del mRNA virale. È possibile, sebbene non ancora sperimentalmente provato, che la ZAP possa inibire anche l’infezione da CoVid19. Staremo a vedere i progressi della ricerca in quest’area! In altre parole, la ZAP è prodotta dalle cellule per impedire ai virus di replicarsi e diffondersi. Quando una cellula individua un virus il gene ZAP si attiva e produce più proteina che individua l’RNA genetico del virus distinguendolo da quello della cellula ospite e lo distrugge⁽¹⁷⁾.

La “*zinc-finger protein*” e molti enzimi contenenti atomi di zinco svolgono molte funzioni e non solo quella di proteggerci dagli attacchi virali. Questo spiega perché lo zinco sia stato impiegato, come già detto, anche su patologie non infettive come la corea, l’isterismo, l’epilessia, la depressione maggiore o patologie apparentemente non infettive, come le ustioni e l’acne volgare. Per quanto riguarda la depressione maggiore, lo zinco probabilmente agisce interagendo con i recettori GABA_A del cervello in quanto lo zinco è anche stato riportato essere un modulatore allosterico negativo dei recettori GABA_A⁽¹⁸⁾.

In conclusione, lo zinco è un metallo molto interessante che ha proprietà elettrochimiche particolari che hanno permesso ad Alessandro Volta di scoprire la sua famosa pila che nel corso degli anni si è evoluta moltissimo fino alla recente scoperta della pila a combustibile (fuel cell) che partendo dall’idrogeno, metano ecc. può produrre energia elettrica senza alcun processo di combustione. In maniera analoga è possibile ed auspicabile che anche le proprietà medicinali dello zinco si evolvano fino ad aiutare i medici a combattere con successo sia i virus che i batteri resistenti ai comuni antibiotici. Se questo accadrà, sarà una gioia avervi anticipato queste notizie!

Alessandro Bartolini

Già ordinario di Farmacologia e Farmacognosia
del Dipartimento di Farmacologia “NEUROFARBA”
della Università di Firenze
alessandro.bartolini@unifi.it

Libero Aldinucci

Già direttore della Sezione di Microbiologia
dell’Ospedale del Valdarno “S. Maria alla Gruccia”
Docente di Microbiologia c/o Corso di Laurea in
“Infermieristica e Tecnico di Laboratorio di Analisi”
della Università di Firenze
liberoaldinucci@yahoo.it

⁽¹⁷⁾ MEAGHER J.L., *Structure of the zinc-finger antiviral protein in complex with RNA reveals mechanism for selective targeting of CG-rich viral sequences*, Proceeding of the National Academy of Sciences. DOI: 10.1073/pnas.1913232116.

⁽¹⁸⁾ HOSIE A.M., DUNNE E.L., HARVEY R.J., SMART T.G., *Zinc-mediated inhibition of GABA_A receptors: discrete binding sites underlie subtype specificity*, Nature Neuroscience volume 6, pp. 362-369(2003).

HISTORY AND AMAZING PHARMACOLOGICAL PROPERTIES OF ZINC

ABSTRACT

Zinc was introduced in therapy by the physician, alchemist, spagirist and astrologist Paracelsus (Philippus Aureolus Theophrastus Bombastus von Hohenheim) who was also responsible for the name of the metal which he called *Zincum*. Several therapeutic employments of zinc, together with his salts, are present in bibliography: as disinfectant in tonsillitis, vaginitis, in eye drops, in blennorrhagia and so on. Just to pass on to speak about the many creams and ointments containing zinc oxide, and other zinc salts. However, nobody until recently, has mentioned explicitly the strong antibacterial and antiviral action of zinc preparations. We were induced to study the pharmacological properties of zinc since an agrarian product “Dentamet” containing zinc was able to cure radically several walnut trees affected by the lethal bacteria “*Brenneria nigrifluens*”. The role of antiviral zinc-finger protein is also discussed.