

ZVÝŠENÍ PŘÍJMU MIKRONUTRIENTU SELENU – UTOPIE, FIKCE, PROZŘETELNOST ČI NUTNOST? – I. ČÁST

RNDr. Jan Kvíčala, CSc.

Endokrinologický ústav, Praha

Do dnešní doby byl shromážděn dostatek pozorování a důkazů o esencialitě u nás poměrně opomíjeného stopového prvku selenu. Selen ve formě selenocysteinu vázaného v proteinech a snad i některých nízkomolekulárních sloučeninách hraje důležitou úlohu v ochraně a regulaci řady dějů v lidském organismu. K jeho zatím nejdůležitějším známým funkcím patří antioxidantní ochrana, vliv na imunitní reakce, eliminace vlivu těžkých kovů a regulace působení thyroideálních hormonů tvorbou a deaktivací aktivního hormonu T3. Těmito, ale možná i dalšími ještě neznámými mechanismy chrání selen organismus před tzv. „civilizačními nemocemi“, jako jsou kardiovaskulární choroby (včetně infarktu myokardu a mozkové mrtvice), rakovina, zánětlivá onemocnění či neurodegenerativní onemocnění včetně zpomalení stárnutí. Další poznatky ukazují na roli selenu ve vývoji, na vliv na fertilitu mužů a těhotenství žen, na psychiku a náladu. Při dostatečném stavu selenu v organismu je snížena exprese virů a zpomalen vývoj AIDS u pacientů s HIV. Nejčastěji užívanými indexy stavu selenu (selen v séru a moči) byl sledován stav zásobení selenem u obyvatel ČR. Značná část obyvatel trpí nedostatkem selenu, který sice není tak katastrofální jako v oblastech postižených epidemiologickým výskytem chorob z nedostatku selenu (Keshan disease, Kashin-Beck disease, myxedematózní kretenismus), nicméně je jedním z nejhlubších v Evropě i tak známé deficitem selenu.

Klíčová slova: selen, antioxidantní efekt, imunita, regulace thyroideálních hormonů, zdraví, intervence, stav selenu, selen v séru.

INCREASE OF MICRONUTRIENT SELENIUM INTAKE – DREAM, FICTION, PROVIDENCE, NECESSITY? – PART I

Up to now, a large body of evidence has been collected on essentiality of trace element selenium. Selenium in the form of selenocysteine incorporated into proteins and possibly also as some low-molecular compounds plays important roles in various protective and regulatory biochemical pathways and physiological functions of the organism. Antioxidative effect, influence upon immunity, detoxification of heavy metals, and regulation of the thyroid hormone metabolism and functions by activation and deactivation of thyromimetically active hormone T3 are the best known selenium functions. By these and possibly even others not yet known mechanisms prevents selenium many so called “civilization diseases” like cardiovascular diseases (including myocardial infarct and stroke), cancer, inflammatory diseases, and neurodegenerative diseases including slowing the ageing process. Further evidence points its role in development, male fertility and female pregnancy, or psychics and mood. Viral expression is reduced and the progression of AIDS in HIV infected patients is delayed under the condition of sufficient selenium. According the most often used indexes of Se status (blood serum and urine), inhabitants of the Czech Republic suffer from serious Se deficiency, which is not so profound as in the countries with epidemiological diseases occurrence (Keshan disease, Kashin-Beck disease, Myxedematous cretinism) but is worse than in most other European countries, which are known to be selenium-deficient.

Key words: selenium, antioxidative effect, immunity, thyroid hormone regulation, human health, selenium intervention, selenium status, serum selenium.

Úvod

Normální funkce organismu je závislá na mnoha faktorech, mezi nimiž nezanedbatelnou úlohu hrají esenciální stopové prvky. Mají vliv na velký počet biochemických a fyziologických dějů na molekulární a buněčné úrovni, ale svým vlivem rovněž zasahují do řídicích mechanismů na úrovni celého organismu. Ovlivňují zejména aktivitu enzymů, imunologickou odezvu a transport a metabolismus kyslíku včetně antiradikálové ochrany organismu. Určování stopových prvků v organismu a případné korekce nepříznivých vlivů jejich nedostatku či přebytku mohou podstatně snížit rizika výskytu většiny onemocnění, zejména tzv. „civilizačních nemocí“, jako jsou kardiovaskulární, neurodegenerativní a zánětlivá onemocnění, různé typy malignit, diabetes a jej doprovázející komplikace atd.

Termín esencialita (podstatnost, nezbytnost) je v případě prvků ve vztahu k životu podmiňován několika kritérii, která si můžeme ve zkratce vymezit následovně:

- běžný výskyt prvku v životním prostředí

- běžná detekce příslušného prvku ve všech zdravých tkáních a tělních tekutinách s nepříliš rozdílnými koncentracemi mezi jedinci stejného druhu
- nízké hladiny prvku vyvolávají symptomy deficitu na molekulární úrovni a při vyšším deficitu i klinické symptomy s možností smrti či nedostatečného vývinu
- tyto symptomy lze překonat suplementací příslušného prvku
- korekce symptomů probíhá na molekulární úrovni, s event. návazností korekce fyziologických dějů v organismu (prvek ovlivňuje alespoň jednu biochemickou funkci, důležitou pro vývoj a přežití organismu).

Vliv některých esenciálních stopových prvků na zvířata i lidi byl znám již od starověku, resp. středověku, na některé se přichází až od druhé poloviny minulého století. Zejména v posledních 20 letech se problémům spojeným s určováním vlivu, stavu a příjmu esenciálních prvků a možností korekce nepříznivých vlivů jejich pod- či pře-

expozice přičítá stále větší význam a je jim věnována stále rostoucí pozornost jak v základním, tak v lékařském výzkumu a léčebných aplikacích.

Jedním z prvků, které plně vyhovují výše uvedeným kritériím esentiality, je selen (10). Jako prvek byl identifikován Berzeliiem v r. 1817, ale celých 140 let byl pokládán za prvek jedovatý, kancerogenní, mutagenní a teratogenní, kterým skutečně ve vysokých koncentracích je. Teprve Schwartz s Foltzem v r. 1957 zjistili jeho prospěšnou aktivitu pro živočišný organizmus. Závislost na nedostatku selenu byla v šedesátých letech nalezena u dvou epidemicky rozšířených smrtelných onemocnění – Keshanské nemoci (kardiomyopatie) a onemocnění Kashina a Bekové (Kashin-Beck disease – osteoartropatie) (8). Obě onemocnění jsou rozšířena zejména v na selen chudých oblastech Číny a profylaktické použití selenu podstatně omezilo jak jejich výskyt, tak mortalitu. V těchto oblastech je jasně indikována potřeba plošného zvýšení příjmu selenu. Také u osob na dlouhodobé parenterální výživě, kde se u několika pacientů projeví příznaky osteoartropatie a kardiomyopatie spojené s opominutím selenu v infuzním roztoku, je jasná potřeba zařazení vhodných sloučenin selenu (9, 23).

V roce 1973 byl vysvětlen první reakční mechanismus (peroxidázová aktivita cytosolové GSH-peroxidázy) (24) a od té doby bylo objeveno mnoho enzymatických funkcí selenoproteinů, kde je vázán v aktivním centru selenocystein, který funguje jako redoxně-oxidační centrum. Nejvíce jsou mezi odbornou veřejností známy antioxidační, antiradikálové a denitrifikační aktivity skupiny GSH-peroxidáz, thioredoxinreduktáz a dalších selenoproteinů, působících samostatně i ve spolupráci s jinými enzymy (SOD) a organickými molekulami, jako jsou metalothioneiny, tokoferoly, karotenoidy, flavonoidy, chinony atd. (tzv. scavengery). V průmyslově rozvinutých zemích západního typu civilizace, které ale také mají do značné míry toxickými látkami zdevastované životní prostředí, může být velmi důležitá deaktivace toxických kovů (Hg, Cd, Tl, Pb, As) i kancerogenních organických molekul. Snížená hladina selenu může nepříznivě ovlivňovat syntézu efektorů různých pro život nezbytných pochodů, jako jsou prostaglandiny, tromboxany, prostacykliny a leukotrieny. Nedostatek selenu vážně modifikuje imunitní reakce organismu. Skupina dejdóz (dejdóza I, II a III) závislá na koncentracích selenu v buňce, reguluje metabolismus hormonů štítné žlázy a tím i jeden z nejdůležitějších hormonálních mechanismů ovlivnění biochemických a fyziologických pochodů v organismu. Selen je nezbytný pro reprodukci – selenoproteiny s GSH-Px aktivitou byly nalezeny ve spermiích, v seminální tekutině i ve varlatech a u žen v ováriích i ve vajíčku. Důležitý pro vývoj plodu a kojence je přechod selenu dělohou a mléčnou žlázou. Při nízkém příjmu selenu v organismu byly zhruba objasněny i preference na úrovni orgánové i enzymové. Bylo však objeveno i několik (dnes již podle odhadů až kolem třiceti) selenoproteinů s ještě neznámou funkcí, některé specifické pro určitou tkáň, jiné byly detekovány ve více typech buněk (4).

Tato neobyčejná šíře vlivu selenu na lidský organizmus, zasahující zejména do regulačních a ochranných me-

chanizmů buněk a celého organismu, vyvolává stále více zájmu a pozornosti jak odborníků, tak i laické veřejnosti. Zejména v posledních několika letech zjištěné a publikované či na konferencích zveřejněné další poznatky o vlivu selenu v dříve netušených oblastech biochemie, medicíny, fyziologie a patofyziologie člověka i dalších živočišných druhů vedou k urychlení našeho poznání, ale také ke stále se zvyšující pozornosti a tlaku na řešení problémů spojených s nedostatkem selenu (5), který mimochodem postihuje do značné míry i obyvatele ČR (12, 13, 14, 15, 16, 17).

Krátce z biochemie

Vliv selenu na nejrůznější funkce organismu je připisován zejména redox vlastnostem jeho organických sloučenin, kde je vázán na místě síry, nejčastěji jako selenoaminokyselina Se-cystein (Se-cystin) a Se-methionin (10). Jejich acidita je vyšší než sirných analogů, např. pro Se-cystein je pK_a 5,24 a cystein má pK_a 8,25, takže při fyziologických pH je selenolová skupina negativně nabitá ($-Se^-$), zatímco thiolová má náboj pozitivní, a z toho plynou rozdílné vlastnosti sloučenin těchto příbuzných prvků.

Všechny formy z potravy absorbovaného selenu využitelné pro tvorbu selenoproteinů (tedy i selenocystein a selenomethionin) jsou převedeny na selenid, který je specifickým selenoenzymem selenofosfátsyntetázou fosforylován na monoselenofosfát. Tento makroergický intermediát je použit k selenizaci dříve připraveného serin-tRNA, a ten se pak za působení specifického elongačního faktoru a specifické struktury mRNA nazvané SECIS (selenocystein inserting structure) váže na triplet UGA (uracil-guanosin-adenosin) přepisované mRNA. Zajímavý je na tom fakt, že u jiných bílkovin znamená tento triplet ukončení bílkoviny (10).

Uvedený mechanismus proteosyntézy byl prokázán zatím u všech zkoumaných typů biologicky aktivních selenoproteinů. V současné době tudíž chápeme pod pojmem selenoproteiny, ev. selenoenzymy výhradně proteiny, do kterých je takto na základě geneticky určeného klíče zabudován selenocystein. Bílkoviny s jinými formami selenu (např. se selenomethioninem včleněným do proteinu nespecificky – tyto bílkoviny nevykazují biologické účinky) označujeme souhrnně pouze jako proteiny obsahující selen. Důležitost selenu pro organizmus je zdůrazněna právě faktem, že selen je jediným stopovým prvkem využívaným živočišným organismem na základě genetické informace.

Funkční sloučeniny selenu – selenoproteiny

Ačkoliv byly u selenoproteinů zjištěny také funkce strukturální a transportní, jejich převážná většina jevů enzymatickou redox aktivitu. Biologické účinky selenu jsou ponejvíce spojovány s enzymatickou účinností selenocysteinu v aktivním centru enzymů (10). Do dnešní doby bylo izolováno a blíže specifikováno 18 selenoproteinů. Další asi 30 selenoproteinů bylo nalezeno kombinací biochemických, analytických a radioanalytických metod, zejména za přispění značeného selenu a 2D elektroforézy (4). U těchto selenoenzymů nebyly specifikovány funkce ani reakční mechanismy, ale z jejich lokalizace (např. v nervo-

vé tkáni či prostatě) a zjištěných preferencí dodávek selenu při jeho nedostatku lze alespoň u některých z nich tušit důležité funkce.

Z hlediska dnešních znalostí si můžeme nejdůležitější selenoproteiny rozdělit do skupin:

Glutathion-peroxidázy (GPx, čtyři formy)

Rodina enzymů, která chrání organismus před poškozením organickými peroxidy, peroxidem vodíku a hydroxylými radikály, ať už z prostředí, anebo z produkce vlastního metabolismu.

Spermální jaderná GPx

Je přítomná v jádru spermie. Nezbytná pro vyzrávání spermií a mužskou fertilitu, neboť stabilizuje chromatin síťováním protaminových thiolů.

34 kDa selenoprotein vázaný ve spermální DNA

Je odlišný od předešlého, asi chrání vyvíjející se sperma, nalezen rovněž v buňkách žaludku.

Selenoprotein spermálního mitochondriálního pouzdra

Druh GPx, který v průběhu vývoje spermie chrání buňku před oxidativním poškozením a v průběhu zrání spermie polymerizuje na strukturální protein odpovědný za pohyblivost a kompaktnost spermie.

Thioredoxin reduktázy (TR, tři formy)

Katalyzují NADPH-dependentní redukce thioredoxinu a řady dalších substrátů; udržují redukčně-oxidační rovnováhy thiolů a celého redox stavu buňky, kritického pro životaschopnost a proliferaci buňky; regenerují antioxidační systém; redukují nukleotidy při DNA syntéze; regulují genovou expresi redox kontrolou vazby transkripčních faktorů na DNA.

Selenoprotein P (SeIP)

Protein dosud nejasné funkce, patrně rovněž antioxidant. Asi chrání endoteliální buňky před poškozením peroxinitritem. Obsahuje ve své molekule nejvíce selenocysteinů (až 10) a může zastávat i transportní funkci pro selen.

Jodthyronin deiodázy (ID, tři formy)

Hlavním produktem štítné žlázy je hormonálně slabě aktivní thyroxin (3,5,3',5'-tetrajodthyronin). Odstranění jódu z polohy 5' deiodázami typu I a II vede ke vzniku plně aktivního hormonu (triiodthyroninu), odstranění jódu z ostatních poloh naopak hormon inaktivuje. ID produkují aktivní hormon a regulují jeho okamžitou úroveň.

Selenoprotein W (SeIW)

Nejmenší selenoprotein, vyskytující se v největším kvantu ve svalech, ale byl nalezen i v jiných tkáních. Zatím neznáme jeho funkci, asi se podílí na metabolismu kosterního a srdečního svalu.

18 kDa selenoprotein

Mitochondriální selenoprotein, v hierarchii preferenčně syntetizovaných na jednom z nejvyšších míst, zatím neznáme funkci. Byl zjištěn v několika tkáních (ledviny, játra, mozek).

15 kDa selenoprotein

Kyselé prostatický selenoprotein s GPx aktivitou a pl 4,5, s vysokou prioritou syntézy i při sníženém stavu selenu v organismu. Je dáván do souvislosti se zvýšenou incidencí rakoviny prostaty při nedostatku selenu.

Selenofosfát syntáza (SPS2)

Katalyzuje syntézu monoselenofosfátu ze selenidu a ATP za uvolnění AMP a fosforečnanu.

Selenoproteiny a oxidační stres

Vysoce reaktivní radikály a oxidanty hrají ve fyziologii a patologii organismu velkou roli. Zvýšené hladiny fyziologicky i nefyziologicky generovaných radikálů však mohou poškodit prakticky všechny biologické sloučeniny a struktury, zejména pak lipidy, nukleové kyseliny a enzymy. Je tedy nezbytně nutný vyvážený stav mezi tvorbou radikálů a jejich eliminací, jinak může dojít k ohrožení organismu velice širokou škálou onemocnění včetně rakoviny. Proto organismus disponuje systémem sloučenin a enzymů, které v rámci homeostatického udržování hladiny radikálů inaktivují přebytky radikálů a oxidanty. V této homeostázi hrají velmi důležitou ochrannou roli selenoenzymy GSH-peroxidázy (GPx) (10).

V rozmezí let 1973–1993 byly blíže specifikovány čtyři selenoenzymy, zapojené do antiradikálového obranného systému organismu, který je součástí každé buňky. Jedná se o plazmatickou peroxidázu (pGPx), cytosolovou peroxidázu (cGPx), fosfolipidhydroperoxidovou peroxidázu (phGPx) a gastrointestinální peroxidázu (GiGPx). S výjimkou monomerní phGPx se jedná o tetramery, přičemž každý řetězec obsahuje v reakčním centru jeden selenocystein. V případě deficitu Se je nejdříve snížena proteosyntéza GPx, opět s výjimkou phGPx, která zaujímá svou strategickou polohou v membránách a eliminací lipidových radikálů zvláštní postavení v antioxidační a antiradikálové ochraně. Obecně katalyzují GPx přeměnu peroxidu na alkohol za vzniku vody, přičemž kofaktorem reakce je GSH. Podobně mohou GPx působit jako peroxinitritreduktáza a vysoce reaktivní peroxinitrit katalyticky měnit na oxid dusičitý a vodu. Tato funkce selenoproteinů, nově objevená v druhé polovině devadesátých let, znamená ochranu organismu před přebytkem generovaného peroxinitritu, který by mohl vést k destrukci DNA, k interferencím v buněčné signalizaci a interferencím s dalšími funkcemi proteinů nejen tvorbou peroxidů, ale také přes tvorbu 3-nitrotyrozinu (10). Do letošního roku již bylo nalezeno pomocí značkování izotopy selenu a použitím 2D elektroforézy několik desítek selenoproteinů s peroxidázovou aktivitou, z nichž některé byly nalezeny ve všech buňkách a některé jsou tkáňově specifické (4).

Na těchto ochranných reakcích se spoluúčastní i thio-redoxinreduktázy (10) tím, že udržují -SH skupiny bílkovin i nízkomolekulárních látek v redukovaném stavu, nutném pro jejich buněčné funkce. Tím ovšem nejen chrání strukturu před oxidačním poškozením, ale ovlivňuje aktivitu pro buňky důležitých enzymů, které zdánlivě nejsou s antioxidantivní obranou organismu spojeny (např. arginázy, ureázy, proteinkinázy atd.).

Selenoprotein P (10) byl počátkem 90. let považován pro svůj vysoký obsah selenu (obvykle 7–10 selenocysteinů) za zásobní a transportní formu vázaného selenu. V současnosti již je prokázána i jeho denitrifikační aktivita vůči peroxinitritu a je pravděpodobné i jeho včlenění do antioxidantivního a antiradikálového vybavení organismu s hlavní funkcí ochrany endoteliálních buněk před poškozením peroxinitritem.

Vliv nedostatku antioxidantivních aktivit na zdraví

Se-dependentní GSH-peroxidázy úzce spolupracují s dalšími enzymy (superoxiddismutázy, katalázy, ceruloplazmin) i scavengery (tokoferoly, karotenoidy, vitamin C, chinony, flavonoidy a další látky) při detoxikaci v organismu vzniklých radikálů a oxidů. Dostatečná účinnost tohoto systému má pro organismus zásadní význam. Jak bylo prokázáno pokusy na laboratorních zvířatech a sledováním nemocných, snížení jeho účinnosti je spojeno se vznikem a progresí tak frekventovaných nemocí, jako jsou kardiovaskulární choroby včetně kardiomyopatie a mikroangiopatie, malignity, zánětlivá i nervová onemocnění (8, 10, 22).

Z hlediska kardiovaskulárních chorob (22) snižuje dostatečná aktivita GPx oxidaci fosfolipidů a cholesteryles-terů lipoproteinů a tím může snižovat agregaci LDL na stěně arterie. Dalším nebezpečným mechanismem při sníženém stavu selenu s následným poklesem aktivit GPx je zvyšování hydroperoxidů s následnou modifikací syntézy eikosanoidů ve prospěch tromboxanu a v neprospěch prostacyklinu s výsledným vazokonstrikčním a proagregačním efektem a zvýšenou tvorbou trombů, zvláště nebezpečnou u onemocnění koronárních arterií (19). Skutečně byl u pacientů s tímto onemocněním prokázán inverzní vztah mezi srážlivostí krevních destiček a stavem selenu. Prospektivní epidemiologické studie se ve svých výsledcích mírně liší. Salonen konstatoval 2–3 × vyšší výskyt kardiovaskulárních onemocnění včetně úmrtí pod hranici 45 µg Se/l plazmy, ale Virtamo potvrdil toto pozorování pouze pro výskyt mozkové mrtvice. V Dánsku bylo zjištěno signifikantně zvýšené riziko IHD u starších mužů s koncentrací selenu v séru pod 79 µg/l. Že může být stav selenu v populaci důležitý pro výskyt infarktu myokardu, ukázala studie EURAMIC, v rámci které byl inverzní vztah mezi koncentrací Se v nehtech a rizikem infarktu myokardu prokázán z 10 odběrních míst pouze u střediska v Německu, kde měli obyvatelé nejnižší stav selenu. V dobře zásobených oblastech USA nebyl vztah mezi stavem selenu a frekvencí kardiovaskulárních onemocnění nalezen.

Dalšími chorobami ovlivněnými zvýšenou koncentrací oxidantů se zdají být revmatoidní artritida, pankreatitida, astma a SIRS (systemic inflammatory response syndrome) (7, 10, 22). Ve Finsku bylo na kohortě 18 700 osob zjištěno se snížením stavu selenu zvýšené riziko revmatoidní faktor-negativní artritidy, nikoliv však faktor-pozitivní artritidy. V Turecku byly zjištěny signifikantní rozdíly v koncentraci plazmového selenu mezi 60 pacienty s reymatoidní artritidou a zdravými kontrolami. U belgických pacientů přinesla suplementace 200 µg Se pacientům s revmatoidní artritidou snížení bolesti a zlepšení pohybu paží. U chronické, rekurentní i akutní pankreatitidy zjistili lékaři v Manchesteru snížení bolesti a zkrácení délky pobytu v nemocnici po aplikaci 600 µg Se/den spolu s dalšími antioxidanty. Rovněž v případech akutní nekrotizující pankreatitidy bylo léčení malé skupiny pacientů v Rostocku selenem úspěšné, poněvadž redukovalo mortalitu z 89 % na nulu. V několika studiích velkého i menšího rozsahu byl rovněž prokázán ochranný efekt vyššího stavu selenu na astma (studie v Anglii, Finsku, Novém Zélandě). Rovněž výsledky suplementace Se při SARS se zdají být přínosné. U kriticky nemocných hospitalizovaných pacientů aplikace okolo 500 µg seleničitanu denně podstatně zlepšila predikci mortality kriticky nemocných 7. a 14. den a snížila mortalitu z 55 % na 33 %. Podstatně rovněž snížila počet pacientů s hemodialýzou jako výsledkem akutního renálního selhání. Je zřejmé, že snížení stavu selenu pod určitou mez může postihnout jakékoli onemocnění spojené se zvýšeným oxidačním zatížením a zánětem, a naopak aplikace selenu jako pomocná léčba může tyto stavy zlepšit.

Selen a reprodukce

Selen je nezbytný pro reprodukci z hlediska obou pohlaví (10, 22). V testikulárních i epididymálních buňkách bylo nalezeno několik selenoproteinů (4). Selen je zapotřebí pro tvorbu a normální vývoj spermie (10). Koncentrace Se v seminální plazmě je vysoká a v norské studii byl prokázán přímý vztah mezi koncentrací spermatozoí a koncentrací Se v seminální plazmě subfertilních mužů. Ve skotské studii podávání 100 µg Se/den vedlo po třech měsících k signifikantnímu vzrůstu pohyblivosti spermií a u 11 % infertilních mužů vedlo k obnovení fertility (ve srovnání s 0 % u kontrolní skupiny mužů se stejným stavem selenu). Vyvětlením jsou nálezy selenoproteinů v jádře spermie (4) a zejména zjištění, že značné množství GPx (až 55 % celkového množství proteinů v bičíku) ochraňuje spermii během jejího vývoje a s dozráváním se síťuje na strukturální protein s funkcí pohybovou a schopností fixovat k sobě bičík a spermii. Integrita a pohyblivost spermie je ohrožena při nedostatku selenu pro syntézu této GPx (10, 27).

U žen byl zjištěn se sníženým stavem selenu zvýšený počet potratů v prvním trimestru těhotenství (2). Předpokládá se, že snížená antioxidantivní ochrana membrán a DNA nízkými aktivitami GPx v počátku těhotenství může mít za následek rané potraty.

Selen a viry

Rovněž k ochraně buněk před bakteriální a virovou infekcí je zřejmě klíčovým selen (10, 22) a za podmínek sníženého stavu selenoproteinů je odolnost organismu snižována. U člověka byl nejdříve prokázán vliv Se na nemoc Keshan (kardiomyopatie), kdy dochází při jeho kritickém nedostatku k přeměně nepatogenního coxsackie viru na patogenní kmen – tato přeměna je eliminována zvýšeným příjmem Se. K dnešku však již bylo prokázáno na zvířecích modelech více případů přechodu nepatogenních organismů na patogeny za podmínek velkého snížení stavu selenu v organismu. Samotný coxsackie virus (CVB3/0) byl pokusně mutován na Se deficitních myších a mutace byla irreverzibilní, se stejnými příznaky myokarditidy jako u lidí (3). Po mutaci bylo identifikováno dokonce šest forem s vyšší virulencí. Dnes už to však není jediný příklad mutace viru při nízké koncentraci selenu. Kmen viru chřipky s mírným vlivem (chřipka A/Bangkok/1/79) se po naočkování Se deficitní myši vyvinula v mnohem agresivnější kmen s dlouhodobou plicní infekcí a se schopností přecházet na myši s normálním stavem Se. Další RNA viry se schopností mutovat na kmeny s vyšší virulencí jsou rýma, HIV, Ebola, polio a hepatitida. Selen se zdá být například úhelnou složkou potravy pro pacienty s HIV. In vitro byl zjištěn jeho inhibiční efekt na HIV replikaci a koncentrace plazmového selenu je u nemocných s HIV silným predikčním faktorem vývoje choroby – nejsilnějším ze zatím sledovaných. Baum publikoval zjištění, že Se deficitní pacienti (pod 85 µg Se/l) mají 20× vyšší pravděpodobnost zemřít na následky HIV než pacienti s dostatkem selenu a skotská studie výsledky potvrdila, pouze hranici pro zvýšení mortality a urychlení průběhu onemocnění zde bylo 60 µg. Rovněž pro působení virů hepatitidy B a C na vývoj rakoviny jater je dostatečný stav selenu v organismu ochranným faktorem.

Zdá se, že nedostatek selenu může mít skutečně značný vliv jak na mutace genomu RNA virů zvyšující jeho virulenci, tak na progresi příslušného onemocnění. Naproti tomu dobrý stav selenu může pomoci organismu v boji s virózou zlepšením imunokompetence a redox kontroly buňky.

Selen a imunita

Již v osmdesátých letech byly pozorovány změny v imunitě organismu nejen v souvislosti se stavem zinku, ale i se stavem selenu. Výsledný efekt je založen na působení selenu na několika úrovních (10, 11, 22). Výše již byl diskutován ochranný efekt GPx vůči oxidačním agens, které vznikají ve velkém množství právě v buňkách imunitního systému – neutrofílech a makrofágách – a bez ochrany struktur by se životnost těchto buněk pohybovala v řádu hodin až dní. Druhý mechanismus – ovlivnění eikosanoidového metabolismu – byl již výše rovněž zmíněn. K těmto mechanismům však přistupují další. Suplementace selenem u osob s jeho nedostatkem vede k značnému imunostimulačnímu efektu včetně zvýšené proliferace aktivovaných T-buněk (klonální ex-

panze). Lymfocyty vykazovaly po suplementaci 200 µg seleničitanu na den zvýšenou odezvu na antigenovou stimulaci a zvýšenou schopnost vyvinout se na cytotoxické lymfocyty a zničit tumorové buňky. Zvýšena je také aktivita přirozených zabíječů. Výsledkem je 118 % zvýšení lymfocytů zprostředkované tumorové cytotoxicity a 82 % nárůst aktivity přirozených zabíječů vzhledem k hodnotám před zahájením suplementace selenem. Mechanismus je spojen se schopností selenu zvyšovat expresi receptorů interleukinu 2 na povrchu aktivovaných lymfocytů a zabíječských buněk. Interakce těchto buněk s interleukinem 2 je přitom zásadní pro klonální expanzi a diferenciaci na cytotoxické T-buňky. Tyto výsledky byly potvrzeny na pacientech s rakovinou hlavy a krku.

Selen se zdá být schopný i zastavit s věkem přibývajícím pokles imunitní odezvy. U skupiny starších osob se suplementací 100 µg Se/den se po šesti měsících obnovila odezva na expozici mitogenu na úroveň mladých zdravých jedinců.

Literatura

1. Arthur JR, Nicol F, Beckett GJ. Selenium deficiency, thyroid hormone metabolism, and thyroid hormone deiodinases. *Am J Clin Nutr Suppl* 1993; 57: 236S–239S.
2. Barrington JW, Taylor M, Smith S, Bowen-Simpkins P. Selenium and recurrent miscarriage. *J Obstet Gynaecol* 1997; 17: 199–200.
3. Beck MA, Shi Q, Morris VC, Levander OA. Rapid genomic evolution of a non-viral Cocksackievirus B3 in selenium-deficient mice results in selection of identical virulent isolates. *Nat Med* 1995; 1: 433–436.
4. Behne D, Pfeifer H, Röthlein D, Kyriakopoulos A. Cellular and subcellular distribution of selenium and selenium-containing proteins in the rat. In: *Trace elements in man and animals 10*, Eds. Roussel AM, Anderson RA, Favier AE. Kluwer Academic/Plenum Publishers New York 2000: 29–34.
5. Benton D, Cook R. The impact of selenium supplementation on mood. *Biol Psychiat* 1991; 29: 1092–1098.
6. Clark LC, Combs GF, Jr, Turnbull BW, et al. Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin. *JAMA* 1996; 276: 1957–1963.
7. Favier AE, Nève J, Faure P. Trace elements and free radicals in oxidative diseases. *AOCs Press Champaign Illinois* 1994.
8. Ge K, Yang G. The epidemiology of selenium deficiency in the etiological study of endemic diseases in China. *Am J Clin Nutr Suppl* 1993; 57: 259S–263S.
9. Gramm HJ, Kopf A, Brätter P. The necessity of selenium substitution in total parenteral nutrition and artificial alimentation. *J Trace Elem Med Biol* 1995; 9: 1–12.
10. Hatfield DL. Selenium. Its molecular biology and role in human health. Kluwer academic publishers. Boston 2001.
11. Kiremidjian-Schumacher L, Roy M, Wishe HI, et al. Supplementation with selenium and Human immune cell functions. *Biol Trace Elem Res* 1994; 41: 115–127.
12. Korunová V, Selecká A. Determination of selenium and mercury in blood serum in districts Prague-East and Jindřichův Hradec. Book of abstracts, 10th Spectroscopic Conference Lanškroun 1995: A-P-13.
13. Kvičala J. Stav a příjem selenu u obyvatel Znojemsko a jeho vztah ke štítné žláze. *Vnitř Lék* 1996; 42: 738–742.

Rovněž se nedá vyloučit, že buňky imunitního systému mají zvláštní nároky na dodávku selenu. Aktivované T-buňky vykazují zvýšenou selenofosfátsyntetázovou aktivitu, nutnou na biosyntézu selenofosfátu k tvorbě selenocysteinu, což by mohlo dokumentovat důležitost selenoproteinů pro funkci aktivovaných T-buněk a kontrolu imunitní odezvy.

Ve druhé části článku v příštím čísle časopisu **INTERNÍ MEDICÍNA PRO PRAXI** bude rozebrán vliv selenu na rakovinu, jeho úloha v regulaci organismu hormony štítné žlázy, zmíněn bude vliv selenu na psychiku. Budou popsány možnosti sledování stavu selenu v populaci i u jedince, rizika jeho nedostatku a jeho stav v populaci ČR. Na závěr budou nastíněny možnosti odstranění deficitu tohoto pro život nezbytného prvku, aplikovatelné jak na celou populaci či některé její více ohrožené skupiny, tak na jednotlivce.

Poděkování: Práce byla podpořena Výzkumným záměrem MZ ČR č. MZ:000000023761.

14. Kvičala J, Zamrazil V, Bílek R, et al. Low selenium status of inhabitants of South Bohemia and its relation to iodine and thyroid hormone metabolism. *Bio-markers and Environment* 1997; 1: 12–20.
15. Kvičala J. Selen a organismus. *Čas Lék Čes* 1999; 138: 99–106.
16. Kvičala J, Zamrazil V, Jiránek V. Characterization of selenium status of inhabitants in the region Ústí nad Orlicí, Czech Republic by INAA of blood Serum and Hair and fluorimetric analysis of urine. *Biol Trace Elem Res* 1999.
17. Kvičala J. Kompletní hodnocení selenového deficitu v ČR a jeho vztahu k jodu a thyroideálním hormonům. Závěrečná zpráva IGA MZ ČR NB/5392-4, 2003.
18. Nève J. Methods in determination of selenium states. *J Trace Elem Electr Hlth Dis* 1991; 5: 1–17.
19. Nève J. Selenium as a risk factor for cardiovascular diseases. *J Cardiovasc Risk* 1996; 3: 42–47.
20. Panel on Dietary Antioxidants and Related Compounds, Food and Nutrition Board, Institute of Medicine 2000. Dietary reference intakes for vitamin C, vitamin E, selenium, and carotenoids. National Academy Press Washington p. 506.
21. Rayman MP. Dietary selenium: time to act. *Brit Med J* 1997; 314: 387–388.
22. Rayman MP. The importance of selenium to human health. *Lancet* 2000; 356: 233–241.
23. Reilly C. Selenium in food and health. London: Blackie Academic and Professional 1996.
24. Rotruck JT, Pope AL, Ganther SAB, Hafeman DG, Hoekstra WG. Selenium: biochemical role as a component of glutathione peroxidase. *Science* 1973; 179: 588–590.
25. Spallholz JE. Selenium and the prevention of cancer. Part II: Mechanisms of the carcinostatic activity of Se compounds. *Bull. Selenium-Tellurium Development Association*, ed. Palmieri Y. October 2001.
26. Trace elements in human nutrition and health. Report of a Joint FAO/IAEA/WHO Expert Consultation WHO Geneva 1996: 343.
27. Ursini F, Heim S, Kies M, et al. Dual function of the selenoprotein PHGPx during sperm maturation. *Science* 1999; 285: 1393–1396.