

Selen und Selenoprotein P



Wichtige Parameter des Selen-Haushalts

Selen und Selenoprotein P

Wichtige Parameter des Selen-Haushalts



- **Selen** ist ein essentielles Mineral, welches über die Nahrung aufgenommen wird. Die Funktionen von Selen im Körper sind vielfältig und auf die Rolle der selenhaltigen **Selenoproteine** zurückzuführen. So ist Selen beispielsweise für den antioxidativen Schutz der Zelle oder die Synthese der Schilddrüsenhormone essentiell.

In den mitteleuropäischen Ländern ist die Selenversorgung in der Regel nicht ausreichend und das Risiko für einen Selenmangel ist groß. Grund dafür ist vor allem der geringe Selengehalt der Böden. Die Böden in Mitteleuropa gelten als sehr selenarm, während die Böden in Amerika beispielsweise als selenreich gelten. Insgesamt variiert der Selengehalt der Böden sehr stark, sogar innerhalb Deutschlands gibt es Schwankungen. Das führt dazu, dass auch die Selengehalte der Pflanzen variieren, wobei die in Mitteleuropa angebauten Pflanzen eher weniger Selen enthalten [1, 2]. Der Selengehalt in Fleisch und Fisch sowie Nüssen (Paranüsse) ist zwar deutlich höher als in Pflanzen, dennoch ist auch bei einer ausgewogenen Ernährung eine ausreichende Versorgung kaum möglich. Die DACH-Referenzwerte für eine angemessene Zufuhr Erwachsener liegen bei 30 – 70 µg pro Tag, allerdings weisen Studien daraufhin, dass eine Zufuhr von etwa 100 µg pro Tag nötig ist, um eine maximale Aktivität der Glutathionperoxidase zu gewährleisten [1-5].

Was sind Selenoproteine?

Als Selenoproteine werden alle Proteine bezeichnet, welche die Aminosäure Selenocystein enthalten. Zu den Selenoproteinen zählen unter anderem die Glutathionperoxidasen, Iodthyronin-Deiodasen, Thioredoxin-Reduktasen und das Selenoprotein P [6]. Aufgrund der biochemischen Eigenschaften von Selenocystein können Selenoproteine bestimmte enzymatische Reaktionen besonders effektiv katalysieren. Dazu zählen z. B. die Synthese und der Abbau von Schilddrüsenhormonen, die Modulation des Immunsystems und die Reparatur von Protein- und Lipidoxidationsprodukten [6].

| Selenoproteine | Funktion |
|------------------------------|---|
| Selenoprotein P | Selentransport und -verteilung in die Zielzellen |
| Glutathionperoxidase | Abbau von Peroxiden, Moonlighting-Aktivität |
| Iodthyronin-Deiodasen | Aktivierung und Inaktivierung der Schilddrüsenhormone |
| Thioredoxin Reduktasen | Aufrechterhaltung der zellulären Redoxbalance |
| Methionin-Sulfoxid Reduktase | Reparatur oxidiertes Methionin-Reste |
| Selenophosphat Synthetase 2 | Synthese von Selenocystein |
| Weitere Selenoproteine | Funktion unbekannt |

Tab. 1 Verschiedene Selenoproteine und deren Funktion.

Das **Selenoprotein P** nimmt hierbei einen Sonderstatus ein, da es als Speicher- und Transportprotein das Selen an die Zielzellen verteilt. Somit ist die Synthese anderer Selenoproteine z. B. die der Iodthyronin-Deiodase in der Schilddrüse oder der Glutathionperoxidase in der Niere von Selenoprotein P abhängig.

Da Selenoproteine viele Funktionen aufweisen, wird ein Selenmangel mit verschiedenen Erkrankungen in Verbindung gebracht. Dazu zählen zum einen **Autoimmunerkrankungen**, besonders der Schilddrüse, zum anderen aber auch **Tumorerkrankungen, kardiovaskuläre Erkrankungen** oder ein **geschwächtes Immunsystem** [7]. In Form der Glutathionperoxidase wirkt Selen als antioxidativer Schutzfaktor und schützt somit die DNA vor oxidativen Schäden. Weiterhin ist Selen über die Iodthyronin-Deiodasen an der Synthese und dem Abbau der Schilddrüsenhormone T3 und T4 involviert. Ein Selenmangel kann daher zu einer Hypothyreose führen [8]. Selen wirkt auch auf humorale und zelluläre Immunparameter, indem es die Aktivität von NK-Zellen und die Produktion von Antikörpern (v. a. IgG) stimuliert. Außerdem bindet Selen Schwermetalle und fördert somit deren Ausscheidung. Dadurch kommt es bei einer Schwermetallbelastung zu einem erhöhten Verbrauch und somit zu einem Anstieg des Selenbedarfs [2].

Neben einer **unzureichenden Selenzufuhr** können auch andere Ursachen, wie beispielsweise eine verminderte gastrointestinale Absorption durch anhaltende Verdauungsprobleme oder eine erhöhte Verbrauchssituation durch Tumorerkrankungen, zu einem verminderten Selen-Spiegel führen. Frühe Anzeichen eines Mangels können muskuläre Schwäche und Muskelabbau sowie eine chronische Entzündung sein. Basierend auf der Funktion der Selenoproteine können die Folgen eines Selen-Mangels vielseitig ausgeprägt sein [2].

Mögliche Folgen eines Selenmangels

- ▶ Hypothyreose
- ▶ Immundefizienz
- ▶ Allergien
- ▶ Autoimmunerkrankungen
- ▶ Vermehrter oxidativer Stress
- ▶ Kardiomyopathien
- ▶ Erhöhtes Tumorrisiko
- ▶ Gestationsdiabetes

Selenoprotein P

Das Selenoprotein P ist ein Glykoprotein mit 10 Selenocystein-Resten und dadurch die Hauptspeicherform von Selen im Serum. Es enthält über die Hälfte des im Serum vorliegenden Selens [9]. Selenocystein ist die 21. Aminosäure, welche in der DNA von dem UGA-Codon codiert wird. Das UGA-Codon fungiert eigentlich als Stopp-Codon und bewirkt den Abbruch der Translation. Die Selenocystein-spezifische mRNA hat allerdings eine definierte Struktur (SECIS-Element), welche das Signal uminterpretiert. Dadurch kommt es nicht zu einem Translations-Abbruch, sondern zum Einbau von Selenocysteinen. Selenoprotein P erfüllt die Funktion eines bioverfügbaren Transporters, welcher die wichtigsten Gewebe gezielt mit Selen versorgt, das heißt Selen wird in Form von Selenoprotein P von den Zielzellen erkannt und aufgenommen [10]. Das Protein gelangt über Apolipoprotein E-Rezeptoren oder über Megalin in die Zielzellen. Genau wie der Apolipoprotein E-Rezeptor ist Megalin ein Membranrezeptor, welcher für die Aufnahme vieler Stoffe in die Zelle verantwortlich ist [11]. In der Zelle wird das Protein abgebaut, sodass das enthaltene Selen für die Synthese anderer Selenoproteine zur Verfügung steht. Eine gewisse Menge an Selen wird in Form von Selenoprotein P in der Leber gespeichert und kann bei unzureichender Zufuhr mobilisiert werden [12]. Neben der Speicher- und Transportfunktion hat das Selenoprotein P auch eine Peroxidase-ähnliche Funktion, indem es Phospholipidhydroperoxid oxidiert. Somit schützt es das Endothel und die Zellen vor oxidativen Schäden [11].

Die Messung von Selen im Vollblut erfasst sowohl das im Serum frei vorliegende als auch das in allen Blutzellen lokalisierte Selen. Es wird allerdings nicht zwischen den bioverfügbaren und gebundenen Anteilen unterschieden und gibt dadurch nur den Gesamtselestatus an. Das intrazellulär vorliegende Selen gibt zwar einen Hinweis auf die langfristige Versorgungslage, kann aber keine Auskunft über die Bioverfügbarkeit des zirkulierenden Selens geben, da die Versorgung der Zielzellen von Selenoprotein P abhängig ist. Konzentriert man sich bei der Diagnostik auf das frei im Serum vorliegende Selen, sagt dies nichts über den Versorgungsstatus der Zelle mit Selen aus. Zwar kann der Selenspiegel im Serum ausreichend sein, liegt aber Selenoprotein P in reduzierter Anzahl vor, kann dies mit einer unzureichenden Versorgung der Zielzellen einhergehen. Eine alleinige Messung von hohen Selen-Spiegeln kann daher keine ausreichende Versorgung der Zielzellen mit Selen garantieren. Durch die Messung von Selenoprotein P wird hingegen das bioverfügbare Selen bestimmt, sodass sich dieses Protein als funktionaler Biomarker am besten zur Bestimmung der Selenversorgung eignet. Die Selenoprotein P-Serum Konzentrationen korrelieren mit der Schwere eines Selenmangels und können daher als aussagekräftiger Biomarker für die Selenversorgung verwendet werden [9,10].

Für eine besonders aussagekräftige Diagnostik eignet sich am besten die Bestimmung des Selens im Vollblut in Kombination mit Selenoprotein P.

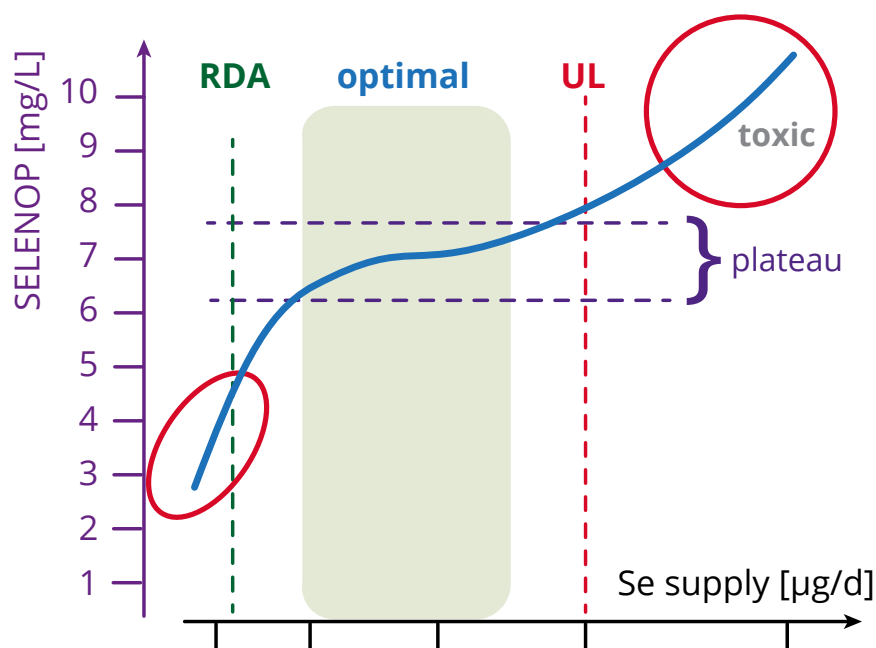


Abb. 1 Zusammenhang zwischen Selen-Zufuhr und Selenoprotein P-Konzentrationen. Niedrige Selenoprotein P Level weisen auf einen Selenmangel hin. Ist die Selenversorgung im optimalen Bereich, erreicht die Selenoprotein P Konzentration ein Plateau. Das heißt, steigt die Versorgung mit Selen innerhalb dieses Bereichs an, ändert sich die Konzentration von Selenoprotein P nicht. Erst bei einer sehr hohen Selenzufuhr über dem Upper Limit (UL) steigen die Selenoprotein P Konzentrationen wieder an. Die roten Kreise deuten eine kritisch niedrige oder toxisch hohe Selenversorgung an. RDA = empfohlene Tagesdosis (recommended daily allowance) [10]. Quelle: Schomburg Lutz 2022

Selen-Mangel – Ein Gesundheitsrisiko

Aufgrund der wichtigen Funktionen der Selenoproteine ist es naheliegend, dass ein Selenmangel auch mit verschiedenen Erkrankungen assoziiert ist. Beispielsweise wurden geringe Selen- und Selenoprotein P-Spiegel mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko bei COVID-19-Infektionen und schweren Traumata in Verbindung gebracht [13,14]. Außerdem wirkt sich eine gute Selenversorgung positiv auf Erkrankungsrisiken und Heilungschancen aus, wie z. B. auf das Risiko für koronale Herzerkrankungen, Herzinfarkte und Schlaganfälle [15].

Hashimoto Thyreoiditis

Ein Selenmangel kann durch die verringerte Aktivität der Iodthyronin-Deiodasen eine Hypothyreose auslösen. Außerdem erhöht ein Selenmangel das Risiko einer Hashimoto Thyreoiditis. Hashimoto-PatientInnen zeigen eine größere Prävalenz für Selenoprotein P-Autoantikörper als PatientInnen ohne Hashimoto Thyreoiditis [8]. Selenoprotein P-Autoantikörper inhibieren die Aufnahme von Selen in die Zielzelle, wodurch es zu einem Mangel in den Schilddrüsenzellen kommt. Eine Selen-Substitution kann Schilddrüsen-spezifische Autoantikörper reduzieren und sich somit günstig auf die Schilddrüsen-Therapie auswirken [16].

Tumorerkrankungen

Eine gute Selenversorgung mindert das Risiko für bestimmte Krebsarten und kann Heilungschancen verbessern. Eine erhöhte Selenzufuhr hat in der Initialphase hemmende Effekte auf tumorgenerische Prozesse. Höhere Selen-Spiegel werden außerdem mit einem geringeren Risiko für Leberzellkarzinome und Gallengangkarzinomen assoziiert [17]. Auch das Risiko für kolorektalem Karzinome steht in einem Zusammenhang mit dem Selen-Spiegel [18]. Für PatientInnen mit einer Brustkrebsdiagnose konnten geringe Serum Selen- und Selenoprotein P-Spiegel mit einer schlechteren Prognose in Verbindung gebracht werden [19]. PatientInnen, die Selenoprotein P-Autoantikörper aufweisen, zeigen ein erhöhtes Risiko für eine schlechte Prognose [19].

Gestationsdiabetes

In der Gynäkologie wird leider immer noch zu wenig auf den präventivmedizinischen Aspekt des Selen-Status geachtet. In einer Studie wurde beobachtet, dass ein Selenoprotein P-Mangel und ein Mangel anderer funktioneller Parameter des Selen-Status (Glutathionperoxidase) zu einem Anstieg der Insulinresistenz führt und das Risiko für einen Gestationsdiabetes signifikant erhöht. Eine verringerte Glutathionperoxidase-Aktivität ist außerdem mit einem höheren Risiko für eine verlängerte Gestationszeit assoziiert [20].

Selenoprotein P-Autoantikörper

Autoantikörper sind gegen körpereigenes Gewebe gerichtet. Selenoprotein P- Autoantikörper binden an das Selenoprotein P und verhindern dadurch den Selen-Transport und die zelluläre Aufnahme. In Folge dessen verringert sich die Bioverfügbarkeit von Selen und der Bedarf steigt. Selenoprotein P-Autoantikörper werden mit verschiedenen Erkrankungen assoziiert. Zum einen bedingen sie beispielsweise bei manchen PatientInnen mit Chronischem Fatigue Syndrom (CFS) niedrige T3-Werte und einen ATP-Mangel und tragen damit zur Fatigue bei [8]. Zum anderen treten die Autoantikörper gehäuft bei Hashimoto Thyreoiditis-PatientInnen und bei Krebserkrankungen auf [16,19]. Die Prävalenz von Autoantikörpern bei CFS-PatientInnen ist mit 10-16 % relativ hoch im Vergleich zur Kontrollgruppe mit 1-2 %. Auch Brustkrebs-PatientInnen zeigen mit 7-8 % eine erhöhte Prävalenz [8]. Liegt trotz ausreichender Selenversorgung ein Mangel an Selenoprotein P vor, sollte vor allem bei PatientInnen mit chronischer Fatigue und Hashimoto Thyreoiditis ein Blick auf die Autoantikörper geworfen werden.



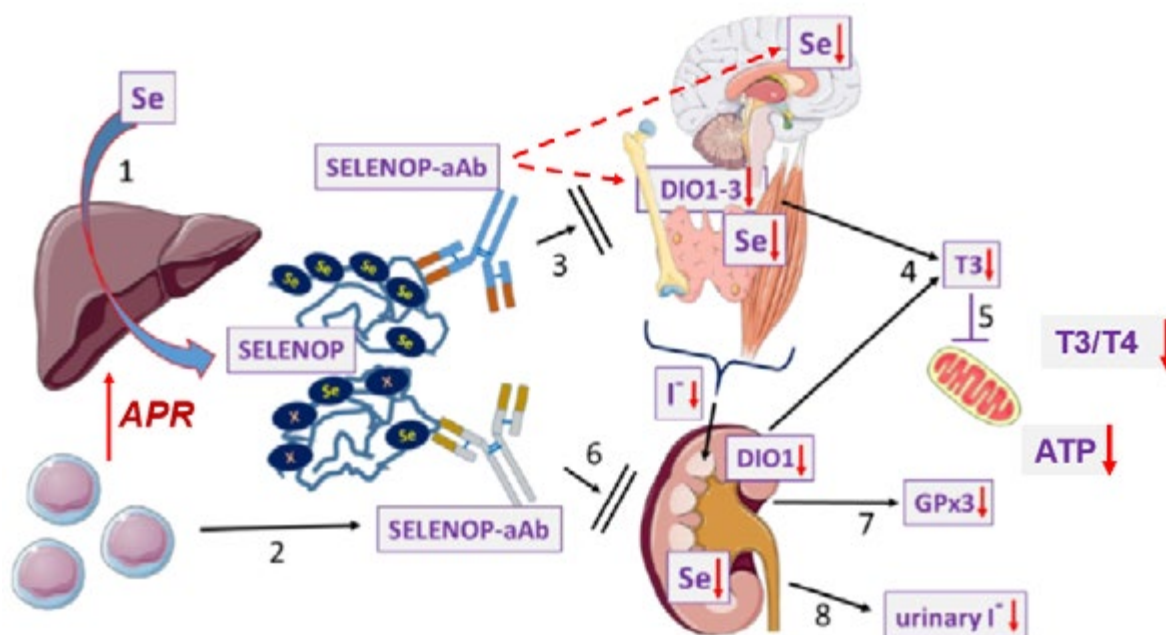


Abb. 2 Übersicht der Autoantikörperwirkung bei chronischer Fatigue. Quelle: Schomburg Lutz 2022

Das durch die Nahrung aufgenommene Selen wird im Darm resorbiert und gelangt in die Leber, wo es in Selenoprotein P eingebaut wird. Selenoprotein P gelangt in den Blutkreislauf und ist für die Verteilung des Selen in die Zielzellen zuständig. Kommt es allerdings zur Autoantikörperproduktion gegen Selenoprotein P durch aktivierte Plasmazellen, wird die Selenverteilung in die Zielzellen beeinträchtigt. Dadurch ist die Selenversorgung von Schilddrüse, Knochen und Immunsystem eingeschränkt. Da die Expression der Selenoproteine von der Verfügbarkeit von Selen abhängig ist, nimmt auch die Synthese der Iodthyronin-Deiodase 1-3 (DIO1-3) in der Schilddrüse ab. Die Iodthyronin-Deiodasen sind für die Synthese der Schilddrüsenhormone zuständig. Durch die Umwandlung von T4 in T3 kommt es zur Iod-Abspaltung und zur Aktivierung des Schilddrüsenhormons. Bei einem Mangel an Iodthyronin-Deiodasen kommt es zu einer verminderten Umwandlung und zu einer verringerten Iod-Konzentration. Durch die verringerte Umwandlungsrate sinkt außerdem die T3-Konzentration, eine Hypothyreose ist die Folge. Es kommt zu einer reduzierten mitochondrialen Aktivität und die ATP-Produktion nimmt ab. Die eingeschränkte Aktivität der Mitochondrien ist für die Symptomatik der chronischen Fatigue verantwortlich. Weiterhin wird durch die verringerte Selenkonzentration auch die Produktion der DIO1 in der Niere verringert und auch dort finden die Deiodierung von T4 nur in geringerem Maße statt. Die verringerte Iod-Freilassung geht mit erniedrigten Iod-Spiegeln im Urin einher. Eine Substitution von Selen und ggf. T3 kann die Symptomatik von betroffenen CFS-PatientInnen bessern [16].

Ein Selen-Mangel stellt ein Gesundheitsrisiko dar. Viele Erkrankungen werden mit einem Mangel in Verbindung gebracht. Umso wichtiger ist es diesen frühzeitig zu erkennen und zu therapieren.

Diese Erkrankungen stehen mit einem Selen-Mangel in Zusammenhang:

- ▶ Kolorektale Tumore
- ▶ Leber- und Brustkrebs
- ▶ Morbus Basedow
- ▶ Hashimoto Thyreoiditis
- ▶ Gestationsdiabetes
- ▶ Herzinfarkte
- ▶ Kardiovaskuläre Erkrankungen
- ▶ COVID-19 Mortalität
- ▶ Chronische Fatigue
- ▶ Long-COVID

E130 Selen im Vollblut

Material: Heparin-Vollblut

E132 Selenoprotein P

Material: Serum

E133 Selenversorgung
(Selen im Vollblut und Selenoprotein P)

Material: Serum, Heparin-Vollblut

E134 Selenoprotein P Autoantikörper

Material: Serum

Literaturverzeichnis:

- [1] Martin, Michael, ed. *Das Standardlabor in der naturheilkundlichen Praxis.* 4. Auflage, Elsevier, 2015.
- [2] Burgerstein, Uli P. et al. *„Burgerstein Handbuch Nährstoffe.“* 12. Auflage, Trias, 2012
- [3] Gröber, Uwe. *„Mikronährstoff-Beratung: Ein Arbeitsbuch.“* 1. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2018.
- [4] Schmidbauer, Christina, Hofstätter, Georg. *„Mikronährstoff-Coach: Das große BIOGENA-Kompendium der Nährstoffe.“* 2. Auflage, Verlagshaus der Ärzte, 2017.
- [5] Zhang, F.; Li, X.; Wei, Y. Selenium and Selenoproteins in Health. *Biomolecules* 2023, 13, 799. <https://doi.org/10.3390/biom13050799>
- [6] Schomburg, Lutz. „Selen und Selenoproteine“. *Humboldt-Spektrum* vol. 3 (2005): 12-18.
- [7] Genchi, Giuseppe et al. "Biological Activity of Selenium and Its Impact on Human Health." *International journal of molecular sciences* vol. 24,3 2633. 30 Jan. 2023, doi:10.3390/ijms24032633
- [8] Sun, Qian et al. "Autoantibodies to selenoprotein P in chronic fatigue syndrome suggest selenium transport impairment and acquired resistance to thyroid hormone." *Redox biology* vol. 65 (2023): 102796. doi:10.1016/j.redox.2023.102796
- [9] Müller, Sandra M et al. "Functional Biomarkers for the Selenium Status in a Human Nutritional Intervention Study." *Nutrients* vol. 12,3 676. 2 Mar. 2020, doi:10.3390/nu12030676
- [10] Schomburg, Lutz. "Selenoprotein P - Selenium transport protein, enzyme and biomarker of selenium status." *Free radical biology & medicine* vol. 191 (2022): 150-163. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2022.08.022
- [11] Saito, Yoshiro. "Selenium Transport Mechanism via Selenoprotein P-Its Physiological Role and Related Diseases." *Frontiers in nutrition* vol. 8 685517. 28 May. 2021, doi:10.3389/fnut.2021.685517
- [12] Burk, Raymond F, and Kristina E Hill. "Regulation of Selenium Metabolism and Transport." *Annual review of nutrition* vol. 35 (2015): 109-34. doi:10.1146/annurev-nutr-071714-034250
- [13] Moghaddam, Arash et al. "Selenium Deficiency Is Associated with Mortality Risk from COVID-19." *Nutrients* vol. 12,7 2098. 16 Jul. 2020, doi:10.3390/nu12072098
- [14] Braunstein, Mareen et al. "Selenium and Selenoprotein P Deficiency Correlates With Complications and Adverse Outcome After Major Trauma." *Shock (Augusta, Ga.)* vol. 53,1 (2020): 63-70. doi:10.1097/SHK.0000000000001344
- [15] Schomburg, Lutz et al. "Selenoprotein-P Deficiency Predicts Cardiovascular Disease and Death." *Nutrients* vol. 11,8 1852. 9 Aug. 2019, doi:10.3390/nu11081852
- [16] Sun, Qian et al. "Natural Autoimmunity to Selenoprotein P Impairs Selenium Transport in Hashimoto's Thyroiditis." *International journal of molecular sciences* vol. 22,23 13088. 3 Dec. 2021, doi:10.3390/ijms222313088:
- [17] Hughes, David J et al. "Prediagnostic selenium status and hepatobiliary cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort." *The American journal of clinical nutrition* vol. 104,2 (2016): 406-14. doi:10.3945/ajcn.116.131672
- [18] Hughes, David J et al. "Selenium status is associated with colorectal cancer risk in the European prospective investigation of cancer and nutrition cohort." *International journal of cancer* vol. 136,5 (2015): 1149-61. doi:10.1002/ijc.29071
- [19] Demircan, Kamil et al. "Autoimmunity to selenoprotein P predicts breast cancer recurrence." *Redox Biol.* (2022) 53:102346.
- [20] Demircan, Kamil et al. "Serum selenium, selenoprotein P, and glutathione peroxidase 3 during early and late pregnancy in association with gestational diabetes mellitus: Prospective Odense Child Cohort." *The American journal of clinical nutrition*, S0002-9165(23)66172-6. 7 Oct. 2023, doi:10.1016/j.ajcnut.2023.09.025

Bildnachweise:

© artsterdam - stock.adobe.com

© Ruslan Tsyhanov - stock.adobe.com

© alfaolga - stock.adobe.com

© biovis Diagnostik MVZ GmbH

biovis Diagnostik MVZ GmbH

Brüsseler Str. 18
65552 Limburg-Eschhofen
Tel.: +49 6431 21248 0
Fax: +49 6431 21248 66
info@biovis.de
www.biovis.de