

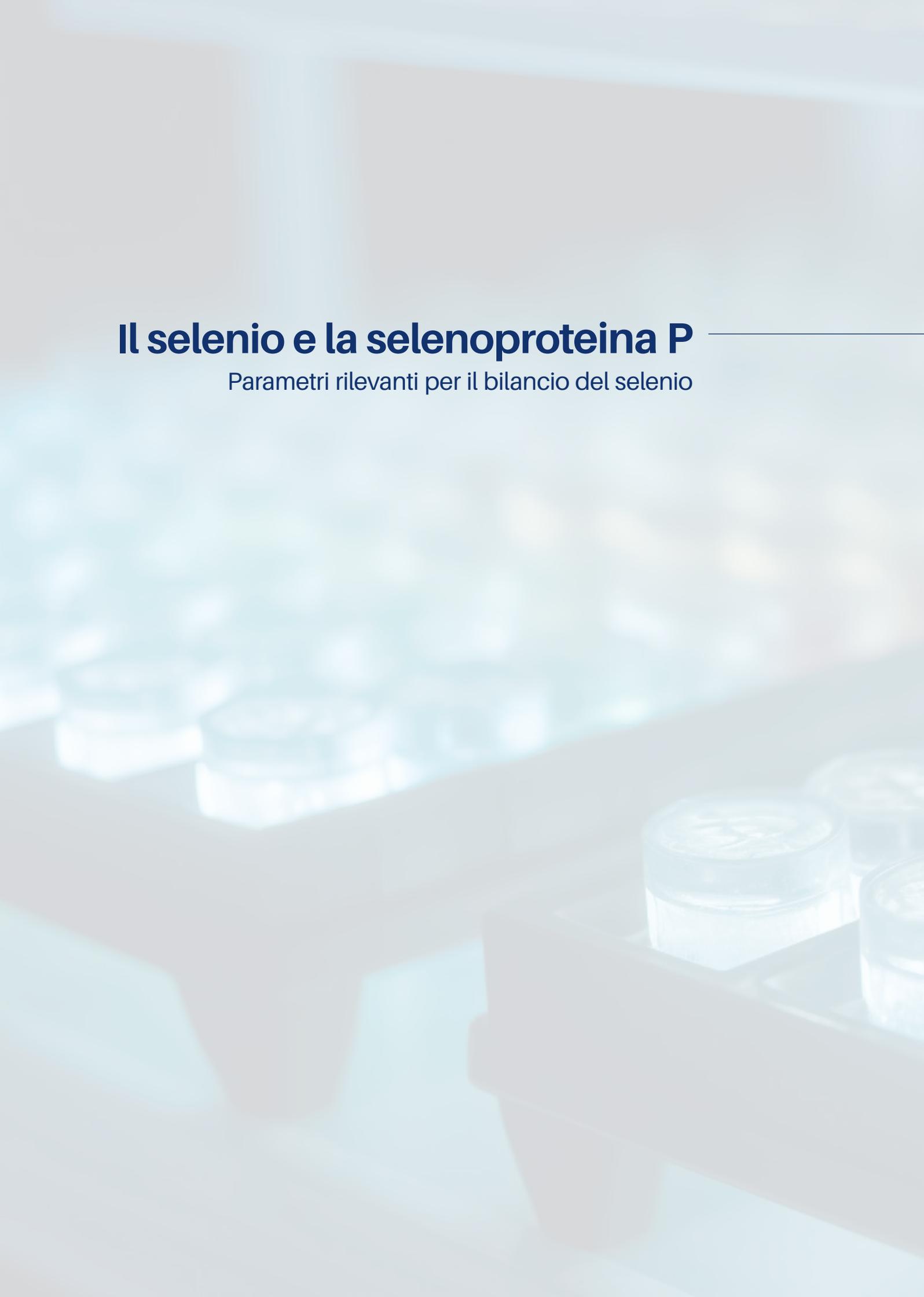
Il selenio e la selenoproteina P



Parametri rilevanti per il bilancio del selenio

Il selenio e la selenoproteina P

Parametri rilevanti per il bilancio del selenio



- **Il selenio** è un minerale essenziale che viene assorbito attraverso gli alimenti. Le funzioni del selenio nell'organismo sono molteplici e riconducibili al ruolo delle **selenoproteine** che lo contengono. Il selenio è, p. es., fondamentale per la protezione antiossidante della cellula o per la sintesi degli ormoni tiroidei.

Nella maggior parte dei Paesi europei, l'apporto di selenio è generalmente insufficiente e il rischio di carenza di selenio è elevato. Il motivo principale è il basso contenuto di selenio nel suolo. La maggior parte dei terreni in Europa è considerata molto povera di selenio, a differenza dei terreni in America, considerati ricchi di selenio. In generale, il contenuto di selenio nei terreni varia notevolmente, anche all'interno di uno stesso Paese. Di conseguenza, anche il contenuto di selenio nelle piante varia: le piante coltivate in Europa centrale, p. es., tendono a contenere meno selenio [1, 2]. Sebbene il contenuto di selenio nella carne, nel pesce e nella frutta a guscio (noci brasiliane) sia significativamente superiore a quello dei vegetali, un apporto adeguato è difficilmente raggiungibile anche con una dieta equilibrata. I valori di riferimento dell'EFSA per un'assunzione adeguata negli adulti sono di 70 µg al giorno, anche se gli studi indicano che è necessario un apporto di circa 100 µg al giorno per garantire la massima attività della glutazione perossidasi [1-5] [21].

Cosa sono le selenoproteine?

Con il termine "selenoproteine" ci si riferisce a tutte le proteine che contengono l'aminoacido selenocisteina. Le selenoproteine comprendono le glutazione perossidasi, le iodotironine deiodasi, le tioredoxine reductasi e la selenoproteina P [6]. Grazie alle proprietà biochimiche della selenocisteina, le selenoproteine sono in grado di catalizzare in modo particolarmente efficace alcune reazioni enzimatiche, come p. es. la sintesi e la degradazione degli ormoni tiroidei, la modulazione del sistema immunitario e la riparazione dei prodotti di ossidazione di proteine e lipidi [6].

Selenoproteine	Funzione
Selenoproteina P	Trasporto e distribuzione del selenio nelle cellule bersaglio
Glutazione perossidasi	Degradazione dei perossidi, attività moonlighting
Iodotironine deiodasi	Attivazione e disattivazione degli ormoni tiroidei
Tioredoxine reductasi	Mantenimento dell'equilibrio redox cellulare
Solfossido reductasi	Riparazione dei residui di metionina ossidati
Selenofosfato sintetasi 2	Sintesi della selenocisteina
Altre selenoproteine	Funzioni sconosciute

Tab. 1 *Varie selenoproteine e loro funzione.*

La **Selenoproteina P** ha uno status speciale in questo ambito: come proteina di deposito e trasporto distribuisce infatti il selenio alle cellule bersaglio. La sintesi di altre selenoproteine, come la iodotironina deiodasi nella ghiandola tiroidea o la glutazione perossidasi nei reni, dipende quindi dalla selenoproteina P.

Poiché le selenoproteine svolgono numerose funzioni, diverse malattie vengono associate a una carenza di selenio. Tra queste, le malattie autoimmuni, in particolare della ghiandola tiroidea, le malattie tumorali, le malattie cardiovascolari e l'indebolimento del sistema immunitario [7]. Il selenio in forma di glutazione perossidasi agisce come fattore protettivo antiossidante e protegge quindi il DNA dal danno ossidativo. Il selenio è anche coinvolto nella sintesi e nella degradazione degli ormoni tiroidei T3 e T4 attraverso la iodotironina deiodasi. Una carenza di selenio può pertanto portare all'ipotiroidismo [8]. Il selenio ha anche un effetto sui parametri immunitari umorali e cellulari, in quanto stimola l'attività delle cellule NK e la produzione di anticorpi (soprattutto IgG). Inoltre, il selenio lega i metalli pesanti e ne favorisce l'escrezione. Perciò in caso di esposizione ai metalli pesanti si genera un aumento del consumo e quindi del fabbisogno di selenio [2].

Oltre a una insufficiente assunzione di selenio, anche altre cause possono portare a una riduzione dei livelli di selenio, come p. es. un ridotto assorbimento gastrointestinale dovuto a problemi digestivi persistenti o un aumento del consumo dovuto a malattie tumorali. I primi segnali di una carenza possono essere la debolezza muscolare e la perdita di massa muscolare, nonché l'infiammazione cronica. In base alla funzione delle selenoproteine, le conseguenze di una carenza di selenio possono essere più o meno spiccate [2].

Possibili conseguenze di una carenza di selenio

- Ipotiroidismo
- Immunodeficienza
- Allergie
- Malattie autoimmuni
- Aumento dello stress ossidativo
- Cardiomiopatie
- Aumento del rischio di tumori
- Diabete gestazionale

La selenoproteina P

La selenoproteina P è una glicoproteina con 10 residui di selenocisteina ed è quindi la principale forma di deposito del selenio nel siero. Contiene più della metà del selenio presente nel siero [9]. La selenocisteina è il 21° amminoacido codificato nel DNA dal codone UGA. Il codone UGA funziona in realtà come un codone di stop e causa l'interruzione della traduzione. Tuttavia, l'mRNA specifico per la selenocisteina ha una struttura definita (elemento SECIS) che reinterpreta il segnale. Questo non porta all'interruzione della traduzione, ma all'incorporazione delle selenocisteine. La selenoproteina P svolge la funzione di trasportatore biodisponibile che rifornisce in modo specifico i tessuti più importanti di selenio, cioè il selenio viene riconosciuto e assunto dalle cellule bersaglio sotto forma di selenoproteina P [10]. La proteina raggiunge le cellule bersaglio attraverso i recettori dell'apolipoproteina E o attraverso la megalina. Come il recettore dell'apolipoproteina E, la megalina è un recettore di membrana responsabile dell'assorbimento di molte sostanze nella cellula [11]. La proteina viene degradata nella cellula in modo che il selenio in essa contenuto sia disponibile per la sintesi di altre selenoproteine. Una certa quantità di selenio è immagazzinata nel fegato sotto forma di selenoproteina P e può essere mobilitata se l'apporto è insufficiente [12]. Oltre alla funzione di immagazzinamento e trasporto, la selenoproteina P ha anche una funzione simile alla perossidasi, in quanto ossida l'idroperossido di fosfolipidi. In questo modo protegge l'endotelio e le cellule dal danno ossidativo [11].

La determinazione del selenio nel sangue intero registra sia il selenio libero presente nel siero sia il selenio localizzato in tutte le cellule del sangue. Tuttavia, non viene fatta alcuna distinzione tra le quote biodisponibili e quelle legate: il valore indica perciò solo lo stato del selenio totale. Sebbene il selenio intracellulare fornisca un'indicazione della situazione di approvvigionamento a lungo termine, non può fornire alcuna informazione sulla biodisponibilità del selenio circolante, poiché l'approvvigionamento delle cellule bersaglio dipende dalla selenoproteina P. In fase diagnostica ci si concentra sul selenio libero presente nel siero; il risultato non è però significativo per quanto riguarda lo stato di approvvigionamento di selenio della cellula. Infatti, il livello di selenio nel siero può risultare sufficiente, tuttavia se la selenoproteina P è presente in quantitativo ridotto, l'apporto alle cellule bersaglio può rivelarsi carente. Pertanto, la mera rilevazione di elevati livelli di selenio non è garanzia di un adeguato apporto di selenio alle cellule bersaglio. La misurazione della selenoproteina P, invece, determina il selenio biodisponibile; questa proteina si presta pertanto come biomarcatore funzionale più adeguato a determinare l'apporto di selenio. Le concentrazioni sieriche di selenoproteina P sono correlate alla gravità della carenza di selenio e possono quindi essere utilizzate come biomarcatore significativo per l'approvvigionamento di selenio [9,10].

Per una diagnosi particolarmente indicativa, il metodo più adatto è quello della determinazione del selenio nel sangue intero in combinazione con la selenoproteina P.

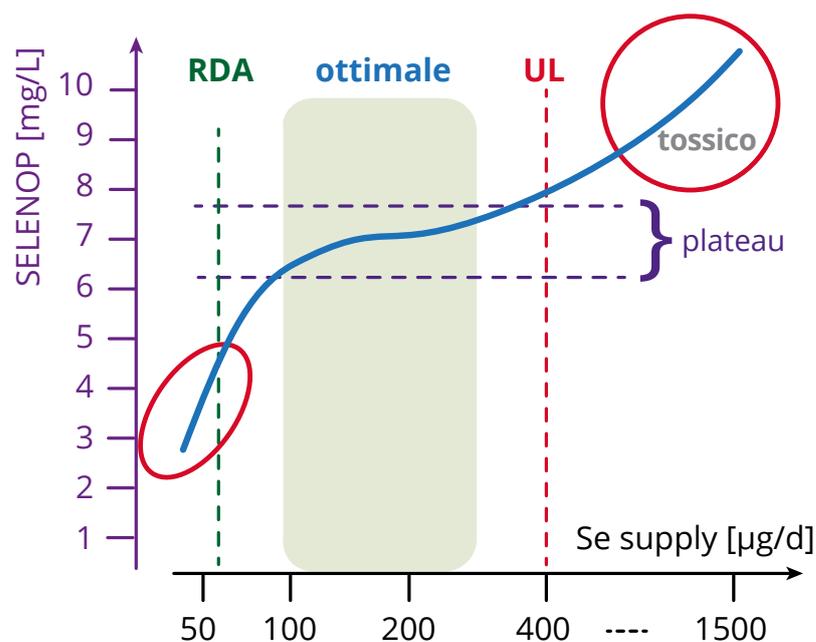


Abb. 1 Relazione tra assunzione di selenio e concentrazione di selenoproteina P. Bassi livelli di selenoproteina P indicano una carenza di selenio. Se l'apporto di selenio è nell'intervallo ottimale, la concentrazione di selenoproteina P raggiunge un plateau. Ciò significa che se l'apporto di selenio aumenta all'interno di questo intervallo, la concentrazione di selenoproteina P non cambia. Solo con un apporto di selenio molto elevato, superiore al limite massimo (Upper Limit - UL), le concentrazioni di selenoproteina P tornano a salire. I cerchi rossi indicano un apporto di selenio criticamente basso o di elevata tossicità. RDA = dose giornaliera raccomandata (recommended daily allowance) [10]. Fonte: Schomburg Lutz 2022

La carenza di selenio - Un rischio per la salute

A causa delle importanti funzioni delle selenoproteine, è evidente che una carenza di selenio è anche connessa a varie patologie. Ad esempio, bassi livelli di selenio e selenoproteina P sono stati associati a un aumento del rischio di mortalità nelle infezioni da COVID-19 e nei traumi gravi [13,14]. Inoltre, un buon apporto di selenio ha un effetto positivo sui rischi di malattia e sulle possibilità di guarigione, come p. es. il rischio di malattie coronariche, infarti e ictus [15].

Tiroidite di Hashimoto

Una carenza di selenio può provocare, a causa della ridotta attività della iodotironina deiodasi, ipotiroidismo. Una carenza di selenio aumenta anche il rischio di tiroidite di Hashimoto. I pazienti affetti da tiroidite di Hashimoto mostrano una maggiore prevalenza di autoanticorpi anti selenoproteina P rispetto ai pazienti non interessati da tiroidite di Hashimoto [8]. Gli autoanticorpi della selenoproteina P inibiscono l'assorbimento del selenio nella cellula bersaglio, determinando una carenza nelle cellule tiroidee. La sostituzione del selenio può ridurre gli autoanticorpi specifici per la tiroide e quindi avere un effetto favorevole sulla terapia tiroidea [16].

Patologie tumorali

Un buon apporto di selenio riduce il rischio di alcuni tipi di cancro e può migliorare le possibilità di guarigione. Un maggiore apporto di selenio ha un effetto inibitorio sui processi tumorali in fase iniziale. Livelli più elevati di selenio sono inoltre associati a un minor rischio di carcinoma epatocellulare e colangiocarcinoma [17]. Anche il rischio di cancro del colon-retto è collegato ai livelli di selenio [18]. Pazienti che presentano autoanticorpi contro la selenoproteina P presentano un rischio maggiore di prognosi sfavorevole [19].

Diabete gestazionale

In ginecologia, purtroppo, si presta ancora troppa poca attenzione all'aspetto medico preventivo dello stato del selenio. In uno studio è stato osservato che una carenza di selenoproteina P e di altri parametri funzionali dello stato del selenio (glutazione perossidasi) porta ad una crescita dell'insulino-resistenza e fa aumentare significativamente il rischio di diabete gestazionale. Una ridotta attività della glutazione perossidasi è anche associata a un maggiore rischio di gestazione prolungata [20].

Autoanticorpi della selenoproteina P

Gli autoanticorpi agiscono contro i tessuti dell'organismo. Gli autoanticorpi della selenoproteina P si legano alla selenoproteina P e impediscono il trasporto e l'assorbimento cellulare del selenio. Di conseguenza, la biodisponibilità del selenio si riduce e il fabbisogno aumenta. Gli autoanticorpi della selenoproteina P sono associati a diverse patologie. Da un lato, p. es., causano in alcuni pazienti affetti da sindrome da stanchezza cronica (CFS) bassi livelli di T3 e una carenza di ATP, contribuendo quindi alla spossatezza [8]. Dall'altro, gli autoanticorpi sono più frequenti nei pazienti affetti da tiroidite di Hashimoto e in quelli affetti da patologie tumorali [16,19]. La prevalenza di autoanticorpi nei pazienti interessati da CFS è relativamente alta (10-16%) rispetto al gruppo di controllo (1-2%). Anche le pazienti affette da cancro al seno mostrano un'accresciuta prevalenza (7-8%) [8]. In caso di carenza di selenoproteina P nonostante un adeguato apporto di selenio, è necessario analizzare gli autoanticorpi, soprattutto nei pazienti affetti da stanchezza cronica e tiroidite di Hashimoto.



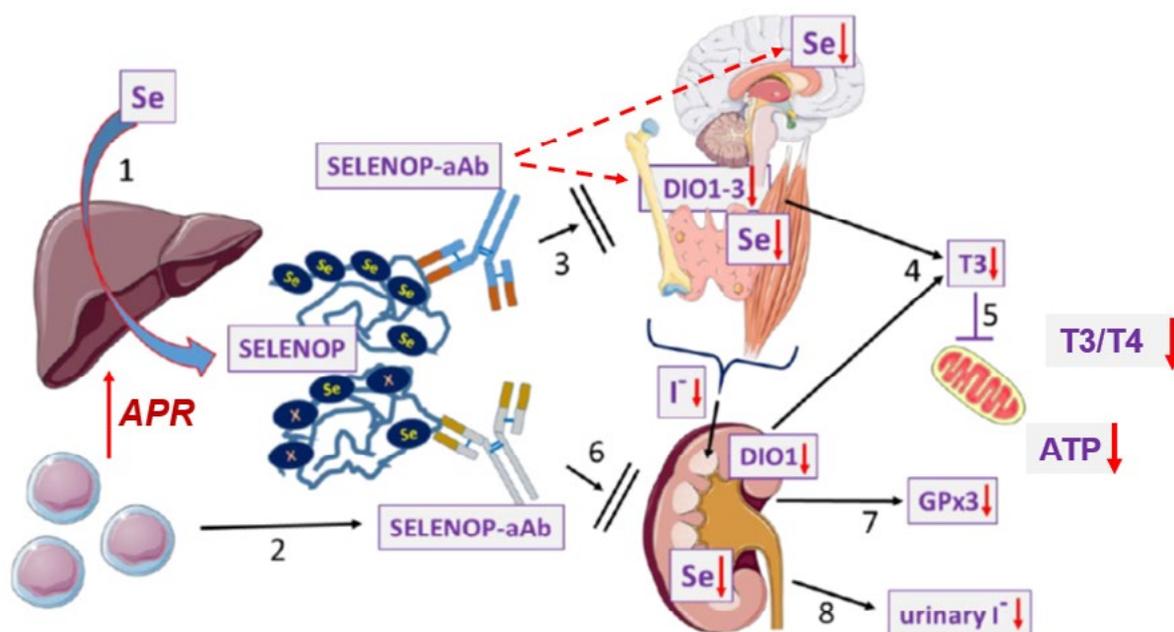


Abb. 2 Panoramica dell'effetto degli autoanticorpi nella stanchezza cronica. Fonte: Schomburg Lutz 2022

Il selenio assunto con l'alimentazione viene assorbito nell'intestino e raggiunge il fegato, dove viene incorporato nella selenoproteina P. La selenoproteina P entra nel flusso sanguigno ed è responsabile della distribuzione del selenio alle cellule bersaglio. Tuttavia, se vengono prodotti autoanticorpi contro la selenoproteina P da parte di plasmacellule attivate, la distribuzione del selenio alle cellule bersaglio è compromessa. Ciò limita l'apporto di selenio alla tiroide, alle ossa e al sistema immunitario. Poiché l'espressione delle selenoproteine dipende dalla disponibilità di selenio, diminuisce anche la sintesi della iodotironina deiodasi 1-3 (DIO1-3) nella tiroide. Le iodotironine deiodasi sono responsabili della sintesi degli ormoni tiroidei. La conversione di T4 in T3 comporta la scissione dello iodio e l'attivazione dell'ormone tiroideo. Una carenza di iodotironina deiodasi determina una limitata conversione e una minore concentrazione di iodio. Il ridotto tasso di conversione riduce anche la concentrazione di T3, con conseguente ipotiroidismo. L'attività mitocondriale è esigua e la produzione di ATP diminuisce.

La ridotta attività dei mitocondri è responsabile dei sintomi della stanchezza cronica. Inoltre, la limitata concentrazione di selenio riduce anche la produzione di DIO1 nei reni, dove avviene anche la deiodinazione del T4 ma solo in misura minima. Il ridotto rilascio di iodio è accompagnato da una riduzione dei livelli di iodio nelle urine. La sostituzione del selenio ed eventualmente della T3 può migliorare i sintomi dei pazienti affetti da CFS [16].

La carenza di selenio è un rischio per la salute. Molte malattie sono infatti associate a tale insufficienza. Per questo è di primaria importanza riconoscerla e trattarla precocemente.

Queste malattie sono associate a una carenza di selenio:

- Tumori del colon-retto
- Tumore epatico e mammario
- Malattia di Basedow
- Tiroidite di Hashimoto
- Diabete gestazionale
- Infarto del miocardio
- Malattie cardiovascolari
- Mortalità da COVID-19
- Stanchezza cronica
- Long-COVID

E130 Selenio nel sangue intero
Materiale: Sangue intero con eparina

E132 Selenoproteina P
Materiale: Siero

E133 Apporto di selenio
(Selenio nel sangue intero e Selenoproteina P)
Materiale: Siero, Sangue intero con eparina

E134 Autoanticorpi Selenoproteina P
Materiale: Siero

Letteratura:

- [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-Kompodium 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. *“Selenoproteina 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 Selenoproteina 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 Selenoproteina 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 Selenoproteina 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. *“Siero 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
- [21] EFSA - Dietary Reference Values for the EU - <https://multimedia.efsa.europa.eu/drvs/index.htm>

Fonti iconografiche:

© 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