

Received: 2003.07.11

Accepted: 2004.01.09

Published: 2004.03.18

Selen, a układ odpornościowy

Selenium and the immune system

Paweł Zagrodzki

Zakład Bromatologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego; Instytut Fizyki Jądrowej PAN im. H. Niewodniczańskiego w Krakowie

Streszczenie

Celem niniejszego artykułu jest przedstawienie stanu wiedzy na temat roli selenu w układzie odpornościowym oraz przypuszczalnych mechanizmów jego działania podczas reakcji immunologicznych. Przeprowadzone dotychczas badania dostarczyły wielu ważnych informacji, jednak sporo zagadnień nadal pozostaje do wyjaśnienia, na przykład obrót metaboliczny związków selenu w komórkach układu odpornościowego.

Słowa kluczowe:**selen • odpowiedź immunologiczna • selenoenzymy • HIV**

Summary

The paper presents the current knowledge about the role of the trace element selenium in the immune system, and possible mechanisms of its action during the immune response. Investigations to date, based on animal and human models, have delivered increasing evidence of Se involvement in the functioning of the immune system. Recently, the importance of selenium in the progression of some viral diseases (e.g. AIDS) has been revealed. However, several questions remain to be explained, such as the turnover of selenium compounds in the cells of the immune system, since no complete theoretical framework yet exists at the molecular level. The problem of the influence of dietary selenium (included in the normal diet, or a diet only slightly modified with selenium) on human immune functions also needs to be resolved.

Key words:**selenium • immune response • selenoenzymes • HIV****Full-text PDF:**http://www.phmd.pl/pub/phmd/vol_58/5235.pdf**Word count:**

4894

Tables:

–

Figures:

2

References:

76

Adres autora:

Paweł Zagrodzki, Zakład Bromatologii CMUJ, ul. Medyczna, 30-688 Kraków, e-mail: Pawel.Zagrodzki@ifj.edu.pl

Wykaz skrótów:

AIDS – nabyty zespół niedoboru odporności; **APACHE III** – skala służąca do oceny parametrów fizjologicznych i współistniejących przewlekłych schorzeń oraz oszacowania ryzyka zgonu pacjenta; **CD4, CD8** – rodzaje antygenów powierzchniowych limfocytów T; **ConA** – konkanawalina A; **CTL** – cytotoksyczne limfocyty T; **CVB** – wirus Coxsackie typu B; **GM-CSF** – czynnik szpikowy pobudzający tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów; **GSHPx** – peroksydaza glutationowa; **ICAM** – międzykomórkowe cząsteczki adhezyjne; **IFN** – interferon; **Ig** – immunoglobulina; **IL** – interleukina; **IL-2R** – receptor interleukiny 2; **HCV** – wirus zapalenia wątroby typu C; **HIV** – ludzki wirus niedoboru odporności; **H₂O₂** – nadtlenek wodoru; **LAK** – komórki zabijające aktywowane limfocytami; **mRNA** – kwas rybonukleinowy informacyjny; **NF-κB** – jądrowy czynnik transkrypcyjny; **NK** – naturalne komórki zabijające; **ox-LDL** – utleniona frakcja lipoprotein małej gęstości;

PHA – fitohemaglutynina; **PWM** – mitogen z wyciągu szkarłatki; **r.f.t.** – reaktywne formy tlenu; **Se/O** – stężenie selenu w osoczu; **Se⁻** – grupa zwierząt (lub ludzi) otrzymujących dietę ubogą w selen; **Se⁺** – grupa zwierząt (lub ludzi) selenoadekwatna; **SECIS** – sekwencja insercyjna selenocysteiny; **SIRS** – zespół układowej odpowiedzi zapalnej; **STNFR** – rozpuszczalne receptory czynnika martwicy nowotworów; **T3** – trijodotyronina; **TNF** – czynnik martwicy nowotworów; **TGF** – transformujący czynnik wzrostu; **TrxR** – reduktaza tioredoksynowa; **vGSHPx** – wirusowa peroksydaza glutationowa

WPŁYW PODAŻY SELENU NA ODPOWIEŹ IMMUNOLOGICZNA

Prowadzone na przestrzeni ostatnich lat badania wykazują, że odpowiedź immunologiczna na podanie selenu zależy od jego dawki i postaci chemicznej. Najczęściej używane w badaniach biochemicznych związki selenu, służące do suplementowania tym pierwiastkiem – selenian(IV) lub selenometionina, znakowane ⁷⁵Se⁻, kumulują się w limfocytach, makrofagach i neutrofilach, pobudzając różne reakcje immunologiczne, zarówno typu komórkowego, jak i humoralnego [24,55]. Także syntetyczne związki selenoorganiczne (np. ebselen), które naśladują aktywność selenoenzymów lub są substratami reakcji przez nie katalizowanych, wykazują działanie immunomodulujące [27,76].

Zauważono, że małe dawki selenu zazwyczaj stymulują odpowiedź obronną ustroju. Wyniki przedstawione przez różnych autorów nie są jednak całkowicie jednoznaczne. Rozbieżne wyniki mogą po części być spowodowane odmiennymi warunkami doświadczeń, sposobem podawania związków selenu oraz różną wydolnością immunologiczną badanych pacjentów i zwierząt doświadczalnych [34].

Wśród autorów nie ma również zgodności poglądów, która postać selenu – organiczna czy nieorganiczna – jest bardziej właściwa w celu wywołania korzystnych zmian w układzie odpornościowym. Dla przykładu – selen w związkach nieorganicznych, bardziej reaktywnych i szybciej metabolizowanych aniżeli połączenia organiczne selenu, działa 4–10 razy skuteczniej w hamowaniu proliferacji guzów nowotworowych. Jednak nieorganiczna postać selenu nie może docierać do niektórych pul metabolicznych, dostępnych tylko dla selenu organicznego [47,61]. Różne są też dawki nieorganicznych i organicznych związków selenu, które można podawać nie wywołując objawów toksyczności tego pierwiastka.

SKUTKI NIEDOBORU SELENU I DOŚWIADCZALNEGO SUPLEMENTOWANIA SELENEM – DLA UKŁADU ODPORNOŚCIOWEGO ZWIERZĄT

Niedobór selenu prowadzi do zaburzeń ilościowych i czynnościowych różnych populacji limfocytów i innych komórek układu odpornościowego. Szczególnie wrażliwe na niedobór Se są limfocyty T, których błona komórkowa zawiera lipidy łatwiej ulegające utlenieniu aniżeli lipidy błony komórkowej limfocytów B [47]. Spadkowi liczby i aktywności cytotoksycznych limfocytów T (CTL) towarzyszy zmniejszone wytwarzanie limfotoksyn [42]. Limfocyty zwierząt, u których doprowadzono do jawnego niedoboru selenu, wytwarzają mniejsze ilości czynników hamujących migrację leukocytów i makrofagów, co przy-

czynia się do naciekania tych komórek w stanach zapalnych [47].

Cao i współpracownicy stwierdzili [14], że stymulowana konkanawaliną A (ConA) proliferacja limfocytów – pobranych od krów z niedoborem selenu – była znamienne niższa od proliferacji limfocytów w grupie porównawczej. U starszych zwierząt, suplementowanych selenianem(IV), zwiększył się stopień transformacji blastycznej limfocytów śledziony oraz zniesione zostało (spowodowane wiekiem) ograniczenie proliferacji limfocytów.

U zwierząt stymulowanych alogenicznie, stwierdzono, że limfocyty śledziony nie wytwarzały, podczas suplementowania selenianem(IV) sodu, zwiększonych ilości interferonu γ (IFN- γ). Nie zaobserwowano również wzmożonego wytwarzania interleukiny 1 (IL-1). Wydaje się zatem, iż działanie selenu było ograniczone w tym wypadku do pobudzenia komórek prekursorowych do proliferacji i różnicowania w kierunku makrofagów cytotoksycznych, które uwalniały znamienne większe ilości czynników martwicy nowotworów α i β (TNF- α , TNF- β). Stymulowanie takich makrofagów *in vitro* lipopolisacharydami i IFN- γ nie wykazało jednak odmiennego cytotoksycznego działania komórek uzyskanych od zwierząt suplementowanych selenem w stosunku do komórek pochodzących od niesuplementowanej grupy kontrolnej [40,42,43].

W odróżnieniu od selenianu(IV) i selenometioniny, które są źródłem selenu do syntezy selenoenzymów, niskocząsteczkowy, organiczny związek selenu, 2-fenyl-1,2-benzisoselenazolo-3-(2H)-on, znany pod nazwą ebselen, wykazuje aktywność GSHPx, lecz nie jest donorem selenu do syntezy tego enzymu. Przemiany metaboliczne tego związku obejmują metylację, glukuronidację oraz hydroksylację. Dobrze rozpuszczalny w lipidach, i łatwo przenikający do wnętrza komórek, ebselen odznacza się znacznie mniejszą toksycznością aniżeli inne związki selenu, ponieważ *in vivo* nie uwalnia selenu z pierścienia heterocyklicznego. Od innych niskocząsteczkowych połączeń selenu odróżnia ebselen także to, iż nie ma on zdolności do autoutlenienia, redukcji tlenu i wytwarzania wolnych rodników w znaczących ilościach [15]. Nadtlenkowymi substratami reakcji ebselenu mogą być wodoronadtlenki lipidów lub nadtlenek wodoru, substratami tiolowymi – poza glutationem – są ditioerytrol i N-acetylocysteina [69]. Sam ebselen może służyć jako substrat reduktazy tioredoksynowej, która katalizuje jego redukcję do postaci selenolowej (-SeH). Ta, redukując szybko nadtlenek wodoru do wody, przekształca się w kwas selenowy (-SeOH), spontanicznie odszczepiającą cząsteczkę wody, przez co odtworzona zostaje wyjściowa postać ebselenu [76].

W małych stężeniach, związek ten hamuje na poziomie komórkowym niektóre enzymy uczestniczące w procesach zapalnych. Są to: lipooksygenazy, syntaza tlenu azotu, kinazy białkowe, oksydaza NADPH, ($H^+ - K^+$)-ATP-aza. Ebselen ogranicza również wybuch tlenowy w leukocytach oraz migrację leukocytów polimorfonuklearnych i limfocytów [25,60]. Ebselen przeciwdziała przyłączaniu się inozytolotrifosforanu do jego receptorów, hamując w ten sposób mobilizację wewnątrzkomórkowych jonów wapnia, zmniejsza zakres uszkodzeń tkanek, które powstają wskutek reperuzji po niedokrwieniu, a także chroni nici DNA przed powstaniem pęknięć spowodowanych atakiem nadtlenuazotynu [27]. Poznanie w ostatnich latach tak szerokiego zakresu mechanizmów działania ebselenu stanowi ważny przyczynek do lepszego zrozumienia wielu procesów metabolicznych i patofizjologicznych, w których uczestniczą związki selenu.

Zarysowana powyżej rola ebselenu w układzie odpornościowym została udokumentowana w licznych doświadczeniach wykonanych na modelach doświadczalnych. Na przykład w badaniach, przeprowadzonych na myszach stymulowanych ConA lub enterotoksyną B *Staphylococcus aureus*, uprzednie podanie zwierzętom doświadczalnym tego związku ograniczało wytwarzanie TNF- α i IFN- γ , uwolnienie transaminaz i aktywację kaspaz, przy jednoczesnym wzmocnieniu stężenia – działającej przeciwzapalnie – interleukiny 10 (IL-10). Poprzez wymienione reakcje, ebselen zapobiegał uszkodzeniu wątroby indukowanemu przez te antygeny [65,68]. W innym eksperymencie, wcześniejsze podanie ebselenu szczurom eksponowanym na działanie aerozolu zawierającego lipopolisacharydy, ograniczało rekrutację i aktywację neutrofilów, oraz ekspresję mRNA cytokin TNF- α i IL-1 β w drogach oddechowych badanych zwierząt [27]. József i Filep wykazali, że w jądrach komórkowych ludzkich leukocytów ebselen zmniejszał gromadzenie się czynników transkrypcyjnych AP1 i NF- κ B i w konsekwencji skutecznie hamował ekspresję genów IL-8, stymulowaną działaniem nadtlenuazotynu [35]. Ponieważ IL-8 działa chemotaktycznie i aktywująco na neutrofile, powyższy mechanizm stanowi kolejne wyjaśnienie przeciwzapalnych reakcji związków selenu.

Identyfikacja w latach 90. ubiegłego stulecia trzech enzymów uczestniczących w metabolizmie hormonów tarczycy (dejodazy jodotyroninowe typu I, II i III) jako selenoenzymów pozwoliła wyjaśnić niektóre obserwacje dotyczące zaburzenia funkcji tarczycy (i innych narządów) w warunkach niedoboru selenu [73]. Obecnie uważa się, że około 80% trójjodotyroniny (T3) zawartej w osoczu powstaje – wskutek reakcji odjodowania katalizowanej przez dejodazę typu I – w tkankach obwodowych (głównie wątrobie i nerkach), zaś w tarczycy wytwarzane jest 20–30% tego hormonu [9]. Natomiast dejodaza typu II katalizuje przemianę tyroksyny do trijodotyroniny głównie w tych tkankach, które same syntetyzują hormon T3. Należy do nich grasica i dlatego zmniejszenie aktywności dejodazy typu II, spowodowane niedoborem selenu niekorzystnie wpływa na dojrzewanie i funkcjonowanie komórek tego narządu [2].

Wiele eksperymentów, poświęconych udziałowi selenu i procesów zapalnych w etiologii zwłóknienia gruczołu

tarczowego, wykonała grupa Contempra'a i współpr. [19–21]. Badacze ci zaobserwowali, że martwica komórek tarczycy, spowodowana podaniem dużej dawki jodu szczurom, uprzednio zubożonym w ten pierwiastek przez podanie chloranu(VII) sodu (środek hamujący wychwyty jodu w tarczycy), stawała się bardziej wyraźna wtedy, gdy dieta szczurów była również uboga w selen [19,21]. Po trzech dniach od podania jodu, naciek komórek zapalnych (wśród których dominowały makrofagi) w grupie zwierząt otrzymujących dietę ubogą w selen (Se^-) był znacznie obfitszy, a stężenie (wytworzonego głównie przez te komórki), transformującego czynnika wzrostu β (TGF- β) znacznie wyższe, aniżeli w grupie selenoadekwatnej (Se^+). Po piętnastu dniach od podania jodu doszło do zwłóknienia tkanki tarczycowej tylko w grupie Se^- , co tłumaczone jest przez autorów wzmocnieniem stymulującego działania TGF- β na wzrost tkanki łącznej w warunkach niedoboru selenu. Za tą hipotezą przemawia również to, że zastosowanie przeciwciał przeciw TGF- β w innej pozbawionej selenu grupie szczurów zapobiegało rozwojowi zwłóknienia. Są to obserwacje o dużym znaczeniu, ponieważ wydaje się prawdopodobne, że opisane zaburzenie odpowiedzi immunologicznej nie jest swoiste wyłącznie dla tarczycy i może występować także w innych narządach, będąc czynnikiem etiologicznym różnych chorób [20].

Interesującą kwestią jest synergistyczne działanie związków selenu w układzie odpornościowym wraz z witaminą E i innymi substancjami, które wzmagają i/lub przedłużają stymulujący wpływ związków selenu na komórki tego układu [47]. Działanie takie zauważono podając cielętom selenian(IV) wraz z witaminą E w preparacie Emulsigen, który jest emulsją olejowo-wodną, stosowaną jako czynnik wspomagający odpowiedź immunologiczną. Po kilku tygodniach stwierdzono: znamiennie wyższą ogólną liczbę leukocytów, podwyższoną aktywność fagocytarną PMN, wzrost udziału procentowego granulocytów reagujących dodatnio w teście z błękitem nitrotetrazolowym, wzrost spontanicznej migracji makrofagów – w porównaniu z grupą kontrolną, żywioną dietą bez suplementacji lub w porównaniu z grupą, która otrzymała tylko selenian(IV) i witaminę E [10].

Trzeba jednak wspomnieć, że w szczególnych sytuacjach niedobór selenu zwiększa odporność organizmu zwierzęcia na niektóre infekcje. Można to wytłumaczyć większym wpływem niedoboru selenu na rozwój wywołujących te infekcje mikroorganizmów, aniżeli na układ odpornościowy zainfekowanego organizmu gospodarza [16].

SKUTKI NIEDOBORU SELENU W UKŁADZIE ODPORNOŚCIOWYM CZŁOWIEKA

Niedobór selenu może być przyczyną wielu zmian w układzie odpornościowym człowieka, wśród których do najważniejszych należą [2,4,31,61]:

- słabienie odpowiedzi immunologicznej gospodarza na infekcję bakteryjną lub wirusową,
- zahamowanie biosyntezy prostaglandyn i immunoglobulin;
- zmniejszenie aktywności limfocytów T, komórek NK i makrofagów;

- zmniejszenie zdolności organizmu do odrzucania przeszczepów i niszczenia guzów nowotworowych;
- zwiększenie agregacji płytek krwi.

Selen wpływa również na chemotaksję, migrację oraz aktywność grzybobójczą komórek fagocytujących [2,52].

Suplementowanie selenem pacjentów żywionych pozajelitowo wzmagalo odpowiedź humoralną przez nasilenie proliferacji i różnicowania limfocytów B, stymulowanych *in vitro* mitogenami – wyciągiem szkarłatki (PWM) i fitohemaglutyniną (PHA) oraz aktywatorem poliklonalnym – przeciwciałami anti-CD3. Także odpowiedź na niektóre swoiste antygeny została wzmożona [55]. Podobnie u dializowanych pacjentów z chroniczną mocznicą, suplementowanie Se przez kilka miesięcy wyzwoliło albo znacznie silniejszą odpowiedź limfocytów T, głównie o fenotypie CD4, na pobudzenie przez PHA, albo nasiliło reakcję nadwrażliwości typu opóźnionego – aczkolwiek nie zaobserwowano w tym eksperymencie znaczących zmian liczby komórek immunokompetentnych [11]. Wzmaganie odpowiedzi limfocytów na PWM, spowodowane suplementowaniem Se, odnotowano również u osób w podeszłym wieku, a u osób zdrowych, pod wpływem suplementowania nastąpiło zwiększone wytwarzanie przeciwciał klasy IgG i IgA oraz wzrost aktywności CTL [47]. Niektóre z tych obserwacji zostały potwierdzone przez Hawkesa i współpr. [29] w badaniach przeprowadzonych przez 100 dni w dwóch grupach zdrowych mężczyzn, różniących się ilością spożywanego selenu (odpowiednio 13 lub 297 μg Se/dobę; grupy Se⁻ i Se⁺)¹, przy czym należy podkreślić, iż selen podawany był w postaci związków naturalnie występujących w artykułach spożywczych, wyprodukowanych na terenach ubogich w selen lub selenonośnych. Odpowiedź proliferacyjna limfocytów na stymulację PWM, w grupie Se⁺ była wzmożona od 45 dnia eksperymentu i utrzymywała się na podwyższonym poziomie, podczas gdy w grupie Se⁻ odnotowano podobny wzrost dopiero pod koniec badań. Liczba leukocytów we krwi zmalała w grupie Se⁺ i wzrosła w grupie Se⁻, na co główny wpływ miały zmiany liczby granulocytów. Miano przeciwciał przeciw błonicy po wykonaniu powtórnego szczepienia było prawie 2,5 razy większe w grupie Se⁺ w porównaniu z grupą Se⁻. Nie stwierdzono natomiast znamiennych różnic pomiędzy grupami Se⁺ i Se⁻ w zakresie innych wskaźników użytych do zbadania odpowiedzi immunologicznej, takich jak: stężenie przeciwciał klasy IgA, IgG, IgM, stężenie składników dopełniacza C3 i C4, miano swoistych przeciwciał po podaniu szczepionki przeciw grypie, odpowiedź proliferacyjna limfocytów na pobudzenie przez PHA, aktywność komórek NK.

U chorych na raka nerek, charakteryzujących się znamieniem niższym stężeniem Se w osoczu (Se/O) w porównaniu z grupą osób zdrowych, stężenie międzykomórkowych cząsteczek adhezyjnych (ICAM-1), które wzmacniają sygnał z receptora komórek T i decydują o ich aktywacji, było znamienne wyższe aniżeli w grupie porównawczej [67]. Wykazanie ewentualnego związku przyczynowego pomiędzy obniżonym stężeniem Se a podwyższonym stę-

żeniem ICAM-1, i określenie znaczenia klinicznego tego zjawiska, wymaga jednak podjęcia dalszych badań.

Trwające osiem tygodni, suplementowanie selenianem(IV) chorych z rakiem płaskokomórkowym, umiejscowionym na głowie lub szyi, poddawanych jednocześnie konwencjonalnej terapii nowotworów, znacząco zwiększyło aktywność CTL i wzmożło ich odpowiedź proliferacyjną w porównaniu z grupą otrzymującą placebo zamiast selenu. W tej sytuacji szczególnie obiecujące dla skutecznego hamowania rozwoju guzów nowotworowych i zapobiegania wznowom wydaje się miejscowe podawanie interleukiny 2 (IL-2) połączone z suplementacją selenem jako środkiem istotnie wspomagającym działanie tej cytokiny, uważanej za jeden z głównych czynników aktywacji CTL [39,41].

Choroby atopowe, np. astma oskrzelowa, atopowe zapalenie skóry, alergiczny nieżyt nosa, stwarzają dogodny warunki do wzmoczonej generacji reaktywnych form tlenu (r.f.t.). U chorych z chorobami atopowymi stężenia IgE, ICAM-1 i czynnika szpikowego pobudzającego tworzenie kolonii granulocytów (GM-CSF) są znacznie wyższe aniżeli u osób zdrowych. Jednocześnie u tych pacjentów stwierdza się na ogół mniejsze stężenie Se oraz mniejszą aktywność GSHPx w częściach składowych krwi, przy czym wartości tych parametrów uzależnione są od wieku pacjentów, czasu trwania i progresji choroby [6,46].

Znamienne obniżone Se/O stwierdzono u pacjentów z zespołem układowej odpowiedzi zapalnej (SIRS). Nie ulega przy tym wątpliwości, że niektóre przynajmniej mediatory procesu zapalnego i porażenia układu odpornościowego (procesów składających się na obraz kliniczny SIRS), są źródłem związków o dużej aktywności oksydacyjnej i mogą spowodować wystąpienie wybuchu tlenowego. U pacjentów z SIRS wykazano także, iż niskie Se/O zwiększało ryzyko wystąpienia posocznicy oraz było związane z ciężkością przebiegu tej choroby. Pacjenci z niskim Se/O częściej chorowali na szpitalne zapalenie płuc i częściej rozwijał się u nich zespół niewydolności wielonarządowej. To, że jednocześnie nie odnotowano zwiększonego wydalania Se z moczem, a u niektórych pacjentów z niskim Se/O aktywność GSHPx w osoczu nie uległa zmianie, może być wytłumaczone mechanizmem adaptacyjnym, który polega na mobilizacji krążącego selenu do syntezy enzymów o działaniu antyoksydacyjnym [66]. W innej grupie pacjentów z SIRS, których suplementowano selenianem(IV) stwierdzono – w porównaniu z grupą kontrolną – znamienne niższy wynik APACHE III, znamienne mniejszą śmiertelność oraz trzy razy rzadsze przypadki konieczności wykonania ciągłej żyłno-żyłnej hemodializy z powodu ostrej niewydolności nerek [1].

SELEN A WIRUSY SELENOZALEŻNE

Niektóre wirusy (*Molluscum contagiosum*, Coxsackie B3, Ebola, HCV, wirus odry, HIV-1, HIV-2) mają w swoim materiale genetycznym sekwencje kodujące białka, które wykazują wysoki stopień homologii z selenozależną peroksydazą glutationową, występującą w tkankach ssa-

¹ Prawidłowe zapotrzebowanie selenu dla mężczyzn wynosi 40 μg /dobę [70].

ków (np.: (1) w centrum aktywnym wirusowej peroksydazy glutationowej (vGSHPx), selenocysteina tworzy – wraz z glutaminą i tryptofanem – triadę aminokwasów, charakterystyczną dla różnych izoform GSHPx zidentyfikowanych u ssaków; (2) geometria centrum aktywnego porównywanych enzymów nie wykazuje zasadniczych różnic). Białka te mogą chronić wymienione wirusy przed r.f.t, wytwarzanymi przez komórki gospodarza i dodatkowo pozbawiać je atomów selenu. Po odłączeniu wirusa od komórki gospodarza, vGSHPx, związana z płaszczem białkowo-lipidowym wirusa, może – poprzez ochronę tej struktury przed peroksydacją – zwiększać żywotność wirusa w płynach pozakomórkowych [74,75].

W związku z wyizolowaniem wirusa Coxsackie B4 (CVB4) z tkanki serca u chorych na endemiczną kardiomiopatię rozstrzeniową² i postawieniem hipotezy o udziale czynnika infekcyjnego (wywołującego stres oksydacyjny) w etiopatogenezie tej choroby [71], przeprowadzono badania na zwierzętach, którym wszczepiano kardiotoksyczny szczep wirusa Coxsackie B3/20 (CVB3/20) lub łagodny szczep wirusa Coxsackie B3 (CVB3/0). U zwierząt z niedoborem selenu lub (w mniejszym stopniu) wykazujących niedobór witaminy E, wirus CVB3/20 powodował znacznie rozleglejsze uszkodzenie mięśnia sercowego aniżeli w grupie zwierząt o prawidłowych zasobach selenu. Ponadto stwierdzono, że u zwierząt z niedoborem selenu – podczas replikacji wirusa CVB3/0 – dochodzi do sześciu mutacji punktowych w jego genomie, które czynią go znacznie bardziej zjadliwym i upodabniają do szczepu CVB3/20 [48]. Jeśli u myszy ze szczepu opornego na działanie wirusa CVB3/20 wywołano jednoczesny niedobór selenu i witaminy E, to przebieg infekcji był u nich o wiele poważniejszy niż u zwierząt (z tego samego szczepu) z prawidłowymi zasobami obu składników odżywczych, lub niedoborem tylko jednego z nich. W opisanym eksperymencie, zmniejszenie zasobów Se i witaminy E odegrało zatem większą rolę aniżeli genetyczne mechanizmy obrony przed infekcjami [7]. Wielokrotne mutacje stwierdzono również w genomie wirusa grypy typu A, którym zainfekowano myszy pozbawione selenu. Zmiany te wystąpiły głównie w genie kodującym białko M1 matriks wirusa. Ich skutkiem była – podobnie jak dla CVB3/0 – zwiększona zdolność wirusa do wywoływania choroby [51]. Są to odkrycia o doniosłym znaczeniu, ponieważ wskazują na interakcje pomiędzy genomami wirusów należących do różnych rodzin, a zasobami selenowymi organizmu gospodarza, uzależnionymi od przyjmowanej diety. Uważa się, że podobne zjawiska występują w populacjach ludzkich, zwłaszcza tych, które są narażone na długotrwałe niedożywienie i wywołany przez nie – stres oksydacyjny [8].

Yu i wsp. [72] dowiedli, że – prowadzone przez kilka lat – suplementowanie selenem hamuje rozwój zakażenia wirusem HBV oraz zmniejsza częstość występowania pierwotnego raka wątroby na terenach Chin, gdzie zakażenie tym wirusem przybrało rozmiary endemii.

W genomie niektórych wirusów stwierdzono obecność drugorzędowej struktury mRNA zwanej SECIS (selenocysteine insertion sequence) oraz kodonu UGA – struktur niezbędnych w biosyntezie selenoprotein w organizmach prokariotycznych i eukariotycznych [26,56]. Pozostaje do wyjaśnienia, czy wszystkie wirusy zawierające geny kodujące selenocysteinę posługują się takimi samymi mechanizmami wbudowywania tego aminokwasu do łańcucha polipeptydowego jak u *Prokariota* i *Eukariota*, czy też są to mechanizmy bardziej swoiste [64,74].

SELEN A ZAKAŻENIE WIRUSEM HIV

Wielu autorów stwierdziło znacznie mniejsze stężenie Se i/lub aktywność GSHPx w częściach składowych krwi u pacjentów z AIDS w porównaniu z grupą osób zdrowych [17,18,23,50,53]. W większości z tych prac odnotowano korelację pomiędzy wskaźnikami zasobów selenowych organizmu a czasem trwania choroby lub spadkiem masy ciała pacjentów. Niedobór selenu zwiększa ryzyko zarażenia się wirusem HIV. Zaobserwowano także, iż kobiety – nosicielki HIV – o małych zasobach selenowych – cechuje większa zakaźność w porównaniu z kobietami zakażonymi tym wirusem, które mają prawidłowe zasoby Se. Powodem jest zwiększone wydalanie bakterii zainfekowanych wirusem w układzie rodym u kobiet z niedoborem selenu [3].

Look i wsp. [50] stwierdzili u pacjentów zakażonych wirusem HIV znamienne mniejsze stężenia Se w surowicy podczas II i III etapu rozwoju choroby³ w porównaniu z grupą kontrolną lub grupą pacjentów w I etapie choroby. Stężenie selenu w surowicy korelowało dodatnio z:

- liczbą limfocytów pomocniczych wykazujących ekspresję CD4;
- stosunkiem liczby tych komórek do liczby komórek zabijających CD8 (CD4: CD8);
- wartością hematokrytu;
- stężeniem albumin w surowicy.

Natomiast korelację ujemną stwierdzono z:

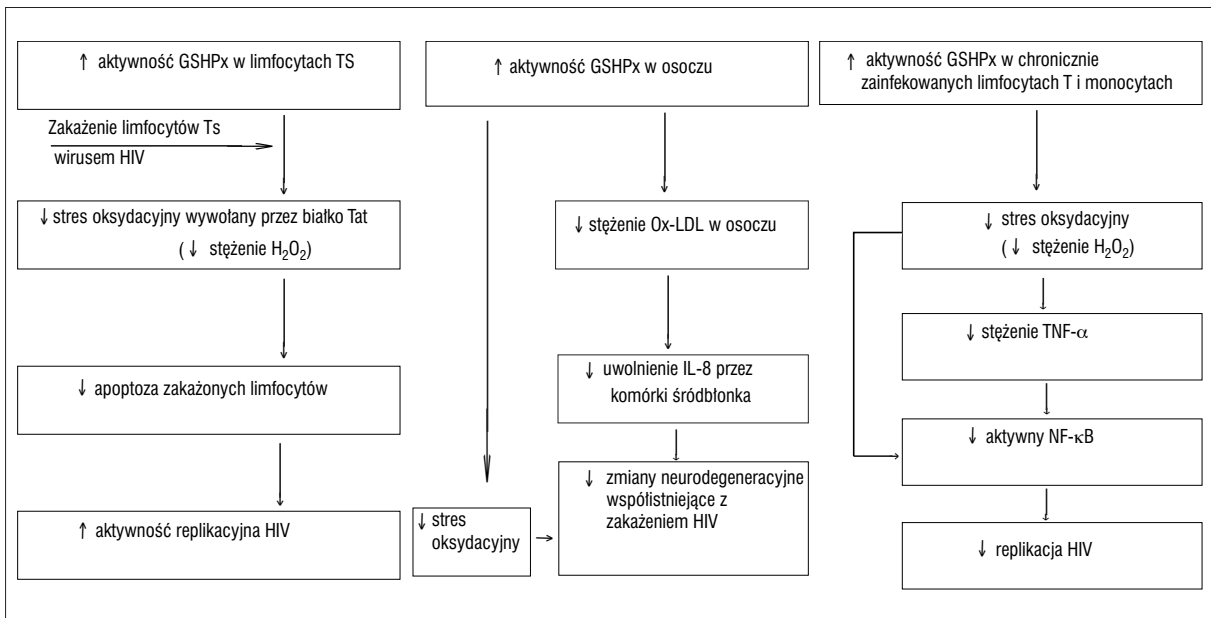
- aktywnością kinazy tymidynowej⁴;
- stężeniem β 2-mikroglobuliny.

Nie wykazano korelacji z całkowitym stężeniem białek w surowicy ani stężeniem IgA. U chorych w I i II etapie choroby stężenie Se w surowicy było ujemnie skorelowane ze stężeniem IL-8 oraz stężeniem rozpuszczalnych receptorów czynnika martwicy nowotworów α typu I i II (sTNFR). Jest to ważna obserwacja, ponieważ IL-8, która wykazuje podwyższone stężenie w surowicy chorych zainfekowanych HIV, stymuluje granulocyty do wybuchu tlenowego, przyczyniając się do wzmożenia stresu oksydacyjnego i wystąpienia wtórnych uszkodzeń. Natomiast sTNFR są uważane za markery autodestrukcyjnej reakcji immunologicznej przebiegającej w ustroju podczas infekcji HIV, a ponadto wiele badań klinicznych wskazuje na to, iż spełniają one rolę mediatorów w rozwoju choroby Kaposiego [4,63].

² Choroba Keshan, najczęstsze objawy to: zastoinowa niewydolność krążenia, powiększenie sylwetki serca, arytmia, zmiany EKG, skrzepliny wewnątrzsercowe powodujące zatory, przekrwienie wątroby, przerost krezki i powiększenie węzłów chłonnych, zmiany degeneracyjne przepony oraz zmiany w funkcjonowaniu zewnątrzwydzielniczym trzustki.

³ Zgodnie z klasyfikacją CDC z 1993 r.

⁴ Aktywność kinazy tymidynowej w surowicy oraz stężenie β 2-mikroglobuliny służą jako dodatkowe wskaźniki w prognozowaniu zakażenia HIV.



Ryc. 1. Niektóre mechanizmy działania GSHPx w zainfekowanych wirusem HIV komórkach układu odpornościowego. Symbole: ↑ – wzrost, ↓ – zmniejszenie, zahamowania dotyczą porównania z analogicznymi układami komórkowymi, w których nie zwiększono aktywności GSHPx. Wzrost aktywności GSHPx uzyskano przez podanie związków selenu lub wzrost ekspresji mRNA tego enzymu

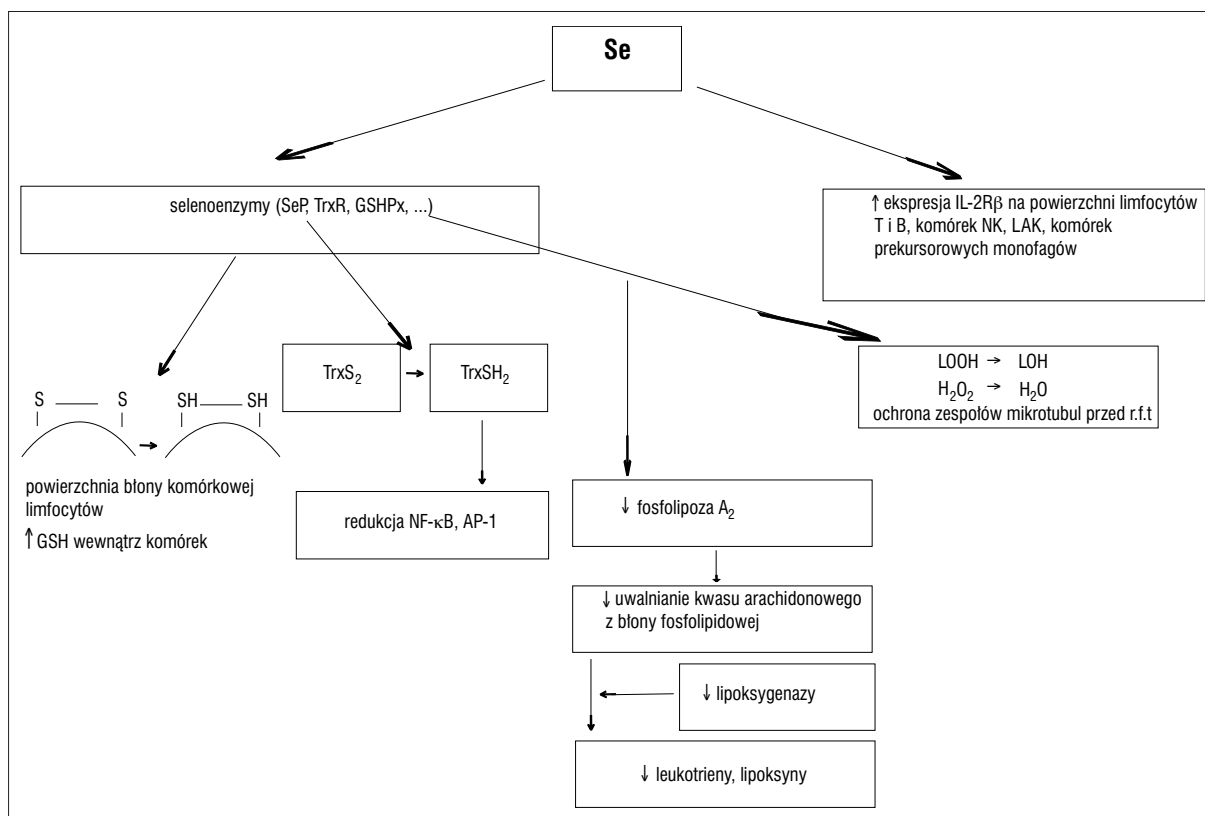
Zmniejszenie Se/O, postępujące wraz z rozwojem choroby, tłumaczy się najczęściej niedożywieniem lub stratami selenu na skutek biegunek [50]. Przyczyny tego zjawiska mogą jednak tkwić głębiej o czym świadczy to, że zarówno u dorosłych jak i u dzieci zakażonych wirusem HIV, stężenie Se/O było znamienym statystycznie i niezależnym (od innych parametrów, także od liczby limfocytów CD4) czynnikiem rokowniczym: małe Se/O rokowało szybszy postęp choroby i większe ryzyko zgonu [5,13,18,38].

U chorych z AIDS niedobór selenu zostaje pogłębiony przez współistniejące zakażenia oportunistyczne lub nowotwory [50]. Jednocześnie zaobserwowano, że suplementowanie Se zwiększa stężenie tego pierwiastka we krwi chorych, jest dobrze tolerowane i łagodzi objawy kliniczne tej choroby [36,53]. Podawanie Se wraz z innymi składnikami odżywczymi przyczynia się do wzrostu masy ciała chorych [38]. Wykazano, że śmiertelność z powodu AIDS wśród Murzynów w USA, w grupie wiekowej 25–54 lat, korelowała ujemnie z zawartością Se w środowisku. Wśród mieszkańców USA należących do białej rasy, brak wyraźnej zależności tłumaczy się częstszą migracją, bardziej urozmaiconą dietą oraz lepszą opieką zdrowotną [22]. Duża zawartość Se w środowisku przyrodniczym Senegalu wysuwana jest jako jedna z przyczyn zahamowania epidemii AIDS w tym kraju – w odróżnieniu od sytuacji w sąsiednich krajach Afryki subsaharyjskiej, pozbawionych większych, naturalnych źródeł selenu w łańcuchu pokarmowym. W krajach tych choroba AIDS stała się głównym czynnikiem wpływającym na śmiertelność [24].

Komórki zainfekowane wirusem HIV często wykazują niższą ekspresję selenoenzymów o działaniu przeciwutleniają-

cym, szczególnie peroksydazy glutationowej. Przyczynia się to do wystąpienia wybuchu tlenowego, który sprzyja nadmiernemu wytwarzaniu TNF, aktywującego z kolei replikację HIV w limfocytach [32]. W świetle tego mechanizmu, stwierdzono nieoczekiwane zwiększenie wrażliwości limfocytów T supresorowych na cytopatogenne działanie wirusa HIV, którym zostały zainfekowane, w przypadku wcześniejszego wzrostu poziomu mRNA peroksydazy glutationowej i aktywności GSHPx w tych komórkach. Autorzy uzasadniają te obserwacje zaburzeniem przez GSHPx mechanizmu regulacji apoptozy, co przypomina w skutkach działanie chemicznych inhibitorów apoptozy (np. z-VAD-fmk) lub genów (np. *bcl-2*, *E1B 19K*). W przeprowadzonym eksperymencie, GSHPx zapobiegała spontanicznej śmierci komórek, przez złagodzenie stresu oksydacyjnego, wywołanego – jak sugerują autorzy – działaniem wirusowego białka Tat⁵, i przez to przyczyniała się do stworzenia warunków korzystnych do dalszej replikacji wirusa HIV [59] (ryc. 1). Na taką możliwość wskazują również wyniki badań Kayanoki i współprac. [37], którzy potwierdzili ochronną rolę GSHPx wobec ataku nadtlenu wodoru. Odznaczając się dużą aktywnością oksydacyjną, związek ten, poprzez wytwarzanie rodnika hydroksylowego i nadtlenków lipidów, powoduje uszkodzenie struktur komórkowych i wzmoczoną apoptozę komórek, co niekiedy może być bardziej korzystne aniżeli pozostawienie takich komórek (nawet niezakażonych), które mogą zaatakować własne tkanki organizmu. W badaniach *in vitro*, przeprowadzonych na ludzkich limfocytach T i monocytach, zakażonych wirusem HIV, uzyskano – dzięki zastosowaniu suplementacji selenem – częściowe zahamowanie replikacji wirusa HIV, wtedy, gdy była ona pobudzana przez TNF-α [30] (ryc. 1). U zwierząt oraz u ludzi odkryto hamujące działanie Se na odwrotną transkryptazę wirusa HIV – en-

⁵ Białko Tat jest białkiem regulatorowym, uczestniczy w wydłużaniu wirusowego mRNA.



Ryc. 2. Niektóre molekularne mechanizmy działania Se w układzie odpornościowym

zymu uczestniczącego w przeniesieniu materiału genetycznego wirusa do genomu gospodarza [62,63].

Warto więc w tym miejscu zaznaczyć, że wpływ GSHPx (a zapewne i innych selenoenzymów oraz nieenzymatycznych związków selenu) na proliferację wirusa HIV zależy od sekwencji w jakiej występują następujące wydarzenia: przejście wirusa na kolejny etap cyklu życiowego, wystąpienie wybuchu tlenowego, suplementacja selenem, zmiana stężeń: TNF- α , NF- κ B⁶, innych związków uczestniczących w regulacji ekspresji genów cytokin [4,50].

MECHANIZMY MOLEKULARNE DZIAŁANIA ZWIĄZKÓW SELENU W UKŁADZIE ODPORNOŚCIOWYM

Wiedza na temat interakcji selenu z układem odpornościowym wciąż jest zbyt skąpa by móc zaproponować pozbawiony luk i nieścisłości mechanizm oddziaływań molekularnych, tłumaczący całościowo immunofarmakologiczne właściwości selenu.

Selenoenzymy – GSHPx oraz reduktaza tioredoksynowa (TrxR) – odpowiadają za utrzymanie grup tiolowych na powierzchni błony komórkowej limfocytów w stanie zredukowanym, co ma niewątpliwie wpływ na zdolność limfocytów do odpowiedzi proliferacyjnej na mitogeny, wytwarzania immunoglobulin i niszczenia obcych komórek. Peretz i współpr. [55] zaobserwowali, że selenian(IV) wpływa na wzrost stężenia zredukowanego glutationu wewnątrz ko-

mórek, co oczywiście przyczynia się do zachowania zredukowanego stanu wspomnianych grup tiolowych (ryc 2).

TrxR katalizuje redukcję tioredoksyny (Trx), która może następnie redukować inne enzymy oraz czynniki transkrypcyjne, m.in. NF- κ B (ryc. 2). Trx może również działać jako cytokina w przebiegu chorób autoimmunizacyjnych, jest bowiem wydzielana przez aktywowane limfocyty lub limfocyty poddane stresowi oksydacyjnemu [58].

Pogłębienie istniejącego stanu zapalnego również może być skutkiem niedoboru selenu. Odbywa się to poprzez obniżenie aktywności selenoenzymów o działaniu antyoksydacyjnym, umiejscowionych tam, gdzie mogłyby zapobiegać wzmożonej syntezie kwasu arachidonowego z kwasu linolowego [54]. Odwrotnie, przy prawidłowych zasobach selenu następuje zahamowanie fosfolipazy A₂ (przez GSHPx) i w konsekwencji – zmniejszenie ilości kwasu arachidonowego i jego metabolitów, dostępnych dla syntez eikozanoidów, zwłaszcza leukotrienu B₄. Jednocześnie faworyzowana jest synteza prostacykliny z arachidonianu, co powoduje zahamowanie toru metabolicznego lipoksygenazy [28] (ryc. 2).

Liu i wsp. [49] wykazali, że w przypadku granulocytów, główną chemiczną postacią selenu nie jest jednak GSHPx, lecz niezidentyfikowane dokładnie białko, składające się z dwóch podjednostek (każda o masie molekularnej 15 kDa), które inkorporuje ponad 70% całkowitego selenu za-

⁶ Główny czynnik regulujący transkrypcję HIV-1, sam jest regulowany przez GSHPx oraz TrxR.

wartego w białkach komórki. Oprócz wymienionych połączeń selenu, wyniki tejże pracy wskazują na selenobiałko P (SeP) jako kolejny czynnik ochraniający błonę komórkową limfocytów i granulocytów przed działaniem RFT.

Działanie Se w układzie odpornościowym może jednak przebiegać wieloma innymi torami. Przy stymulowaniu immunologicznym (np. ConA), spożycie selenu – w postaci selenianu(IV) sodu – wpływa na ekspresję podjednostek białkowych α i β receptora interleukiny 2 (IL-2R) na powierzchni pobudzonych limfocytów T i B oraz komórek NK i komórek zabijających aktywowanych limfocytów (LAK), nie ma jednak wpływu na endogenne stężenia IL-1, IL-2 i IFN- γ . Połączenie się IL-2 z IL-2R umożliwia jej internalizację i indukuje sygnał umożliwiający przejście aktywowanych komórek z fazy G1 do fazy S cyklu komórkowego. Podczas tych procesów, selen najprawdopodobniej wpływa na biosyntezę podjednostek receptora IL-2R poprzez stabilizację mRNA dla tych białek, nie odgrywając w tym przypadku szczególnej roli jako składnik związków o działaniu antyutleniającym [40,42]. Podobny mechanizm – czyli wzrost ekspresji receptorów IL-2R na powierzchni komórki – prawdopodobnie dotyczy komórek prekursorowych, z których rozwijają się, w obecności odpowiednich mediatorów, aktywne makrofagi [43] (ryc. 2).

Kiremidjian-Schumacher i wsp. [44] zaobserwowali również, że przy dużych stężeniach IL-2 i selenu, spoczynkowa populacja NK śledziony rozwija się w kierunku LAK o podwyższonej zdolności do proliferacji oraz podwyższonej aktywności cytotoxicznej przeciw komórkom zarówno wrażliwym na NK jak i opornym na nie. Również i w tym przypadku odbywa się to dzięki podniesieniu ekspresji IL-2R tych komórek.

Ponieważ podjednostki β lub γ są także składnikami receptorów innych interleukin (IL-4, IL-7, IL-9, IL-15), wskazywany jest wpływ Se na te cytokiny [40].

W badaniach *in vitro* nie zauważono zmiany aktywności cytotoxicznej komórek NK, inkubowanych w roztworach zawierających selen w zakresie stężeń prawidłowo występujących w ludzkim osoczu. Natomiast duże dawki Se, w postaci selenianu(IV) lub selenometioniny, powodowały, odpowiednio – znaczne stłumienie lub tylko niewielkie wzmocnienie odpowiedzi komórek NK. Również liczba przeciwciał zsyntetyzowanych przez inkubowane limfocyty (stymulowane następnie PWM) różniła się znacząco od liczby wytwarzanej przez hodowlę kontrolną limfocytów tylko dla dużych dawek Se, przy czym wynik znów był uzależniony od postaci chemicznej Se [12]. Wyniki te sugerują, że biodostępność selenu⁷ może mieć podstawowe znaczenie dla jego działania w różnych składnikach układu odpornościowego.

PIŚMIENICTWO

[1] Angstwurm M.W., Schottdorf J., Schopohl J., Gaertner R.: Selenium replacement in patients with severe systemic inflammatory response syndrome improves clinical outcome. *Crit. Care Med.*, 1999; 27: 1807-813

Z kolei zahamowanie migracji neutrofilów oraz zaburzenie rozmieszczenia receptorów na ich powierzchni w warunkach niedoboru selenu może być następstwem utleniania tubuliny przez nadmiar H_2O_2 i w konsekwencji – uszkodzenia zespołów mikrotubul tych komórek. Proces ten został zaobserwowany przy obniżonej aktywności GSHPx – enzymu redukującego nadtlenek wodoru i nadtlenki organiczne [45] (ryc. 2). Neutrofile pobrane od zwierząt selenoniedoborowych wykazywały również upośledzoną zdolność wytwarzania i uwalniania wolnych rodników, niezbędnych do zabicia obcych komórek. Dwufazowy charakter zmian aktywności grzybobójczej takich neutrofilów pod wpływem suplementowania selenem, wskazuje na inny jeszcze, dotychczas niepoznany, selenozależny mechanizm albo kompartment komórkowy, regulujący aktywnością funkcjonalną neutrofilów [2].

Jak zaznaczono wcześniej, duże dawki selenu tłumią zazwyczaj odpowiedź immunologiczną. W badaniach *in vivo*, przeprowadzonych przez różnych autorów, stwierdzono, że nadmierne stężenie Se powodowało m.in. zahamowanie rozwoju komórek w fazach S i G2 cyklu komórkowego oraz zahamowanie syntezy białek przeciwciał i prostaglandyn [45]. Jednak w innym doświadczeniu, podanie myszom toksycznych dawek selenianu(IV) spowodowało zwiększone wytwarzanie prozapalnych cytokin, TNF- α i IL-1 w makrofagach śledzionowych stymulowanych *in vitro* lipopolisacharydami. Zaobserwowano także, zależne od dawki selenu, nasilenie proliferacji limfocytów stymulowanych PHA. Te same dawki selenu podane w postaci selenometioniny nie wywoływały wymienionych działań [33]. Szczegółowy mechanizm leżący u podłoża tak różnych odpowiedzi immunologicznych wciąż wymaga wyjaśnienia.

PODSUMOWANIE

Wyniki przedstawionych powyżej badań pozwalają sądzić, że selen pełni znaczącą rolę w układzie odpornościowym, zarówno zwierzęcym jak i ludzkim. Wielokierunkowość interakcji selenu ze składnikami tego układu czyni go szczególnie interesującym celem badań medycznych. Na obecnym etapie wiedzy nie można jednak dołącznie przewidzieć skuteczności stosowania preparatów selenowych (lub ich kombinacji z innymi preparatami) w immunoterapii. Wyjaśnienia wymaga również wpływ selenu, spożywanego w zwykłej diecie, lub diecie tylko nieznacznie wzbogaconej lub zubożonej w ten pierwiastek, na układ odpornościowy u ludzi.

Dokładniejsze poznanie udziału selenu w zjawiskach związanych z replikacją wirusa HIV oraz w – towarzyszących zakażeniu – mechanizmach rozwoju zaburzeń immunologicznych, powinno mieć istotne znaczenie w kontroli i leczeniu zakażeń tym wirusem.

[2] Arthur J.R., McKenzie R.C., Beckett G.J.: Selenium in the immune system. *J. Nutr.*, 2003; 133: 1457S-1459S

⁷ Biodostępność selenu oznacza stopień, w jakim spożyty selen, po uwolnieniu ze związków występujących w pokarmie, może być wchłonięty w przewodzie pokarmowym i wykorzystany w ustroju.

- [3] Baeten J.M, Mostad S.B, Hughes M.P, Overbaugh J, Bankson D.D, Mandaliya K, Ndinya-Achola J.O, Bwayo J.J, Kreiss J.K.: Selenium deficiency is associated with shedding of HIV-1-infected cells in the female genital tract. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, 2001; 26: 360-364
- [4] Baum M.K, Miguez-Burbano M.J, Campa A, Shor-Posner G.: Selenium and interleukins in persons infected with human immunodeficiency virus type 1. *J. Infect. Dis.*, 2000; 182: S69-S73
- [5] Baum M.K, Shor-Posner G, Lai S, Zhang G, Lai H, Fletcher M.A, Sauberlich H, Page J.B.: High risk of HIV-related mortality is associated with selenium deficiency. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirol.*, 1997; 15: 370-374
- [6] Beasley R, Thomson C, Pearce N.: Selenium, glutathione peroxidase and asthma. *Clin. Exp. Allergy*, 1991; 21: 157-159
- [7] Beck M.A, Williams-Toone D, Levander O.A.: Coxsackievirus B5-resistant mice become susceptible in Se/vitamin E deficiency. *Free Radic. Biol. Med.*, 2003; 34: 1263-1270
- [8] Beck M.A, Levander O.A, Handy J.: Selenium deficiency and viral infection. *J. Nutr.*, 2003; 133: 1463S-1467S
- [9] Beckett G.J, Beech S.G, Nicol F, Walker S.W, Arthur J.R.: Species differences in thyroidal iodothyronine deiodinase expression and the effect of selenium deficiency on its activity. *J. Trace Elem. Electrolytes Health Dis.*, 1995; 7: 123-124
- [10] Bednarek D, Kondracki M.: Effects of selenium and vitamin E in Emulsigen (Emulselvit) on the phagocytic activity of peripheral blood polymorpho-nuclear leukocytes (PMN) in calves. W: 17. Arbeitstagung Mengen-und Spurenelemente, red.: Anke M, Verlag Harald Schubert. Leipzig, 1997, 224-232
- [11] Bonomini M, Forster S, De Rasio F, Rychly J, Nebe B, Manfrini V, Klinkmann H, Albertazzi A.: Effects of selenium supplementation on immune parameters in chronic uraemic patients on haemodialysis. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 1995; 10: 1654-1661
- [12] Borella P, Bargellini A, Solfrini V.: Selenium interaction with human immune cell functions. *Metal Ions Biol. Med.*, 1998; 5: 429-434
- [13] Campa A, Shor-Posner G, Indacochea F, Zhang G, Lai H, Asthana D, Scott G.B, Baum M.K.: Mortality risk in selenium-deficient HIV-positive children. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirol.*, 1999; 20: 508-513
- [14] Cao Y, Maddox J.F, Mastro A.M, Scholz R.W, Hildenbrandt G, Reddy C.C.: Selenium deficiency alters the lipoxygenase pathway and mitogenic response in bovine lymphocytes. *J. Nutr.*, 1992; 122: 2121-2127
- [15] Chaudiere J, Courtin O, Leclaire J.: Glutathione oxidase activity of selenocystamine: a mechanistic study. *Arch. Biochem. Biophys.*, 1992; 296: 328-336
- [16] Chesters J.K, Arthur J.R.: Early biochemical defects caused by dietary trace element deficiencies. *Nutr. Res. Rev.*, 1998; 1: 39-56
- [17] Cirelli A, Ciardi M, de Simone C, Sorice F, Giordano R, Ciaralli L, Costantini S.: Serum selenium concentration and disease progress in patients with HIV infection. *Clin. Biochem.*, 1991; 24: 211-214
- [18] Constans J, Pellegrin J.L, Sergeant C, Simonoff M, Pellegrin I, Fleury H, Leng B, Conri C.: Serum selenium predicts outcome in HIV infection. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirol.*, 1995; 10: 392
- [19] Contempre B, Denef J.F, Dumont J.E, Many M.C.: Selenium deficiency aggravates the necrotizing effects of a high iodide dose in iodine deficient rats. *Endocrinology*, 1993; 132: 1866-1868
- [20] Contempre B, Le Moine O, Dumont J.E, Denef J.F, Many M.C.: Selenium deficiency and thyroid fibrosis. A key role for macrophages and transforming growth factor α (TGF- α). *Mol. Cell. Endocrinol.*, 1996; 29: 7-15
- [21] Contempre B, Many M.C, Vanderpas J, Dumont J.E.: Interaction between two trace elements: selenium and iodine. Implications of both deficiencies. W: The damaged brain of iodine deficiency, red.: Stanbury J.B, Cognizant Communication Corporation. New York, 1994, 133-138
- [22] Cowgill U.M.: The distribution of selenium and mortality owing to acquired immune deficiency syndrome in the continental United States. *Biol. Trace Elem. Res.*, 1997; 56: 43-61
- [23] Dworin B.M, Rosenthal W.S, Wormser G.P, Weiss L, Nunez M, Joline C, Herp A.: Abnormalities of blood selenium and glutathione peroxidase activity in patients with acquired immunodeficiency syndrome and aids-related complex. *Biol. Trace Elem. Res.*, 1988; 15: 167-177
- [24] Foster H.D.: Why HIV-1 has diffused so much more rapidly in Sub-Saharan Africa than in North America. *Med. Hypotheses*, 2003; 60: 611-614
- [25] Gao J.X, Issekutz A.C.: The effect of ebselen on polymorphonuclear leukocyte and lymphocyte migration to inflammatory reactions in rats. *Immunopharmacology*, 1993; 25: 239-251
- [26] Grate L.: Potential SECIS elements in HIV-1 strain HXB2. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirol.*, 1998; 17: 398-403
- [27] Haddad el-B, McCluskie K, Birrell M.A, Dabrowski D, Pecoraro M, Underwood S, Chen B, De Sanctis G.T, Webber S.E, Foster M.L, Belvisi M.G.: Differential effects of ebselen on neutrophil recruitment, chemokine, and inflammatory mediator expression in a rat model of lipopolysaccharide-induced pulmonary inflammation. *J. Immunol.*, 2002; 169: 974-982
- [28] Hasselmark L, Malmgren R, Zetterström O, Unger G.: Selenium supplementation in intrinsic asthma. *Allergy*, 1993; 48: 30-36
- [29] Hawkes W.C, Kelley D.S, Taylor P.C.: The effects of dietary selenium on immune system in healthy men. *Biol.Trace Elem. Res.*, 2001; 81: 189-213
- [30] Hori K, Hatfield D, Maldarelli F, Lee B.J, Clouse K.A.: Selenium supplementation suppresses tumor necrosis factor alpha-induced human immunodeficiency virus type 1 replication *in vitro*. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*, 1997; 13: 1325-1332
- [31] Jackson M.J, Broome C.S, McArdle F.: Marginal dietary selenium intakes in the UK: are there functional consequences? *J. Nutr.*, 2003; 133: 1557S-1559S
- [32] Jaruga P.: Mechanizmy oksydacyjne i antyoksydacyjne u nosicieli HIV – wpływ na progresję choroby. *Post. Hig. Med. Dośw.*, 1999; 53: 43-54
- [33] Johnson V.J, Tsunoda M, Sharma R.P.: Increased production of pro-inflammatory cytokines by murine macrophages following oral exposure to sodium selenite but not to seleno-L-methionine. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, 2000; 39: 243-250
- [34] Jones D.G, Stevenson L.M.: Influence of subclinical excesses of selenium and/or vitamin E on clinical biochemistry and antibody responses in mice. *J. Nutr. Immun.*, 1993; 2: 55-70
- [35] József L, Filep J.: Selenium-containing compounds attenuate peroxynitrite-mediated NF- κ B and AP-1 activation and interleukin-8 gene and protein expression in human leukocytes. *Free Radic. Biol. Med.*, 2003; 35: 1018-1027
- [36] Kavanaugh-McHugh A.L, Ruff A, Perlman E, Hutton N, Modlin J, Rowe S.: Selenium deficiency and cardiomyopathy in acquired immunodeficiency syndrome. *J. Parenter. Enteral Nutr.*, 1991; 15: 347-349
- [37] Kayanoki Y, Fujii J, Islam K.N, Suzuki K, Kawata S, Matsuzawa Y, Taniguchi N.: The protective role of glutathione peroxidase in apoptosis induced by reactive oxygen species. *J. Biochem.*, 1996; 119: 817-822
- [38] Kendler B.S.: Forum on Therapeutic Nutrition: 2000 Clinical Practice Update. September 9, 2000, Palisades, New York, USA. *Nutrition*, 2002; 18: 115-117
- [39] Kiremidjian-Schumacher L, Roy M.: Effect of selenium on the immunocompetence of patients with head and neck cancer and on adoptive immunotherapy of early and established lesions. *Biofactors*, 2001; 14: 61-168
- [40] Kiremidjian-Schumacher L, Roy M.: Selenium and immune function. *Z. Ernährungswiss.*, 1998; 37: S50-S56
- [41] Kiremidjian-Schumacher L, Roy M, Glickman R, Schneider K, Rothstein S, Cooper J, Hochster H, Kim M, Newman R.: Selenium and immunocompetence in patients with head and neck cancer. *Biol. Trace Elem. Res.*, 2000; 75: 97-111
- [42] Kiremidjian-Schumacher L, Roy M, Wishe H.I, Cohen M.W, Stotzky G.: Regulation of cellular immune responses by selenium. *Biol.Trace Elem. Res.*, 1992; 33: 23-35
- [43] Kiremidjian-Schumacher L, Roy M, Wishe H.I, Cohen M.W, Stotzky G.: Effect of selenium supplementation on macrophage-mediated tumor cytodestruction. *J. Nutr. Immunol.*, 1992; 1: 65-79
- [44] Kiremidjian-Schumacher L, Roy M, Wishe H.I, Cohen M.W, Stotzky G.: Augmentation of NK and LAK cell activity by selenium. W: The Sixth International Symposium on Selenium in Biology and Medicine, Beijing, China. Program and Abstract Book, 1996; 41
- [45] Kiremidjian-Schumacher L, Stotzky G.: Selenium and immune response. *Environ. Res.*, 1987; 42: 277-303
- [46] Kovács I, Stocker A, Sziklai-László, Adányi N, Cser M.Á.: Selenium (Se) status and inflammation markers in diseases influenced by air pollution. *Metal Ions Biol. Med.*, 2002; 7: 512-516

- [47] Larsen H.J.S.: Relations between selenium and immunity. *Nor. J. Agric. Sci.*, 1993; 11: S105-S119
- [48] Levander O.A, Beck M.A.: Interacting nutritional and infectious etiologies of Keshan disease: insights from coxsackie virus B-induced myocarditis in mice deficient in selenium or vitamin E. *Biol. Trace Elem. Res.*, 1997; 56: 5-21
- [49] Liu Q, Lauridsen E, Clausen J.: Different selenium-containing proteins in the extracellular and intracellular media of leucocytes cultivated *in vitro*. *Biol. Trace Elem. Res.*, 1998; 61: 237-252
- [50] Look M.P, Rockstroh J.K, Rao G.S, Kreuzer K.A, Spengler U, Sauerbruch T.: Serum selenium versus lymphocyte subsets and markers of disease progression and inflammatory response in human immunodeficiency virus-1 infection. *Biol. Trace Elem. Res.*, 1997; 56: 31-41
- [51] Nelson H.K, Shi Q, Van Dael P, Schiffrin E.J, Blum S, Barclay D, Levander O.A, Beck M.A.: Host nutritional selenium status as a driving force for influenza virus mutations. *FASEB J.*, 2001; 15: 1846-1848
- [52] Néve J.: Physiological and nutritional importance of selenium. *Experientia*, 1991; 47: 187-193
- [53] Olmsted L, Schrauzer G.N, Flores-Arce M, Dowd J.: Selenium supplementation of symptomatic human immunodeficiency virus infected patients. *Biol. Trace Elem. Res.*, 1989; 20: 59-65
- [54] Oster O, Prellwitz W.: Selenium and cardiovascular disease. *Biol. Trace Elem. Res.*, 1990; 24: 91-103
- [55] Peretz A, Néve J, Duchateau J, Sidorowa V, Huygen K, Famaey J.P, Carpentier Y.: Effects of selenium supplementation on immune parameters in gut failure patients on home parenteral nutrition. *Nutrition*, 1991; 7: 215-221
- [56] Ramanathan C.S, Taylor E.W.: Computational genomic analysis of hemorrhagic fever viruses. Viral selenoproteins as a potential factor in pathogenesis. *Biol. Trace Elem. Res.*, 1997; 56: 93-106
- [57] Roy M, Kiremidjian-Schumacher L, Wishe H.I, Cohen M.W, Stotzky G.: Restoration of age-related decline in immune cell function by supplementation with selenium. W: The Sixth International Symposium on Selenium in Biology and Medicine, Beijing, China. Program and Abstract Book, 1996, 42
- [58] Sachi Y, Hirota K, Masutani H, Toda K, Okamoto T, Takigawa M, Yodoi J.: Induction of ADF/TRX by oxidative stress in keratinocytes and lymphoid cells. *Immunol. Lett.*, 1995; 44: 189-193
- [59] Sandstrom P.A, Murray J, Folks T.M, Diamond A.M.: Antioxidant defenses influence HIV-1 replication and associated cytopathic effects. *Free Radic. Biol. Med.*, 1998; 24: 1485-1491
- [60] Schewe T.: Molecular actions of ebselen – an antiinflammatory antioxidant. *Gen. Pharmacol.*, 1995; 26: 1153-1169
- [61] Schrauzer G.N.: Selenium, immune response, and nutritional requirements. *Nutrition*, 1991; 7: 221
- [62] Schrauzer G.N, Sacher J.: Selenium in the maintenance and therapy of HIV-infected patients. *Chem. Biol. Interact.*, 1994; 91: 199-205
- [63] Sepulveda R.T, Watson R.R.: Treatment of antioxidant deficiencies in AIDS patients. *Nutr. Res.*, 2002; 22: 27-37
- [64] Taylor E.W, Cox A.G, Zhao L, Ruzicka J.A, Bhat A.A, Zhang W, Nadimpalli R.G, Dean R.G.: Nutrition, HIV, and drug abuse: the molecular basis of a unique role for selenium. *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.*, 2000; 25: S53-S61
- [65] Tiegs G, Küsters S, Künstle G, Hentze H, Kiemer A.K, Wendel A.: Ebselen protects mice against T cell-dependent, TNF-mediated apoptotic liver injury. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1998; 287: 1098-1104
- [66] Vitoux D, Forceville X, Gauzit R, Lahlaire P, Combes A, Chappuis P.: Low plasma selenium in patients admitted in an intensive care unit is related to systemic inflammatory response syndrome and sepsis. W: Therapeutic Uses of Trace Elements, red.: Néve J, Chappuis P, Lamand M, Plenum Press, 1996; 127-131
- [67] Witkowska A.M, Darewicz B, Markiewicz R, Borawska M.H, Hukalowicz K.: Soluble cell adhesion molecule-1, selenium and diet in renal and urinary bladder cancers. *Metal Ions Biol. Med.*, 2002; 7: 595-599
- [68] Wendel A, Kuesters S, Tiegs G.: Ebselen – an *in vivo* immune response modifier. *Biomed. Environ. Sci.*, 1997; 10: 253-259
- [69] Wendel A, Tiegs G.: Ebselen: an immunomodulating drug. The Sixth International Symposium on Selenium in Biology and Medicine, Beijing, China. Program and Abstract Book, 1996; 110
- [70] WHO: Selenium. W: Trace elements in human nutrition and health, Geneva, 1996; 105-122
- [71] Xia Y.: Keshan disease and selenium status of populations in China. W: Selenium in Biology and Medicine, red.: Burk R.F, Springer-Verlag, New York, 1994; 181-196
- [72] Yu S.Y, Zhu Y.J, Li W.G.: Protective role of selenium against hepatitis B virus and primary liver cancer in Qidong. *Biol. Trace Elem. Res.*, 1997; 56: 117-124
- [73] Zagrodzki P.: Zasoby selenowe, a funkcja tarczycy. *Endokrynol. Pol.*, 2001; 52: 573-583
- [74] Zhang W, Ramanathan C.S, Nadimpalli R.G, Bhat A.A, Cox A.G, Taylor E.W.: Selenium-dependent glutathione peroxidase modules encoded by RNA viruses. *Biol. Trace Elem. Res.*, 1999; 70: 97-116
- [75] Zhao L, Cox A.G, Ruzicka J.A, Bhat A.A, Zhang W, Taylor E.W.: Molecular modeling and *in vitro* activity of an HIV-1-encoded glutathione peroxidase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2000; 97: 6356-6361
- [76] Zhao R, Masayasu H, Holmgren A.: Ebselen: a substrate for human thioredoxin reductase strongly stimulating its hydroperoxide reductase activity and a superfast thioredoxin oxidant. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2002; 99: 8579-8584