

Wirkung von Selen und Selenoproteinen auf die Strahlenresistenz

In der radiologischen Medizin wird Strahlung zunehmend zur Diagnose von Gesundheitsstörungen eingesetzt. Großflächige Leckagen verstärken jedoch die Besorgnis über Auswirkungen auf menschliche Organe und Gewebe. Das Spurenelement Selen wirkt im Körper vor allem in Form von Selenoproteinen. Sie können den Strahlenschutz fördern, indem sie die antioxidative Wirkung, DNA-Reparatur und Stärkung des Immunsystems stimulieren.

Strahlungen werden in vielen Disziplinen eingesetzt, z. B. in der bildgebenden medizinischen Diagnostik, der Strahlentherapie und -sterilisation, wodurch Fortschritte in der Medizin- und Lebensmittelindustrie gefördert wurden. Strahlungen haben jedoch auch negative Auswirkungen, die nicht ignoriert werden können, z. B. nukleare Leckagen, medizinische Strahlenbelastung und Strahlung durch elektronische Produkte. Strahlung wird in ionisierende und nicht-ionisierende Arten eingeteilt, die erstere erzeugt elektromagnetische Wellen verschiedener Ionen, die im Körper zur Bildung schädlicher freier Radikale führen. Das kann z. B. zu einer verminderten Immunität, Hautrötungen und Krebs führen, die schwere Schäden und sogar den Tod verursachen können. Direkte Schäden treten auf, wenn hochenergetische ionisierende Strahlung direkt auf wichtige Makromoleküle mit biologischer Aktivität einwirkt, z. B. in Proteinen und Lipidmembranen. Diese Schäden können vor allem zu DNA-Einzelstrang- und Doppelstrang-Brüchen führen. Die wichtigste Wirkung ionisierender Strahlung sind indirekte Schäden. Strahlungsenergie wirkt auf Wassermoleküle in den Zellen ein und führt zu ihrer Ionisierung, wodurch verschiedene reaktive Sauerstoffspezies (ROS) entstehen, die zum oxidativen Stress führen. Übermäßige ROS verursachen DNA-Schäden und hemmen die DNA-Reparatur. Oligosaccharid-Moleküle in der Zellmembran werden zu ungesättigten Dimeren freier Radikale oxidiert, diese beeinträchtigen die Funktion der Zellmembran und führen zu Funktionsstörungen der Proteine. Eine anhaltende schädigende Reaktion kann sich auf die verbundene Signaltransduktion auswirken und zur Zellseneszenz führen. Die Schädigung der Mitochondrien führt dazu, dass eine große ROS-Menge freigesetzt wird, wodurch die Aktivität des mitochondrialen Atmungsketten-Komplexes abnimmt, die Effizienz der oxidativen Phosphorylierung sinkt, die Zelle apoptotisch und die mitochondriale Kaskade geschädigt werden. So verdoppelt sich der Gehalt freier Radikale in der gesamten Zelle, was zu weiteren schweren Schäden führt. Weitere Effekte beziehen sich auf die Signalübertragung auf benachbarte oder unbestrahlte distale Zellen, wodurch sie von diversen Funktionsstörungen betroffen werden, einschließlich DNA-Schäden, Chromosomenaber-

ration und Mikronukleus-Bildung. Darüber hinaus können DNA-Schäden und anhaltender oxidativer Stress das Wachstum und die Sekretion in Bystander-Zellen destabilisieren. Bei Strahlenschäden konzentrieren sich die Maßnahmen zum Strahlenschutz hauptsächlich auf die Kontrolle der Oxidation, Verbesserung der DNA-Reparatur und Stärkung des Immunsystems. Zwar scheinen Mittel für den Strahlenschutz die strahlenbedingten Schäden wirksam zu verringern, doch die meisten synthetischen Mittel haben toxische Nebenwirkungen, die langfristige Anwendungen unmöglich machen. Daher ist die Suche nach neuen Schutzmaßnahmen vor Strahlenbelastungen sehr wichtig.

Selen ist ein essentielles Spurenelement und liegt in anorganischer und organischer Form vor. Zu den anorganischen Selenverbindungen gehören Selenit, elementares Selen und Selensäuren, zu den organischen Verbindungen gehören Selenoproteine, Selenomethionin, Selenhefe und Selenopolysaccharid. Der Selenmangel kann zu verschiedenen Krankheiten führen, z. B. zu Keshan-Krankheit, Störungen im Kohlenstoffstoffwechsel, verminderter Resistenz gegen bestimmte Viren und erhöhter strahleninduzierter Mikronukleus-Bildung. Selen übernimmt im Körper verschiedene Funktionen durch die Selenoproteine, wobei 25 Arten von Selenoprotein-Genen identifiziert wurden. Selenoproteine sind intrazelluläre Antioxidantien, die eine wichtige Rolle bei der Begrenzung oxidativer Schäden spielen, indem sie als Oxidoreduktase für Glutathionperoxidasen (GPXs), Thioredoxinreduktasen (TRXRds) und Iodothyronin-Deiodinasen (DIOs) fungieren. Darüber hinaus besitzen die Selenoproteine (P, H, M, T, W) selenocysteinähnliche Strukturdomänen, was auf potenzielle redoxbezogene Funktionen schließen lässt. Selen und Selenoproteine haben verschiedene biologische Funktionen. Zahlreiche Studien zeigten, dass Selen vielversprechende antitumoröse Effekte aufweist, da es die Entwicklung von Tumorzellen hemmt und zum Absterben bringt sowie reaktive Sauerstoffspezies über Selenoproteine abfängt. Darüber hinaus können Selen und Selenoproteine die Regulierung des Immunsystems, die Schwermetall-Resistenz, den Schutz des Herz-Kreislauf-Systems und die Strahlenre-

sistenz verbessern. Daher sind Selen und Selenoproteine als potenzielle Mittel für den Strahlenschutz vielversprechend. Doch noch fehlt es an umfassender Literatur über die strahlungshemmenden Eigenschaften von Selen und Selenoproteinen sowie über deren zugrundeliegenden Mechanismen. Eine Gruppe chinesischer Forscher stellte in einem Review die aktuellen Kenntnisse zu den strahlungshemmenden Wirkungen und Mechanismen von Selen und Selenoproteinen vor. Sie zeigen auch die künftigen Forschungswege für ihre Anwendung in der Strahlenschutz-Therapie auf. Wir stellen daraus einige der Anwendungen von Selen und Selenoproteinen in der Therapie von strahlungsabhängigen Krankheiten kurz vor.

Die Exposition gegenüber ionisierender Strahlung kann bei lebenden Organismen zu Gewebeschäden führen, deren Ausmaß von der Höhe der Strahlenbelastung abhängt. Akute klinische Manifestationen können den Magen-Darm-Trakt, die Leber, Nieren und Lunge sowie weitere Organ- und Gewebeschäden, z. B. im Herz-Kreislauf-System, betreffen. Selen und Selenoproteine haben ein erhebliches Potenzial, Strahlenschäden abzuschwächen. Die für den Strahlenschutz verwendeten Selenverbindungen bestehen hauptsächlich aus anorganischen Selenverbindungen, -aminosäuren und Selenoproteinen. Die Lunge ist eines der Organe, die am empfindlichsten auf ionisierende Strahlung reagieren, was zu Lungenentzündung und Fibrose führen kann. Schwere Fälle können Lungenkrebs verursachen und sogar lebensbedrohlich sein. Selen-L-Methionin ist ein wirksames Antioxidans, frühere Forschungen zeigten sein enormes Potenzial zum Schutz und zur Linderung von Strahlenschäden, um die strahleninduzierte Lungentoxizität zu verhindern. Es kann die Anhäufung von ROS verringern und strahleninduzierte DNA-Schäden sowie den Zelltod abmildern, indem es antioxidative Enzyme zur Beseitigung übermäßiger ROS hochreguliert und ROS direkt chelatiert. Dazu wurden einige experimentelle und Tierstudien durchgeführt. Darunter zeigten z. B. Selen-Nanopartikel (SeNPs) als neuer Wirkstoff zur Abgabe von Selen, dass sie die Zeit des Strahlenschutzes ohne offensichtliche Nebenwirkungen in der Lunge verlängern können. Darüber hinaus zeigten sie eine starke Zytotoxizität bei Krebszellen, aber relativ wenig Zytotoxizität bei normalen gesunden Zellen. Die langfristige Strahlenexposition kann auch Gewebeschäden im Magen-Darm-Trakt verursachen, wobei ein anhaltender oxidativer Stress möglicherweise zu entzündlichen Darmkrankheiten und damit verbundenen Erkrankungen, z. B. Kolitis, führt. SELENOP (Selenoprotein P) wurde früher mit Kolitis in Verbindung gebracht, es wirkt als extrazelluläres Antioxidans und als Selen-Transportprotein, das hauptsächlich in der Leber exprimiert und ins Plasma sezerniert wird. In einer Studie zeigte sich, dass ein SELENOP-Mangel das Risiko für entzündliche Krebserkrankungen erhöht. Das unterstreicht die antioxidative Rolle von epithelial produziertem SELENOP im Kolon-Milieu. Nach einer Strahlenbelastung erzeugt weiter das Nierengewebe

eine große Menge freier Radikale, was zum oxidativen Stress führt, der zu Nieren-Funktionsstörungen oder dem Ausbruch einer Nierenerkrankung beitragen kann. Sowohl Selenit als auch SeNPs können die Nieren vor Strahlenschäden schützen, indem sie oxidative Schäden abmildern. Eine Studie zeigte, dass SeNPs wirksamer sind als Selenit. Sie reduzieren auch Entzündungen und Ödeme bei bestrahlten Ratten, was auf eine potenzielle entzündungshemmende Wirkung auf entzündungsfördernde Gene und antioxidative Effekte hindeutet. Ionisierende Strahlung kann auch Hepatotoxizität hervorrufen. Studien zeigten, dass SeNPs vielversprechende Anwendungen zur Abschwächung der strahleninduzierten Lebertoxizität haben könnten. NF- κ B reguliert immunologische und entzündliche Reaktionen sowie die Zellapoptose, dessen Hemmung könnte ein möglicher Ansatz für die Therapie von Strahlenschäden sein. SeNPs können die Hepatotoxizität reduzieren, indem sie den antioxidativen Status stimulieren, die Nrf2-Expression erhöhen, GPXs verstärken, den pro-inflammatorischen Marker IL6 reduzieren und die NF- κ B-Expression senken. Weiter zeigte sich, dass SeNPs Schäden am Lebergewebe verhindern, die durch Infrarot- und chemische Exposition verursacht werden, was ihre leberschützende Wirkung bestätigte.

Strahleninduzierte Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind eine der häufigsten Nebenwirkungen der ionisierenden Strahlenbelastung. Aufgrund der enormen Schäden und der hohen Sterblichkeitsrate, die durch kardiovaskuläre Schäden verursacht werden, ist die Suche nach natürlichen und sicheren therapeutischen Mitteln von entscheidender Bedeutung. In einer Studie wurde die Kombination von Selen-L-Methionin und Curcumin in Bezug auf strahleninduzierte kardiovaskuläre Schäden untersucht. Diese Kombination verringerte signifikant die Expression proentzündlicher Faktoren im Herzen und in den Blutgefäßen. Das weist auf die Fähigkeit hin, die kardiovaskuläre Gesundheit durch Regulierung des Redoxsystems und vor chronischem oxidativen Stress zu schützen. Außerdem kann Glutathionperoxidase 1 (GPX1) kardiovaskuläre Funktionsstörungen in bestimmten Bereichen reparieren. Der oxidative Stress kann die DNA-Schäden erhöhen, was letztlich zum Ausstieg aus dem Zellzyklus von Herzmuskelzellen führt. GPX1 ist für die Behebung kardiovaskulärer Schäden durch die DNA-Reparatur unerlässlich. Viele Studien weisen außerdem darauf hin, dass ein Mangel an GPX1 die Herzinsuffizienz verschlimmert und die Angiotensin-II-vermittelte kardiale Hypertrophie verstärkt. Es ist offensichtlich, dass GPX1 die durch Strahlung verursachten kardiovaskulären Schäden wirksam lindert, die kardiovaskulären Funktionen schützt, den strahleninduzierten kardiovaskulären Stress reduziert und eine Rolle bei der Strahlentherapie spielt.

Die Nachweise, dass Selen ein Mittel zur Chemoprävention ist, stammen aus Tierversuchen und epidemiologischen Studien. Es wurden jedoch unterschiedliche Ergebnisse in Bezug auf die Rolle von Selen und Selenoproteinen bei der Chemo-

prävention festgestellt, was durch den Selenstatus der Versuchspersonen und unterschiedliche Selen-Dosierungen erklärt werden kann. Die geprüften Studien und einige andere laufende Untersuchungen liefern immer mehr Beweise für die positive Rolle von Selen sowohl bei Gesunden als auch bei Patienten, doch es ist notwendig, auf seinen Status, seine Dosis und seinen Typ zu achten. Die Dosis von Selen und Selenoproteinen, die mit der Strahlenschutz-Wirkung in Verbindung gebracht wird, kann U-förmig sein. Das bedeutet, wenn der Selengehalt im menschlichen Körper unter dem Idealwert liegt, können Selen und Selenoproteine eine positive Rolle spielen. Liegt jedoch der Selengehalt im Körper über dem Idealwert, können übermäßige Mengen von Selen und Selenoproteinen negative Auswirkungen haben. Obwohl die aktuellen experimentellen Ergebnisse zu Selen und Selenoproteinen als chemopräventive Wirkstoffe widersprüchlich sind, unterstützen die meisten experimentellen Studien die Ansicht, dass es eine U-förmige Korrelation zwischen den Dosen von Selen und Selenoproteinen und der Anti-Strahlen-Wirkung geben könnte. Das heißt, die optimale Selenzufuhr kann den oxidativen Stress, Entzündungen, Apoptose etc. hemmen und Anti-Oxidation, DNA-Reparatur und Stärkung der Immunität erreichen. Daraus lässt sich schließen, dass eine optimale Selenzufuhr die Strahlenresistenz fördert.

Die Forscher ziehen das Fazit: Selen ist ein wichtiges Spurenelement, das durch seine starken antioxidativen, DNA-Re-

paratur- und immunregulatorischen Funktionen ein großes Potenzial für die Strahlenresistenz besitzt. Aktuelle Forschungen zeigen, dass Selen und Selenoproteine die antioxidative Kapazität erhöhen, indem sie Wasserstoff- und Lipidperoxid abbauen, um durch Strahlung verursachte Gewebeschäden zu bekämpfen, und sie zeigen eine Antistrahungs-Aktivität, indem sie die DNA-Reparatur fördern. Sie schützen die Zellen vor Strahlenschäden, indem sie die mitochondriale Apoptose und deren Wege regulieren. Sie regulieren auch die Immunantwort des Immunsystems über den MAPK-, PI3K/AKT- und den Entzündungs-Signalweg. Selen und Selenoproteine spielen eine wesentliche Rolle bei der Linderung und Therapie von Strahlenschäden in Organgewebe wie Lunge, Nieren, Darm und Herz-Kreislauf-System etc. und haben ein enormes Potenzial. In der künftigen Forschung sollte man sich darauf konzentrieren, die verschiedenen Selenverbindungen und Selenoproteine mit Strahlenschutz-Funktionen zu finden und ihre Mechanismen zu erforschen, durch die sie zum Schutz vor Strahlung zusammenwirken. Die Mechanismen, Formen und Dosierungen von Selen und Selenoproteinen könnten beim Strahlenschutz ein neuer Schwerpunkt der Forschung werden.

Quelle:

Shidi Zhang et al., *Effect of Selenium and Selenoproteins on Radiation Resistance*. In: *Nutrients*, online 27.08.2024, doi: 10.3390/nu16172902.

Die Darm-Hirn-Achse im Fokus: Polyphenole, Mikrobiotika und ihr Einfluss auf α -Synuclein beim Morbus Parkinson

In der Ätiologie der Parkinson-Krankheit wird die Bedeutung der Darm-Hirn-Achse zunehmend anerkannt. Damit wächst das Interesse an der Entwicklung therapeutischer Strategien, die auf α -Synuclein abzielen. Dieses stark belastende, charakteristische Protein der Parkinson-Pathogenese stammt möglicherweise aus dem Darm. Polyphenole könnten dazu beitragen, die Modulation der α -Synuclein-Aggregation zu verbessern.

Forschungen zeigten, dass die Hemmung der Aggregation, Oligomerisierung und Fibrillierung von α -Synuclein, ein kleines, lösliches Protein, das vor allem im Gehirn vorkommt, eine Schlüsselstrategie zur Veränderung der Parkinson-Krankheit darstellt. Dabei rücken Polyphenole, die reichlich in Obst und Gemüse enthalten sind, ins Blickfeld der Medizin. Eine Gruppe griechischer Forscher untersuchte in einem Review, wie Polyphenole die Zusammensetzung und funktionellen Fähigkeiten der Darm-Mikrobiota beeinflussen. Dazu gehörte die Frage, wie daraus resultierende mikrobielle Metaboliten von Polyphenolen die Modulation der α -Synuclein-Aggregation potenziell verbessern könnten. Das Verständnis der Wechselwirkungen zwischen Polyphenolen und der Darm-Mikrobiota und die Identifizierung spezifischer Mikroben, welche die Wirksamkeit von Polyphenolen verstärken können, sind für die Entwicklung

therapeutischer Strategien und einer auf dem Mikrobiom basierenden Präzisionsernährung entscheidend.

Polyphenole in der Nahrung sind vielversprechende Schutzmittel für die Vorbeugung von Morbus Parkinson, da sie reichlich vorhanden und wenig toxisch sind. Frühere Studien zeigten, dass Polyphenole die Parkinson-Krankheit durch mehrere Mechanismen bekämpfen können, einschließlich der verringerten neuronalen Apoptose, Senkung des oxidativen Stresses und Herunterregulierung der Neuroinflammation. In jüngster Zeit wurde außerdem nachgewiesen, dass Polyphenole die Bildung und Ausbreitung von α -Synuclein-Aggregaten hemmen, die möglicherweise aus dem Darm stammen und ein Kennzeichen der Parkinson-Pathologie sind. Polyphenole können die Zusammensetzung der Darm-Mikrobiota und ihre

Stoffwechselwege regulieren, vor allem durch Hemmung pathogener und Stimulierung nützlicher Bakterien. Im Gegenzug werden Polyphenole von den Darmbakterien umfassend metabolisiert, was zur Bildung bioaktiver Sekundär-Metaboliten führt, die ihre Bioverfügbarkeit erhöhen. Während Polyphenole in Tiermodellen der Parkinson-Krankheit Vorteile zeigten, wiesen epidemiologische Studien in erster Linie den Zusammenhang zwischen der Aufnahme von Polyphenolen mit der Nahrung und einem geringeren Risiko für die Entwicklung von Parkinson nach. Daten aus prospektiven, randomisierten und kontrollierten Studien bei Parkinson-Patienten sind noch begrenzt. Daher sind weitere klinische Studien erforderlich, um

die Wirksamkeit von Polyphenolen bei der Verlangsamung des Fortschreitens von Parkinson zu bewerten. Die Mechanismen zwischen Polyphenolen, der Darm-Mikrobiota und α -Synuclein sollten weiter erforscht werden, damit die therapeutische Wirksamkeit von Polyphenolen bei Parkinson nachgewiesen werden kann.

Quelle:

Elizabeth Riegelman et al., Gut-Brain Axis in Focus: Polyphenols, Microbiota, and Their Influence on α -Synuclein in Parkinson's Disease. In: Nutrients, online 25.06.2024, doi: 10.3390/nu16132041.

... und ein Hinweis von PreventNetwork:

Für empfindliche Personen bieten internationale Hersteller hypoallergene gut verträgliche umfassende Kombinationsprodukte zur Ergänzung des Mikronährstoffstatus, sowie Monoprodukte zur gezielten Gabe an (z.B. Selen (Selenomethionin), Curcumin Phytosome, FloraMend Prime Probiotic und FloraSport 20B als hochwertige Probiotika, Quercetin Phytosome und Poly-Resveratrol mit antioxidativen Pflanzenextrakten u.a. von Thorne Research).