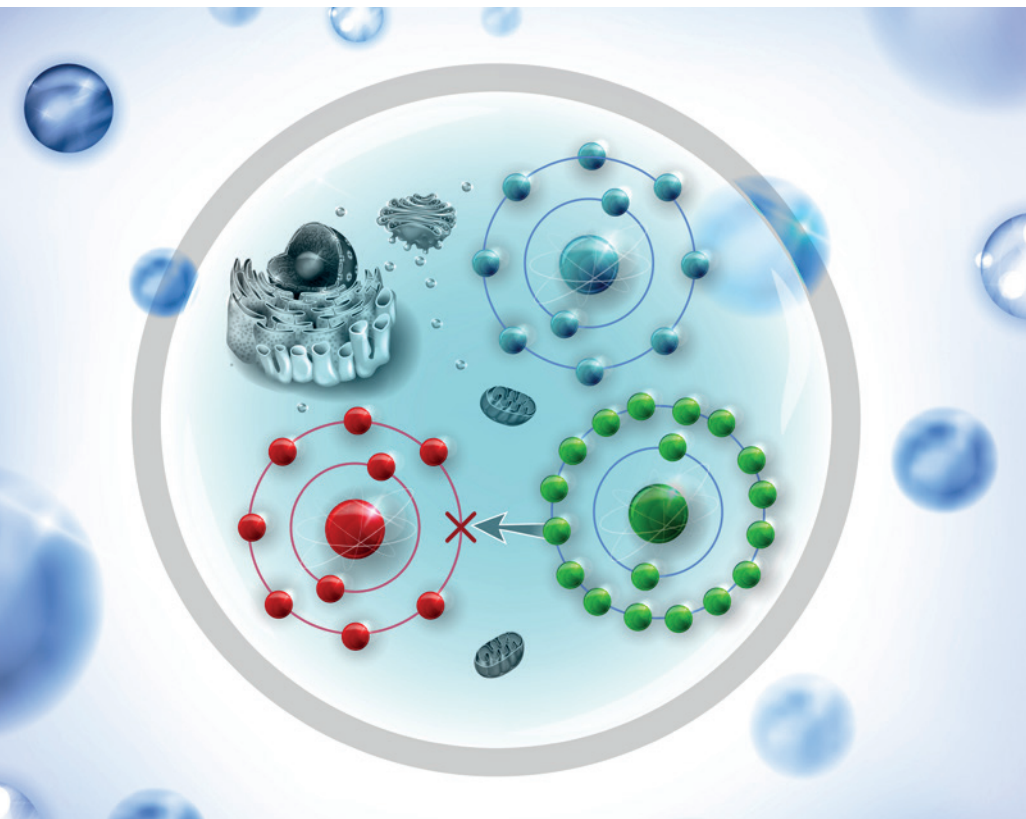


Glutathion a imunitní systém



Glutathion je nejdůležitějším antioxidantem v lidském organismu. Protože ke vzniku celé řady onemocnění přispívá oxidační stres, tedy převaha reaktivních sloučenin kyslíku nad antioxidanty, má dostatečná hladina glutathionu jako hlavního antioxidantu pro ochranu organismu zásadní význam. V časopise *Autoimmunity Reviews* vyšel přehledný článek o významu glutathionu pro lidskou imunitu a roli deficitu glutathionu při vzniku autoimunitních a dalších onemocnění. 1 Přinášíme referát o hlavních tématech tohoto článku.

Glutathion v patofyziologii

Základní fakta

Glutathion je označován jako hlavní antioxidant (master antioxidant) organismu. Chemicky jde o tripeptid (gamma-L-glutamyl-L-cysteinyl-glycin). Má dvě formy: redukovanou (GSH) a oxidovanou (glutathionbisulfid, GSSG). Glutathion je syntetizován intracelulárně postupnou adicí cysteinu ke glutamátu a následně glycinu (do reakcí jsou zapojeny enzymy glutamátcysteinligáza, gama-glutamyltranspeptidáza a glutathionsynthetáza). Glutathion je přítomen ve všech orgánech, nejvyšší koncentrace je v játrech, ledvinách a plicích. Za fyziologických okolností jsou přítomny tyto dvě formy v buňce přibližně v poměru 10:1 (GSH/GSSG). Poměr redukovaného a oxidovaného glutathionu v buňkách se často používá jako prediktor antioxidační kapacity buňky.

Glutathion je zapojen do celé řady biologických procesů a má významnou roli v detoxikačních reakcích, při ochraně buněk proti škodlivým účinkům oxidantů, především reaktivních sloučenin kyslíku (ROS, reactive oxygen speci-

Glutathion je zapojen do celé řady biologických procesů a má významnou roli v detoxikačních reakcích, při ochraně buněk proti škodlivým účinkům oxidantů.

es), které jsou produkovány intracelulárně a při jejich přebytku by došlo k poškození buněk. Dále glutathion působí při ochraně buněk před působením xenobiotik, ale i při ochraně před radiačním poškozením. Thiolová skupina (-SH) cysteinu obsaženého v glutathionu je zapojena do redukčních a konjugačních reakcí, což je jeden z nejdůležitějších mechanismů, kterými glutathion působí. GSH přispívá k odstraňování peroxidů a xenobiotik pomocí katalytického působení GSH-S transferáz (GST) a GSH peroxidáz (GPx). Glutathion je také zapojen do regulace buněčného cyklu. Hladina GSH v cytosolu se pohybuje v rozmezí 1–10 milimolů/litr, plazmatická hladina v řádu mikromolů/litr. Intracelulární hladina je tedy významně vyšší, což dále dokumentuje jeho vitální význam pro přežití buněk. Kromě toho, že působí antioxidačně, má glutathion i významný protizánětlivý účinek.

Glutathion a imunitní systém

Glutathion má zásadní význam pro imunitní systém především proto, že je potřebný pro adekvátní funkci různých druhů imunitních buněk, především lymfocytů. Proto při deficitu glutathionu v organismu dochází k rozvoji řady onemocnění, v jejichž patogenezi hraje roli imunitní systém. Deficit glutathionu vede například k tomu, že funkce lymfocytů CD8+ a funkce cytotoxických lymfocytů jsou inhibovány. V molekulárním mechanismu tohoto jevu hraje roli například nukleární transkripční faktor kappa B (NF kappaB), jehož snížená translokace se účastní patogeneze řady zánětlivých onemocnění spojených s poruchami imunity. Deficit GSH a narušený buněčný redoxní potenciál mohou ovlivnit translokaci tohoto transkripčního faktoru a tím přispět i ke vzniku onemocnění.

Nedostatek GSH může patologicky modulovat imunitní systém také prostřednictvím inhibování transdukce zprostředkované interleukinem 1 (IL-1) a dalšími způsoby. Nedostatek GSH negativně ovlivňuje řadu funkcí T lymfocytů (například jejich proliferaci a cytotoxickou aktivitu) a NK buněk. Výzkum ukazuje, že deplece glutathionu může mít za následek nerovnováhu Th1/Th2 lymfocytů s výslednou převahou prozánětlivé aktivity. Deplece glutathionu také vede k neadekvátní aktivaci komplementového systému se zvýšením produkce ROS a rozvojem oxidačního stresu, který dále podporuje prozánětlivé procesy.

Deficit glutathionu jako etiopatogenetický faktor

Autoimunitní choroby a deficit glutathionu

Řada onemocnění, zvláště ze skupiny zánětlivých, imunně podmíněných chorob je spojena s oxidačním stresem. V rozvoji těchto onemocnění hraje roli také deficit glutathionu, protože právě glutathion je hlavním faktorem, který působí v organismu proti vzniku oxidačního stresu.² Výzkum ukázal, že snížení hladiny GSH v organismu je spojeno s urychleným stárnutím a patogenezí řady onemocnění jako je revmatoidní artritida (RA), systémový lupus erythematosus (SLE), autoimunitní thyroiditida, svalová dystrofie, amyotrofičká laterální skleróza, Alzheimerova choroba, katarakta, syndrom respirační tísně (respiratory distress syndrome).^{3,4}

Deficitem glutathionu způsobený oxidační stres vede totiž k produkci škodlivých vedlejších metabolických produktů, které přispívají ke vzniku vysoce imunogenních sloučenin a rozvoji onemocnění jako je RA nebo SLE. Ale i u rozvinutých autoimunitních onemocnění, jako je AIDS, může snížená hladina glutathionu přispět k vyššímu výskytu infekčních komplikací; jak ukázal výzkum, tento stav lze zlepšit podáváním GSH. Dalším onemocněním, pro jejichž průběh má deplece glutathionu patogenní následky, je Crohnova choroba. U tohoto autoimunitního onemocnění se zánětlivou složkou byly nalezeny ve střevní stěně zóny se sníženým obsahem GSH.

Deficit glutathionu byl nalezen také u pacientů s akutním infarktem myokardu a familiární formou ischemické choroby srdeční (ICHS), tedy dvou onemocnění spojených s aterosklerózou, v jejíž etiologii hraje roli zánětlivý proces a v současnosti se ukazuje, že má i autoimunitní rysy.⁵ Tyto

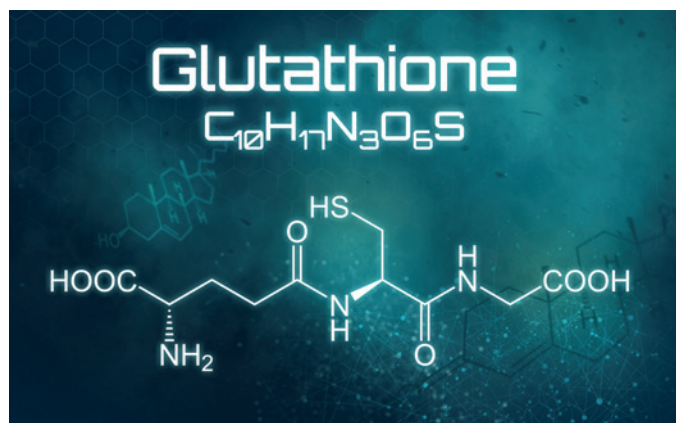
etiologické faktory mají vliv také na rozvoj poruch glukózové tolerance a diabetu, jehož rozvoj, jak se ukázalo, podporuje snížená hladina GSH.⁶

Další onemocnění spojená s deplecí glutathionu

Výzkum ukázal, že existuje skupina dědičných onemocnění spojených s vrozenou poruchou syntézy glutathionu. Ke známým těchto chorob patří mentální retardace, neuropsychiatrické dysfunkce, periferní neuropatie, myopatie, aminoacidurie, metabolická acidóza, hemolytická anemie a/nebo hepato-splenomegalie. Stav pacientů s těmito chorobami záleží na míře deficitu GSH, a lze jej ovlivnit adekvátní suplementací glutathionu. Progrese některých neurodegenerativních onemocnění jako je Parkinsonova choroba může být spojena s deplecí GSH a následným oxidačním stresem, respektive vzestupem hladiny ROS. Také některé onkologické choroby, jaterní onemocnění a cystická fibróza patří mezi onemocnění spojená s poruchou syntézy glutathionu, která může být i faktorem determinujícím progresi těchto onemocnění.²

Závěr: důležitost suplementace glutathionu

Výzkum i klinická praxe ukázaly, že oxidační stres přispívá ke vzniku chronického zánětu a onemocnění souvisejících s poruchami imunity, především autoimunitních chorob. Ze zásadní role glutathionu v antioxidační ochraně organismu vyplývá, že jeho nedostatek zvyšuje riziko vzniku celé řady onemocnění, z nichž některá byla v tomto článku zmíněna. V jejich prevenci i léčbě je nejvýznamnějším faktorem zvýšení antioxidační ochrany buněk. Jednou z možností je přímé doplnění antioxidantů, z nichž vedle vitamínu C je velmi významný právě glutathion. Jednou z cest je intravenózní aplikace, ale i při perorálním podávání se podle dosavadních studií glutathion dobře vstřebává ze střeva. Řada studií prokázala, že suplementace GSH může být účinná nejen v prevenci onemocnění spojených s nedostatkem tohoto antioxidantu, ale i jako adjuvantní součást léčby uvedeného typu chorob. Suplementace glutathionu za účelem vyrovnání jeho snížených hladin je proto velmi důležitou strategií pro prevenci a léčbu autoimunitních a dalších onemocnění, na jejichž vzniku se podílí oxidační stres.



Deficit glutathionu byl nalezen také u pacientů s akutním infarktem myokardu a familiární formou ischemické choroby srdeční.

MUDr. Pavel Kostiuk, CSc.
 EdukaFarm, Praha

LITERATURA

1. Perricone C, De Carolis C, Perricone R. Glutathione: A key player in autoimmunity. *Autoimmunity Reviews* 2009;8:697-701.
2. Townsend DM, Tew KD, Tapiero H. The importance of glutathione in human disease. *Biomed Pharmacother* 2003;57:145-55.
3. Burek CL, Rose NR. Autoimmune thyroiditis and ROS. *Autoimmun Rev* 2008;7:530-7.
4. Griffiths HR. Is the generation of neo-antigenic determinants by free radicals central to the development of autoimmune rheumatoid disease? *Autoimmun Rev* 2008;7:544-9.
5. Matsuura E, Hughes GR, Khamashta MA. Oxidation of LDL and its clinical implication. *Autoimmun Rev* 2008;7:558-66.
6. Samiec PS, Drews-Botsch C, Flagg EW, et al. Glutathione in human plasma: decline in association with ageing, age-related macular degeneration, and diabetes. *Free Radic Biol Med* 1998;24:699-704.