

DWA OBLICZA SELENU. WYBRANE ASPEKTY AKTYWNOŚCI BIOLOGICZNEJ SELENU

Aleksandra GOLONKO, Marzena MATEJCZYK*

Wydział Budownictwa i Inżynierii Środowiska, Politechnika Białostocka, ul. Wiejska 45 A, 15-351 Białystok

Streszczenie: Badania ostatnich lat wskazują na bardzo cenne pod względem medycznym właściwości selenu. Zainteresowanie selenem wzrosło odkąd poznano metody jego oznaczania w materiale biologicznym i jego rolę w organizmach żywych. Selen w zależności od stężenia wykazuje właściwości antyoksydacyjne i prooksydacyjne. Ponadto w badaniach na zwierzętach oraz ludzkich i zwierzęcych liniach komórkowych wykazuje właściwości antynowotworowe. W dobie wzrostu zachorowalności na choroby nowotworowe, selen cieszy się dużym zainteresowaniem naukowców na całym świecie. Obecne wyniki badań wskazują na bardzo różnorodną aktywność biologiczną selenu. Jednym z głównych mechanizmów działania tego pierwiastka jest czynny udział w ochronie komórek przed skutkami stresu oksydacyjnego. W prezentowanej pracy przeglądowej omówiono ogólne właściwości selenu, zaprezentowano jego aktywność biologiczną i obecny stan wiedzy o jego potencjalnym działaniu antynowotworowym. Przedstawiono mechanizmy działania selenu na poziomie molekularnym.

Słowa kluczowe: selen, aktywność biologiczna, działanie antynowotworowe.

1. Wprowadzenie

Rośliny w diecie człowieka są dobrym źródłem selenu, ważnego pierwiastka śladowego, niezbędnego między innymi w prawidłowym rozwoju i funkcjonowaniu mózgu (Solovyev, 2015). Liczne eksperymenty naukowe przeprowadzone na ludzkich liniach komórkowych wykazały antyoksydacyjne i cytoprotekcyjne działanie selenu. Ponadto udowodniono antyoksydacyjną oraz przeciwnowotworową aktywność związków selenu w multimodalnych terapiach ze znanymi chemioterapeutykami, na przykład temozolomidem, cyklofosfamidem i cisplatyną (Aribi i in., 2015)

Ze względu na wzrastające farmakologiczne i medyczne zainteresowanie związkami selenu jako substancji o potencjalnych właściwościach terapeutycznych w prezentowanej pracy dokonano opisu aktywności biologicznej oraz możliwości aplikacyjnych selenu we współczesnej medycynie.

2. Selen w środowisku i organizmie człowieka

Selen to pierwiastek śladowy, który po raz pierwszy został wyizolowany przez Jacoba Berzeliusa Jönsa w 1817 roku. Główne formy organiczne występujące w przyrodzie to selenometionina (SeMet) i selenocysteina (SeCys), zaś wśród form nieorganicznych wyróżnia się selenian (IV) (SeO_3^{2-}), selenian (IV) (SeO_4^{2-}), selenek (Se^{2-}) oraz

selen pierwiastkowy (Se). W warunkach naturalnych znajduje się w pirytach miedzi i żelaza, w rudach siarczkowych miedzi, ołowiu, niklu, złota i srebra. Stężenie selenu w danym środowisku jest warunkowane przez zachodzące procesy chemiczne, fizyczne i biologiczne pH, warunki redoks, zawartość materii organicznej i jonów konkurencyjnych, sorpcja gleb i osadów oraz procesy katalizowane przez różne szczepy bakterii: alkilowanie i utlenianie (Sharma i in., 2014). Formy anionowe, obecne w glebie są dobrze rozpuszczalne, mobilne, biodostępne i potencjalnie toksyczne, natomiast naturalne związki organiczne są czynnikiem unieruchamiającym Se, przez co staje się on mniej dostępny biologicznie (Sharma i in., 2014; White, 2016). Gleby alkaliczne uwalniają więcej selenu niż gleby kwasowe. Dodatkowo w środowisku zasadowym selenian (IV) utlenia się do łatwo rozpuszczalnych selenianów (VI), które są łatwo asymilowane przez rośliny (Mehdi i in., 2013). Biorąc pod uwagę organiczne formy selenu, selenometionina jest szybciej asymilowana przez rośliny niż selenocysteina (Kikkert i Berkelaar, 2013). Zdolność asymilacji selenu jest cechą adaptacyjną roślin i istnieją gatunki gromadzące nawet 100 mg Se/kg suchej masy (White, 2016). Zboża, orzechy, mięso i owoce morza to najbogatsze źródło Se w diecie. Wśród produktów spożywczych, za najbogatsze źródło selenu uważa się orzechy brazylijskie (*Bertholletia excelsa*).

Selen w organizmie człowieka pełni wiele złożonych funkcji w reakcjach układu immunologicznego,

* Autor odpowiedzialny za korespondencję. E-mail: m.matejczyk@pb.edu.pl

w prewencji otępień i zaburzeń poznawczych, chorobach układu sercowo-naczyniowego i w obronie oksydacyjnej (Berr i in., 2012; Salimian i in., 2014; Benstoem i in., 2015; Solovyev, 2015; Kryscio i in., 2017). Główną nieorganiczną formą dostarczania selenu wraz z pokarmem jest selenian sodu, zaś w formach organicznych przyjmowany jest pod postacią selenometioniny i selenocysteiny (Tinggi, 2008). Selen jest mikroelementem, którego zalecane spożycie mieści się w granicach 55 do 70 μg na dobę. Ilość ta jest niezbędna do nasycenia i utrzymania optymalnej aktywności peroksydazy glutationowej (GPX – *glutathione peroxidase*), zaś do nasycenia selenoproteiny P niezbędne są wyższe stężenia tego pierwiastka (Medicine, 2000). Uważa się więc, że stężenie selenoproteiny P (SEPP1) w osoczu jest lepszym markerem niż stężenie GPX (Scientific Opinion on Dietary Reference Values for selenium, 2014). Jednakże, selen w osoczu i w surowicy krwi odzwierciedla stan krótkotrwały, natomiast zawartość tego pierwiastka w erytrocytach jest markerem stanu długotrwałego, gdyż selen włączany jest w strukturę erytrocytów w trakcie ich syntezy (Thomson, 2004; Stefanowicz i in., 2013). Obecnie stan selenu jest powszechnie oceniany przez bezpośredni pomiar stężenia w osoczu lub pośrednio przez pomiar aktywności peroksydazy glutationowej (GPx), selenoproteiny w erytrocytach, w osoczu lub w całej krwi. Jednak określenie rzeczywistego stężenia selenu w osoczu jest trudne. Okazuje się, że wraz ze wzrostem ostrej odpowiedzi zapalnej, znacząco spada stężenie wielu mikroelementów w tym selen, miedzi i cynku, szczególnie gdy stężenie białka C-reaktywnego (CRP) przekracza 80 mg/l (Duncan i in., 2012). Dlatego też, oznaczenie stężenia tych pierwiastków śladowych w erytrocytach (a nie w osoczu) zapewnia bardziej wiarygodny pomiar u pacjentów z przewlekłą ogólnoustrojową odpowiedzią zapalną. Stwierdzono, że stężenia selenu w osoczu są na ogół niskie u pacjentów z niewydolnością narządową czy infekcją (Sakr i in., 2007; de Oliveira Iglesias i in., 2014). Takie zjawisko może być spowodowane redystrybucją selenu z układu krążenia do tkanek, gdzie pełni rolę w reakcjach immunologicznych. Ponadto, reakcja ostrej fazy charakteryzuje się upośledzonym metabolizmem selenu, za co może odpowiadać zaburzona biosynteza selenoproteiny P w hepatocytach (Renko i in., 2009).

3. Selen w diecie człowieka

Zalecane przez agencję FDA dobowe spożycie selenu wynosi 55 μg i przy normalnej diecie nie istnieje obawa wystąpienia niedoborów. Selen w wysokich stężeniach jest toksyczny – objawy zatrucia określane są mianem „selenozy”. Zawartość selenu w wybranych produktach spożywczych przedstawiono w tabeli 1. Badania wskazują, że próg toksyczności wywoływanej przez selen może być uzależniony od uwarunkowań genetycznych i środowiskowych. Dieta mieszkańców brazylijskiej Amazonii charakteryzuje się spożyciem wysokiej ilości

produktów bogatych w selen, na przykład dziczyzny czy orzechów brazylijskich. Mimo podwyższonego stężenia tego mikroelementu w osoczu i we krwi, w badanej populacji nie wykazano jakichkolwiek objawów selenozy. Obserwacje te potwierdzają potrzebę ponownej oceny toksyczności selenu, z uwzględnieniem takich czynników jak chemiczna forma Se oraz droga wchłaniania i stopień ekspozycji (Lemire i in., 2012). Mimo to, wiele obserwacji potwierdza, że przekroczenie bezpiecznej dawki selenu zawartego w produktach żywnościowych może wywołać silne objawy zatrucia. Opisano przypadek, w którym w wyniku zwiększonego spożycia orzechów *Lecythis ollaria* doszło do wystąpienia objawów ostrej toksyczności, co objawiało się wymiotami, bólem głowy, brzochem, gorączką oraz nadmiernym łysieniem. Poziom selen w osoczu pacjenta wynosił 512 mg/l przy normie 74-139 mg/l . W tak wysokim stężeniu, selen spowodował zaburzenia w sieci białek strukturalnych między innymi keratyny, co wpłynęło na pogorszenie stanu skóry, włosów i paznokci (Senthilkumaran i in., 2012). Znaczne przekroczenie zalecanej dawki selenu powoduje również biegunkę, zmęczenie, wypadanie włosów, ból stawów oraz przebarwienie, kruchość paznokci i zmęczenie (MacFarquhar i in., 2010a).

Tab. 1. Wybrane źródła selenu w diecie człowieka (na podstawie USDA Food Composition Databases)

Źródła selenu w żywności	
Suszone orzechy brazylijskie (nieblanszowane)	1917,0
Mielone ziarna gorczycy	208,10
Tuńczyk żółtopłetwy	108,20
Semolina	89,40
Surowa wątroba gęsia	68,10
Świeże żółtko jaja	56,00
Surowa makrela	44,10

W opublikowanych doniesieniach przyjęte stężenia selenu w surowicy wynoszą odpowiednio: 400-30000 $\mu\text{g/L}$ dla ostrej toksyczności, 500-1400 $\mu\text{g/L}$ dla toksyczności przewlekłej oraz <1400 $\mu\text{g/L}$ bez wykazanej toksyczności. Autorzy raportu wskazują, że wartość <1400 $\mu\text{g/L}$ można określić jako „wartość podwyższoną”, jednak nasilenie objawów zatrucia zależy od wielu innych parametrów klinicznych (Nuttall, 2006). Większość przypadków opisujących ostre zatrucie selenem obejmuje spożycie związków nieorganicznych takich jak: kwas selenowy czy selenian sodu. Toksyczny wpływ selenu w modelach zwierzęcych obserwowany jest głównie w wątrobie, śledzionie, nerkach, sercu i trzustce, przy czym efekt ten zależny jest od stężenia pierwiastka, jego formy oraz gatunku organizmu modelowego i płci. Elementarny selen jest stosunkowo nietoksyczny, ponieważ jego wartość LD₀ podawany doustnie szczurom wynosi 6700 mg/kg masy ciała (Cummins i Kimura, 1971). Doświadczenia przeprowadzone przez Jaffe i Mondragon (1975) wskazują na istnienie mechanizmów adaptujących zwierzęta do chronicznej ekspozycji na selen. Zaobserwowali oni, że szczury posiadają mniejszą zdolność do kumulacji tego pierwiastka

w przypadku gdy ich matki były wcześniej narażone na działanie selenu.

Odpowiednia podaż tego pierwiastka w diecie człowieka, czyli około 55-400 µg/dzień, jest niezbędna do prawidłowego funkcjonowania organizmu, głównie układu immunologicznego i sercowo-naczyniowego (MacFarquhar i in., 2010b; Schomburg, 2016). Nawet jednorazowe spożycie do 50 g orzechów brazylijskich może pozytywnie wpłynąć na profil lipidowy – obniżenie poziomu LDL-c przy jednoczesnym wzroście stężenia HDL-c w surowicy krwi (Colpo i in., 2013).

Selen jest również niezbędnym elementem dejodynaz jodotyroninowych, gdzie znajduje się w postaci selenocysteiny. Dejonidazy biorą udział w aktywacji i dezaktywacji hormonów tarczycy poprzez przekształcenie tyroksyny (T₄) do aktywnej formy hormonu – 3,5,3'-trójiodotyroniny (T₃). Mimo dużego nakładu energetycznego, jaki wymagany jest do syntezy selenoprotein, to proces dejodynacji (odłączenia jodu) nie zachodzi przy substytucji selenoproteiny innym aminokwasem. Dodatkowo, grupa selenolowa jest wystarczająco elektroujemna (w porównaniu na przykład do grupy tiolowej-SH) do odłączenia jodu z pierścienia aromatycznego tyroksyny (Kuiper i in., 2005; Larsen i Zavacki, 2012).

Istnieje duża trudność w ocenie toksyczności selenu, ponieważ różne formy tego pierwiastka mają różny potencjał toksyczny (Nuttall, 2006) (tab. 2). Selen pierwiastkowy i większość selenków wykazuje zazwyczaj niską toksyczność z powodu słabej biodostępności, natomiast seleniany (IV) i seleniany (VI) działają oksydacyjnie, podobnie jak wysoce toksyczny trójtlenek arsenu. W wysokich stężeniach toksyczne są również łatwo przyswajalne organiczne formy selenu, na przykład w selenometionina, selenocysteina i metylo-selenocysteina (Wilber, 1980).

Tab. 2. Wartości LD₀ różnych form selenu w podaniu doustnym na podstawie (Painter, 1941)

Forma selenu	Wartość LD ₅₀ (podanie doustne) [mg/kg]	Organizm modelowy
Tlenek selenu(IV)	48	Szczur
	68	
Selen pierwiastkowy	6700	Szczur
Selenowódór	100	Szczur
Dimetyloselenian	1600	Szczur
Trimetylo-Se-Cl	50	Szczur
Disiarczek selenu	48	Mysz

Zależnie od położenia geograficznego, klimatu, charakteru gleby, występowanie selenu jest bardzo zróżnicowane, dlatego niektóre lokalne populacje cechują się zwiększoną lub zbyt małą podażą tego niezbędnego pierwiastka (Jones i in., 2017). Z tego powodu poszukuje się związku między zwiększoną zapadalnością na niektóre choroby wśród konkretnej populacji a składnikami lokalnej diety. W przypadku selenu zaobserwowano, że jego niski poziom w diecie mieszkańców prowincji

Shaanxi w Chinach koreluje ze zwiększonym ryzykiem występowania chorób tarczycy (Wu i in., 2015), zaś w populacji duńskiej, niskie stężenie selenoproteiny P wiąże się ze zwiększonym ryzykiem występowania raka prostaty (Outzen i in., 2016). W badaniach Sun i in. (2016) zaobserwowano, że ogólna śmiertelność populacji chińskiej i śmiertelność z powodu chorób sercowo-naczyniowych jest odwrotnie proporcjonalna do ilości spożywanego selenu. Wyniki badań pokazują, że utrzymywanie dostatecznego poziomu selenu może odpowiadać za zredukowanie zapadalności na wiele chorób w tym cukrzycy typu 2 gdy stężenie Se utrzymywane jest powyżej 120 µg/l. Zapewnienie wyższego stężenia Se wiąże się również ze zwiększoną odpornością układu immunologicznego wobec infekcji wirusowych w tym HIV (Rayman, 2002, 2012). Należy jednak zaznaczyć, że praktyka przyjmowania suplementów selenu bez wiedzy o jego stężeniu w organizmie jest powszechna, jednak bardzo niebezpieczna. W raportach opublikowanych przez FDA wykazano, że produkty Total Body Formula dedykowane sportowcom zawierały 235 razy większą dawkę selenu niż jego dzienne zapotrzebowanie (47000 µg na dawkę). Szacuje się, że ponad 200 osób w USA zostało narażonych na toksyczną ilość Se w wyniku suplementacji źle zbilansowanego preparatu multiwitaminowego. Część z pacjentów wykazywała typowe objawy związane z selenozą, w tym zmęczenie, utratę włosów, ból stawów, mięśni, łamliwość paznokci, nudności, wysypkę, wymioty, gorączkę i biegunkę (Morris i Crane, 2013).

4. Wpływ selenu na układ immunologiczny

Przy wpływie selenu na układ immunologiczny, mówi się najczęściej w kontekście selenoprotein, które zaangażowane są w reakcje stresu oksydacyjnego, we wszystkich typach komórek (Hoffmann i Berry, 2008). Rodzina selenoprotein obejmuje peroksydazy glutationowe, katalizujące reakcje redukcji nadtlenu wodoru i nadtlenków organicznych, dejonidazy jodotreoninowe, biorące udział w metabolizmie hormonów tarczycy oraz reduktazy tioredoksyny, chroniące komórki przed stresem oksydacyjnym (Burk i in., 2003). W ludzkim proteomie znajduje się 25 selenoprotein, których połowa odpowiedzialna jest za ochronę komórek przed stresem oksydacyjnym (Gonzalez-Flores i in., 2013). Selen wpływa na efektorowe funkcje leukocytów, w tym przyleganie, migrację, fagocytozę i wydzielanie cytokin. Zaobserwowano, że limfocyty T pochodzące zarówno od myszy i ludzi, których dieta była bogata w Se charakteryzują się wyższą aktywnością peroksydazy glutationowej 1, peroksydazy glutationowej 4 i reduktazy tioredoksyny 1 (Broome i in., 2004; Hoffmann i in., 2010). Istotną właściwością selenu jest aktywność antyoksydacyjna. W układzie odpornościowym ROS są wytwarzane przez makrofagi i neutrofile w celu niszczenia fagocytowanych patogenów oraz pełnią ważne funkcje w sygnalizacji komórek odpornościowych, więc

Se może potencjalnie wpływać na przebieg szlaków zależnych od ROS (Hoffmann, 2007).

Stężenie ROS utrzymywane na odpowiednim poziomie pełni rolę protekcyjną w chorobach autoimmunologicznych (Hultqvist i in., 2009), wpływa na przekazywanie sygnału w szlakach immunologicznych (Billler-Takahashi i in., 2015) oraz moduluje efektorowe funkcje komórek odpornościowych w tym proliferację podczas zakażeń wirusowych (Lee i in., 2017). Podanie niskiej dawki 5 ng/ml selenu gryzoniom zakażonym *Staphylococcus aureus* powoduje widoczny spadek produkcji NO w makrofagach przy jednoczesnym wzroście poziomu nadtlenu wodoru H₂O₂, natomiast dawka 20 ng/ml Se znacząco hamuje wzrost bakterii. Badania te wskazują, że odpowiednia suplementacja selenem może wzmocnić odpowiedź immunologiczną skierowaną przeciw zakażeniom bakteryjnym (Aribi i in., 2015). Se działa jako modulator odpowiedzi zapalnych i odpornościowych, wspomagając kontrolę stężenia nadtlenu wodoru w miejscu stanu zapalnego oraz poprzez obniżanie stężenia leukotrienów i stymulowanie odporności komórkowej (Aribi i in., 2015). Ponadto selen odgrywa ważną rolę w regulacji ekspresji genów prozapalnych i cytokin – obniża ekspresję cyklooksygenazy 2 (COX-2), prostaglandyny E2 (PGE2), czynnika regulującego interferon (IFN) 3 (IRF3) i czynnika martwicy nowotworów (TNF α) (Youn i in., 2009).

Wiele zespołów badawczych prowadzi dyskusje na temat terapeutycznego efektu suplementacji selenem wśród pacjentów zakażonych wirusem HIV (Stone i in., 2010). Podobnie jak w przypadku innych reakcji układu immunologicznego, w zakażeniach wirusem HIV dużą rolę odgrywają selenoproteiny, głównie peroksydaza glutationowa. Zakażenie wirusem HIV indukuje stres oksydacyjny, co z kolei aktywuje systemy obrony antyoksydacyjnej, w tym systemy enzymatyczne angażujące selenoproteiny, głównie peroksydazę glutationową (GPX). To zjawisko może tłumaczyć niższy poziom selenu w osoczu u osób zakażonych wirusem HIV (Stephensen i in., 2007). Okazuje się, że zwiększona apoptoza komórek CD4, nie wynika z samej patogenezы zakażenia HIV, ale w dużej mierze jest skutkiem zaburzeń oksydacyjnych w organizmie chorego (Di Bella i in., 2010). Zaproponowano również, że inną możliwą przyczyną obniżenia poziomu selenu w osoczu osób z HIV jest wytwarzanie własnych selenoenzymów przez wirus (Di Bella i in., 2010).

5. Selen w terapii nowotworów

Selen jest śladowym mikroelementem, który przykuwa dużą uwagę ze względu na jego potencjalne zastosowanie w profilaktyce i leczeniu nowotworów. Dane epidemiologiczne wskazują na odwrotną korelację między spożyciem selenu a ryzykiem wystąpienia takich nowotworów jak rak prostaty (Brinkman i in., 2006; Cui i in., 2017), rak jajnika (Terry i in., 2017) rak trzustki (Fan i in., 2015), rak pęcherza moczowego (Amaral i in., 2010)

czy rak płuc (Zhuo i in., 2004). Jednak wśród pacjentów z gruczolakami jelita grubego nie zaobserwowano widocznych korzyści wynikających z suplementacji tym pierwiastkiem (Thompson i in., 2016). Co ciekawe, opisano że w tkankach nowotworowych piersi stwierdza się wyższy poziom selenu niż w otaczających zdrowych komórkach (Charalabopoulos i in., 2006), zaś poziom selenu jest niższy w tkance raka piersi niż fibroadenomie (Alatise i in., 2013). Mimo, że metaanaliza danych wskazuje na odwrotny związek między stężeniem selenu a ryzykiem raka piersi (Babaknejad i in., 2014), to badania prowadzone przez innych naukowców nie potwierdziły istnienia takiej zależności (Ekoue i in., 2017).

Pomimo przeprowadzonych wielu badań, terapeutyczny efekt selenu jest nadal dyskusyjny. Generalnie, mechanizmy śmierci komórek nowotworowych indukowane selenem zależą od formy (selen organiczny lub nieorganiczny) tego pierwiastka, stosowanej dawki, czasu ekspozycji oraz typu komórek nowotworowych. Selen często w literaturze naukowej określany jest jako „pierwiastek o dwóch obliczach”. Związane jest to z faktem zależności od stosowanego stężenia aktywności biologicznej selenu. Wykazano, że w małych dawkach działa on jak antyoksydant a w wyższych jak prooksydant. Mechanizm cytotoksyczności selenu przypisuje się głównie generowaniem ROS, jednak pośrednie metabolity reakcji redoks również mogą modulować funkcjonalność wielu cząsteczek sygnałowych, szczególnie enzymów i czynników transkrypcyjnych zawierających reszty cysteiny. Inne molekularne mechanizmy aktywności cytotoksycznej selenu przypisuje się między innymi indukcji stresu w siateczce śródplazmatycznej oraz indukcji apoptozy za pośrednictwem TRAIL (Wallenberg i in., 2014). W warunkach fizjologicznych niskie stężenia selenu chronią przed cyto- i genotoksycznością wywołaną stresem oksydacyjnym oraz stymulują naprawę DNA (De Rosa i in., 2012). W małych dawkach, selen działa jako antyoksydant zarówno w komórkach zdrowych, jak i rakowych. Komórki nowotworowe są więc chronione przed skutkami kumulacji uszkodzeń DNA, które gromadzą się w fazie inicjacji rozwoju guza (Misra i in., 2015). Z drugiej strony suplementacja selenem może wywierać korzystne działanie w ograniczeniu częstości występowania adduktów DNA i przerw chromosomalnych, zmniejsza więc ryzyko powstania mutacji i kancerogenezy.

Udowodniono, że selen wpływa na modulację wielu szlaków sygnałowych w tym szlaku PI3K/Akt (PI3K –kinaza 3-fosfatydyloinozytolu – *phosphoinositide 3-kinase*). Szlak ten jest kluczowym regulatorem przeżycia komórek narażonych na stres, a jego nadaktywność zaobserwowano w wielu typach nowotworów, na przykład w raku piersi czy niedrobnokomórkowym raku płuc (Paplomata i O’regan, 2014; Porta i in., 2014; Yip, 2015). Selen zmniejsza fosforylację Akt, głównie w miejscu Thr308 oraz redukuje aktywność PI3K o 30% w linii PC-3. Dowiedziono również, że selen powoduje uwalnianie

wapnia z ER, zwiększając w ten sposób stężenie wolnego wapnia w cytozolu (Xia i in., 2004). Uwolniony wapń aktywuje kalceneurynę, która obniża aktywność p-Akt w procesie defosforylacji (Park i in., 2008; Wu, 2006). Ponadto, działanie selenem na komórki raka okrężnicy HT-29 hamuje szlak mTOR na drodze Akt-zależnej i Akt-niezależnej (Lee i in., 2010). Selen jako silny modulator procesów redoks może także powodować globalną wymianę tiolowo-disiarczkową białek, prowadzącą do zmian w ich aktywności (Park i in., 2005).

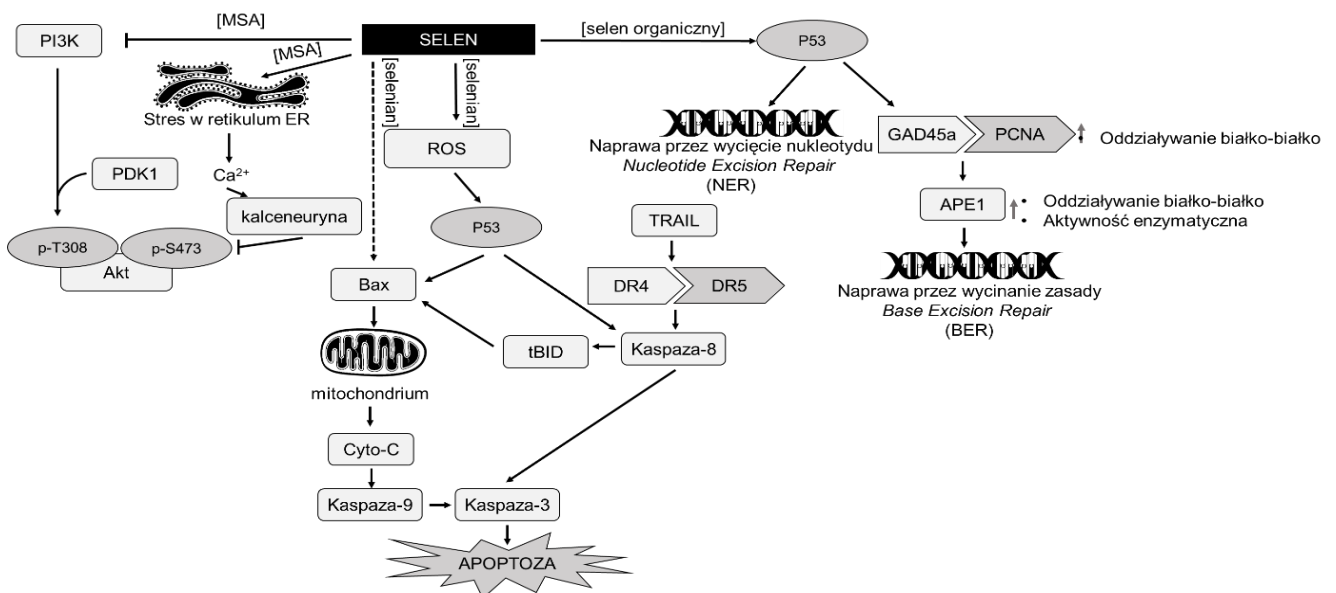
Ogólnie, Se wpływa na ekspresję wielu genów, istotnych w odpowiedziach zapalnych, reorganizacji cytoszkieletu – procesach związanych z ryzykiem zachorowania na nowotwory. Ekspresja ponad 60 genów, w tym selenoprotein W1 i K zagazowanych w przebudowę cytoszkieletu i sygnalizację zależną od czynnika transkrypcyjnego NFκB (czynnik jądrowy κB – *nuclear factor κB*) istotnie koreluje ze stężeniem Se. Wśród genów, których ekspresja wyraźnie zależy od poziomu tego pierwiastka wyróżnia się geny uczestniczące w odpowiedzi immunologicznej (HLA-A28, HLA-DRB1), geny kodujące czynniki wzrostu oraz cytokiny (BMP4, CCL19, CCL12, IL1B i IL8) (Méplan i in., 2016)

Selen może stanowić także potencjalny czynnik synergistyczny lub sensybilizujący. Nieorganiczne formy selenu uwrażliwiają komórki TRAIL-oporne raka prostaty na apoptozę na drodze szlaku mitochondrialnego p53/Bax (p53 – czynnik transkrypcyjny o własnościach supresora nowotworowego). Wywnioskowano, że indukują one generowanie nadletku wodoru, fosforylację p53 oraz translokację Bax do mitochondrium. Wyniki tych badań wskazują, że związki selenu mogą zwiększać skuteczność terapeutyczną TRAIL u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z p53 typu dzikiego (Hu i in., 2006) (rys. 1).

Za efekt proapoptotyczny selenu może odpowiadać też fakt wywoływania stresu oksydacyjnego (Nilsson i in., 2006). Badania wskazują, że specyficzność selenu wobec komórek nowotworowych wyjaśnia różnica w środowisku redoks. Okazuje się, że redukujące środowisko komórek nowotworowych sprzyja pobieraniu Se i jego akumulacji (Olm i in., 2009).

W odpowiedzi na organiczne związki selenu następuje modulacja interakcji białkowych między Gasd45 a białkami zaangażowanymi w naprawę typu BER jak również indukcja naprawy według mechanizmu NER, zależnego od p-53. Mechanizm aktywności nieorganicznych form selenu w tym selenianów i kwasu metyloselenowego obejmuje wywołanie stresu oksydacyjnego w obrębie siateczki śródplazmatycznej (ER) lub promowanie apoptozy za pośrednictwem szlaku mitochondrialnego. W komórkach nowotworowych selen uwrażliwia komórki na apoptozę indukowaną TRAIL (*tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand*) zwiększając skuteczność stosowanej terapii.

Organiczne formy selenu również wykazują potencjał antynowotworowy. Udowodniono, że selenometionina (SelMet) indukuje aktywność p53 bez wywoływania efektów genotoksycznych w tym apoptozy i zatrzymania cyklu komórkowego. SelMet promuje naprawę DNA poprzez wycinanie zasady (ang. *base excision repair*), zależną od p53 (Jung i in., 2013) (rys. 1). Szcieżka BER, główny szlak naprawy uszkodzeń generowanych przez ROS, pełni istotną rolę w zapobieganiu nowotworów i w procesach starzenia się. Chemoprewencyjny charakter SelMet opiera się na zapobieganiu mutagenie wywołanej różnymi metabolitami oksydacyjnymi, powodującymi szkodliwe zmiany zasad DNA w normalnych komórkach.



Rys. 1. Wybrane mechanizmy aktywności antynowotworowej związków selenu Na podst. (Hu i in., 2006; Jung i in., 2013; Wu, 2006)

W przypadku nowotworów piersi, gruczołu krokowego, raka jelita grubego, włókniakomięśniaka, czerniaka, raka wątroby, płuc, raka płaskonabłkowego, glejaka, istnieją kliniczne dowody na istnienie korelacji między selenoproteinami, w tym reduktazą tioredoksyny-1 a przerzutami do węzłów chłonnych. Badania *in vitro* wskazują, że selenoproteiny hamują mobilność komórkową, migrację i działają antyangiogennie (Chen i in., 2013). Molekularne mechanizmy działania selenoprotein na rozwój przerzutów nie są do końca wyjaśnione. Do tej pory wiadomo, że tylko niektóre związki selenu wykazują działanie antymetastatyczne, dlatego konieczne jest przeprowadzenie szczegółowej analizy struktury molekularnej i aktywności biologicznej poszczególnych związków selenu (Chen i in., 2013). Zaobserwowano, że różne formy chemiczne selenu mogą również działać na poziomie epigenetycznym, regulując ekspresję DNMT1 i H3K9me3 (de Miranda i in., 2014).

Inną, korzystną cechą tego pierwiastka jest jego potencjał radioochronny. Wśród pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy, selen widocznie zmniejszył uszkodzenia gruczołów ślinowych spowodowane promieniowaniem izotopu jodu-131 (Son i in., 2017). Zaobserwowano również, że suplementacja doustna selenem w dawce 200-500 µg poprawia ogólny stan pacjentów z rakiem głowy, szyi, szyjki macicy i macicy redukując lub eliminując skutki uboczne radioterapii nie wywołując przy tym efektów toksycznych (Puspitasari i in., 2014). Dodatkowo, Muecke i in. (2010) twierdzą, że pacjenci z wyższym poziomem selenu we krwi mają lepszą tolerancję na promieniowanie, dlatego obiecujące wydaje się stosowanie związków selenu w celach radioochronnych.

Przy omawianiu roli selenu w terapiach przeciwnowotworowych nie należy pomijać zasług polskich naukowców, w szczególności Piotra Suchockiego – wynalazcy Selolu – preparatu o silnych właściwościach przeciwrakowych. Związek ten powstał ze zmodyfikowanego oleju słonecznikowego zawierającego selen na IV stopniu utlenienia. Charakteryzuje się on wysoką aktywnością prooksydacyjną, czyli zdolnością do intensywnego generowania reaktywnych form tlenu. Co ważne, Selol jest mniej toksyczny niż na przykład selenian(IV) sodu, co pozwala na przyjmowanie go w większych dawkach (Suchocki i in., 2007).

6. Przeciwdrobnoustrojowe właściwości selenu

Bakterie posiadające zdolność do tworzenia biofilmów są dużo bardziej odporne na tradycyjne środki przeciwdrobnoustrojowe. Przypuszcza się, że nanocząstki selenu mogą być obiecującą metodą zapobiegającą powstawaniu biofilmu tworzonego przez patogeny pokarmowe – *Bacillus cereus*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* (Khiralla i El-Deeb, 2015). Tworzenie biofilmu przez szczepy *Staphylococcus aureus* stanowi duże zagrożenie szczególnie na biomateriałach medycznych w tym

protezach, soczewkach, protezowych zastawkach serca, cewnikach, gdzie bakterie te dostają się z powłok skórnych i błon śluzowych pacjentów, co w konsekwencji obserwuje się jako silne stany zapalne. Szczepy tej bakterii wykazują udokumentowaną oporność na antybiotyki. Tran i Webster (2011) oraz Tran i in. (2012) wykazali, że selen w formie nanocząstek ma zdolność do hamowania wzrostu i tworzenia się biofilmu *S. aureus*, a zastosowanie powłoki z organicznych form selenu na cewnikach zapobiega rozwojowi biofilmu *S. aureus*, przy tym nie wykazuje toksyczności na komórki ludzkie. W makrofagach zainfekowanych przez *S. aureus* selen działa przeciwwzpalnie, moduluje szlaki reakcji zapalnej poprzez hamowanie czynnika jądrowego NF-κB i kinazy białkowej aktywowanej mitogenami (MAPK – *mitogen-activated protein kinases*) oraz znacząco obniża ekspresję TNF-α, interleukiny-1beta (IL-1β), interleukiny-6 (IL-6) (Bi i in., 2016). Biogeniczne nanocząstki selenu wydają się bezpiecznymi kandydatami w zastosowaniach medycznych, nawet w połączeniu z tradycyjnymi antybiotykami. Hamują one powstawanie biofilmu oraz prowadzą do rozkładu dojrzałego glikozyłu szczególnie *P. aeruginosa*, nie wywołując przy tym żadnych negatywnych skutków na ludzkie fibroblasty (Cremonini i in., 2016). Dotychczasowe badania potwierdzają antibakteryjny efekt różnych form selenu, głównie nanocząstek pochodzenia naturalnego na wiele chorobotwórczych szczepów bakterii, pozostając nietoksycznymi w stosunku do zdrowych komórek ssaków. Mechanizm działania nanocząstek selenu nie jest wyjaśniony, ale przypuszcza się, że wpływają one na zmniejszenie stężenia glutationu (GSH) – przeciwutleniacza niezbędnego do neutralizowania ROS u bakterii (Michelle i in., 2016).

7. Podsumowanie

Z przytoczonych danych wynika, że obecne doniesienia naukowe są niewystarczające do jednoznacznej oceny roli selenu w terapiach antynowotworowych. Wynika to z występowania wielu form chemicznych tego metaloidu, z których każda charakteryzuje się odmiennymi właściwościami biologicznymi. Zaobserwowano również różnice w efektach suplementacji między kobietami i mężczyznami. Do tej pory nie ma przekonujących dowodów na skuteczność suplementacji selenem w prewencji raka, a zgromadzone dane literaturowe są niespójne i wymagają dalszej analizy. Dodatkowo, sugeruje się, że suplementy selenu mogą wykazywać wiele skutków ubocznych, w tym toksyczność dermatologiczną i endokrynologiczną (Dennert i in., 2012; Whanger, 2004). Istnieją również badania wskazujące na kancerogenną i genotoksyczną aktywności tego pierwiastka (Vinceti i in., 2013). Potencjalne właściwości przeciwnowotworowe selenu przyjmowanego w dużych dawkach wynikają prawdopodobnie z jego właściwości prooksydacyjnych (Fernandes i Gandin, 2015).

Przyszłe kierunki badań powinny skupić się nad rolą i bezpieczeństwem stosowania selenu jak również nad jego biodostępnością w postaci różnych form chemicznych. W 2003 roku FDA zaklasyfikowało selen jako mikroelement, który może zmniejszać ryzyko zachorowalności na niektóre typy nowotworów (US Food and Drug Administration, 2003). Mimo to, wydane oświadczenia podkreślają konieczność dalszych badań w celu potwierdzenia związku między ryzykiem zachorowania na raka a suplementacją selenem, gdyż dotychczasowe dowody są niewystarczające. Dlatego też większość wydanych oświadczeń z wytycznymi żywieniowymi podkreśla, że „potrzeby żywieniowe powinny być zaspokajane przede wszystkim z żywności”. Dotyczy to w szczególności takich pierwiastków jak selen, które pomimo swojej kluczowej roli w biochemii komórek posiadają szereg właściwości toksycznych dla organizmu człowieka.

Literatura

- Alatise O.I., Babalola O.O., Omoniyi-Esan G.O., Lawal O.O., Adesunkanmi A.R., Agbakwuru E.A. (2013). Selenium levels in neoplastic breast lesions. *Nigerian Postgraduate Medical Journal*, Vol. 20, No. 2, 91-97.
- Amaral A.F.S., Cantor K.P., Silverman D.T., Malats N. (2010). Selenium and Bladder Cancer Risk: a Meta-analysis. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, Vol. 19, No. 9, 2407-2415.
- Aribi M., Meziane W., Habi S., Boulatika Y., Marchandin H., Aymeric J.L. (2015). Macrophage bactericidal activities against *Staphylococcus aureus* are enhanced in vivo by selenium supplementation in a dose-dependent manner. edited by Lenz, *L.L.PLoS ONE*, Vol. 10, No. 9, e0135515.
- Babaknejad N., Sayehmiri F., Sayehmiri K., Rahimifar P., Bahrami S., Delpesheh A., Hemati F., et al. (2014). The relationship between selenium levels and breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Biological Trace Element Research*, Vol. 159, No. 1-3, 1-7.
- Di Bella S., Grilli E., Cataldo M.A., Petrosillo N. (2010). Selenium deficiency and HIV infection. *Infectious Disease Reports*, PAGEPress, Vol. 2, No. 2, 56-63.
- Benstoem C., Goetzenich A., Kraemer S., Borosch S., Manzanara W., Hardy G., Stoppe C. (2015). Selenium and its supplementation in cardiovascular disease – what do we know? *Nutrients, Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI)*, Vol. 7 No. 5, 3094-3118.
- Berr C., Arnaud J., Akbaraly T.N. (2012). Selenium and cognitive impairment: A brief-review based on results from the EVA study. *BioFactors*, Vol. 38, No. 2, 139-144.
- Bi C.L., Wang H., Wang Y.J., Sun J., Dong J.S., Meng X., Li J.J. (2016). Selenium inhibits *Staphylococcus aureus*-induced inflammation by suppressing the activation of the NF- κ B and MAPK signalling pathways in RAW264.7 macrophages. *European Journal of Pharmacology*, Vol. 780, 159-165.
- Biller-Takahashi J.D., Takahashi L.S., Mingatto F.E., Urbinati E.C. (2015). The immune system is limited by oxidative stress: Dietary selenium promotes optimal antioxidative status and greatest immune defense in pacu *Piaractus mesopotamicus*. *Fish and Shellfish Immunology*, Vol. 47, No. 1, 360-367.
- Brinkman M., Reulen R.C., Kellen E., Buntinx F., Zeegers M.P. (2006). Are men with low selenium levels at increased risk of prostate cancer? *European Journal of Cancer*, Vol. 42, No. 15, 2463-2471.
- Broome C.S., McArdle F., Kyle J.A.M., Andrews F., Lowe N.M., Hart C.A., Arthur J.R., et al. (2004). An increase in selenium intake improves immune function and poliovirus handling in adults with marginal selenium status. *American Journal of Clinical Nutrition*, Vol. 80, No. 1, 154-162.
- Burk R.F., Hill K.E., Motley A.K. (2003). Selenoprotein metabolism and function: evidence for more than one function for selenoprotein P. *The Journal of Nutrition*, Vol. 133, No. 5, Suppl 1, 1517S-20S.
- Charalabopoulos K., Kotsalos A., Batistatou A., Charalabopoulos A., Vezyraki P., Peschos D., Kalfakakou V., et al. (2006). Selenium in serum and neoplastic tissue in breast cancer: Correlation with CEA. *British Journal of Cancer*, Vol. 95, No. 6, 674-676.
- Chen Y.-C., Prabhu K., Mastro A. (2013). Is Selenium a Potential Treatment for Cancer Metastasis? *Nutrients, Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI)*, Vol. 5, No. 4, 1149-1168.
- Colpo E., Vilanova C.D.D.A., Brenner Reetz L.G., Medeiros Frescura Duarte M.M., Farias I.L.G., Irineu Muller E., Muller A.L.H., et al. (2013). A single consumption of high amounts of the Brazil nuts improves lipid profile of healthy volunteers. *Journal of Nutrition and Metabolism*, Hindawi, Vol. 2013.
- Cremonini E., Zonaro E., Donini M., Lampis S., Boaretti M., Dusi S., Melotti P., et al. (2016). Biogenic selenium nanoparticles: characterization, antimicrobial activity and effects on human dendritic cells and fibroblasts. *Microbial Biotechnology*, Vol. 9, No. 6, 758-771.
- Cui Z., Liu D., Liu C., Liu G. (2017). Serum selenium levels and prostate cancer risk: A MOOSE-compliant meta-analysis. *Medicine*, Wolters Kluwer Health, Vol. 96, No. 5, e5944.
- Cummins L.M., Kimura E.T. (1971). Safety evaluation of selenium sulfide antidandruff shampoos. *Toxicology and Applied Pharmacology*, Vol. 20, No. 1, 89-96.
- Dennert G., Zwahlen M., Brinkman M., Vinceti M., Zeegers M.P.A., Horneber M. (2012). Selenium for preventing cancer. in Dennert G. (Ed.), *Sao Paulo Medical Journal*, Vol. 130, John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK, 67.
- Duncan A., Talwar D., McMillan D.C., Stefanowicz F., O'Reilly D.S.J. (2012). Quantitative data on the magnitude of the systemic inflammatory response and its effect on micronutrient status based on plasma measurements. *American Journal of Clinical Nutrition*, Vol. 95, No. 1, 64-71.
- Ekoue D.N., Zaichick S., Valyi-Nagy K., Picklo M., Lacher C., Hoskins K., Warso M.A., et al. (2017). Selenium levels in human breast carcinoma tissue are associated with a common polymorphism in the gene for SELENOP (Selenoprotein P). *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, Vol. 39, 227-233.
- Fan H., Kou J., Han D., Li P., Zhang D., Wu Q., He Q. (2015). Association between Vitamin C intake and the risk of pancreatic cancer: A meta-analysis of observational studies. *Scientific Reports*, Portland Press Ltd, Vol. 5, No. 5, 13973.
- Fernandes A.P., Gandin V. (2015). Selenium compounds as therapeutic agents in cancer. *Biochimica et Biophysica Acta - General Subjects*, Vol. 1850, No. 8, 1642-1660.
- Gonzalez-Flores J.N., Shetty S.P., Dubey A., Copeland P.R. (2013). The molecular biology of selenocysteine. *Biomolecular Concepts*, NIH Public Access, Vol. 4, No. 4, 349-365.

- Hoffmann F.W., Hashimoto A.C., Shafer L.A., Dow S., Berry M.J., Hoffmann P.R. (2010). Dietary Selenium Modulates Activation and Differentiation of CD4+ T Cells in Mice through a Mechanism Involving Cellular Free Thiols. *Journal of Nutrition*, Vol. 140, No. 6, 1155-1161.
- Hoffmann P.R. (2007). Mechanisms by which selenium influences immune responses. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*, Birkhäuser-Verlag, Vol. 55, No. 5, 289-297.
- Hoffmann P.R., Berry M.J. (2008). The influence of selenium on immune responses. *Molecular Nutrition and Food Research*, NIH Public Access, Vol. 52, No. 11, 1273-1280.
- Hu H., Jiang C., Schuster T., Li G.-X., Daniel P.T., Lü J. (2006). Inorganic selenium sensitizes prostate cancer cells to TRAIL-induced apoptosis through superoxide/p53/Bax-mediated activation of mitochondrial pathway. *Molecular Cancer Therapeutics*, Vol. 5, No. 7, 1873-1882.
- Hultqvist M., Olsson L.M., Gelderman K.A., Holmdahl R. (2009). The protective role of ROS in autoimmune disease. *Trends in Immunology*, Elsevier, Vol. 30, No. 5, 201-208.
- Jaffe W.G., Mondragon C. (1975). Effects of ingestion of organic selenium in adapted and non-adapted rats. *The British Journal of Nutrition*, Vol. 33, No. 3, 387-397.
- Jones G.D., Droz B., Greve P., Gottschalk P., Poffet D., McGrath S.P., Seneviratne S.I., et al. (2017). Selenium deficiency risk predicted to increase under future climate change. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, National Academy of Sciences, Vol. 114, No. 11, 2848-2853.
- Jung H.J., Kim H.L., Kim Y.J., Weon J. II, Seo Y.R. (2013). A novel chemopreventive mechanism of selenomethionine: Enhancement of APE1 enzyme activity via a Gadd45a, PCNA and APE1 protein complex that regulates p53-mediated base excision repair. *Oncology Reports*, Vol. 30, No. 4, 1581-1586.
- Khiralla G.M., El-Deeb B.A. (2015). Antimicrobial and antibiofilm effects of selenium nanoparticles on some foodborne pathogens. *LWT - Food Science and Technology*, Vol. 63, No. 2, 1001-1007.
- Kikkert J., Berkelaar E. (2013). Plant uptake and translocation of inorganic and organic forms of selenium. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, Vol. 65, No. 3, 458-465.
- Kryscio R.J., Abner E.L., Caban-Holt A., Lovell M., Goodman P., Darke A.K., Yee M., et al. (2017). Association of antioxidant supplement use and dementia in the prevention of Alzheimer's disease by Vitamin E and selenium trial (PREADViSE). *JAMA Neurology*, Vol. 74, No. 5, 567-573.
- Kuiper G.G.J.M., Kester M.H.A., Peeters R.P., Visser, T.J. (2005). Biochemical Mechanisms of Thyroid Hormone Deiodination. *Thyroid*, Vol. 15, No. 8, 787-798.
- Larsen P.R., Zavacki A.M. (2012). The role of the iodothyronine deiodinases in the physiology and pathophysiology of thyroid hormone action. *European Thyroid Journal*, Karger Publishers, Vol. 1, No. 4, 232-242.
- Lee S.-H., Almutairi S., Ali A.K. (2017). Reactive oxygen species modulate immune cell effector function. *The Journal of Immunology*, Vol. 198, No. 1 Supplement.
- Lee Y.K., Park S.Y., Kim Y.M., Kim D.C., Lee W.S., Surh Y.J., Park O.J. (2010). Suppression of mTOR via Akt-dependent and -independent mechanisms in selenium-treated colon cancer cells: Involvement of AMPK α 1. *Carcinogenesis*, Vol. 31, No. 6, 1092-1099.
- Lemire M., Philibert A., Fillion M., Passos C.J.S., Guimarães J.R.D., Barbosa F., Mergler D. (2012). No evidence of selenosis from a selenium-rich diet in the Brazilian Amazon. *Environment International*, Vol. 40, No. 1, 128-136.
- MacFarquhar J.K., Broussard D.L., Melstrom P., Hutchinson R., Wolkin A., Martin C., Burk R.F., i in. (2010a). Acute selenium toxicity associated with a dietary supplement. *Archives of Internal Medicine*, Vol. 170, No. 3, 256-261.
- MacFarquhar J.K., Broussard D.L., Melstrom P., Hutchinson R., Wolkin A., Martin C., Burk R.F., i in. (2010b). Acute selenium toxicity associated with a dietary supplement. *Archives of Internal Medicine*, NIH Public Access, Vol. 170, No. 3, 256-61.
- Medicine I. (2000). Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids: A Report of the Panel on Dietary Antioxidants and Related Compounds, Subcommittees on Upper Reference Levels of Nutrients and Interpretation and Uses of Dietary Reference Inta. *National Academy Press*.
- Mehdi Y., Hornick J.L., Istasse L., Dufrasne I. (2013). Selenium in the environment, metabolism and involvement in body functions. *Molecules*, Vol. 18, No. 3, 3292-3311.
- Méplan C., Johnson I.T., Polley A.C.J., Cockell S., Bradburn D.M., Commane D.M., Arasaradnam R.P., i in. (2016)/ Transcriptomics and proteomics show that selenium affects inflammation, cytoskeleton, and cancer pathways in human rectal biopsies. *FASEB Journal*, Vol. 30, No. 8, 2812-2825.
- Michelle S., Steve W., Thomas W. (2016). Efficacy and mechanism of selenium nanoparticles as antibacterial agents. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, Vol. 4.
- de Miranda J.X., Andrade F. de O., Conti A. de, Dagli M.L.Z., Moreno F.S., Ong T.P. (2014). Effects of selenium compounds on proliferation and epigenetic marks of breast cancer cells. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, Vol. 28, No. 4, 486-491.
- Misra S., Boylan M., Selvam A., Spallholz J.E., Björnstedt M. (2015). Redox-active selenium compounds – from toxicity and cell death to cancer treatment. *Nutrients*, Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI), Vol. 7, No. 5, 3536-3556.
- Morris J.S., Crane S.B. (2013). Selenium toxicity from a misformulated dietary supplement, adverse health effects, and the temporal response in the nail biologic monitor. *Nutrients*, Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI), Vol. 5, No. 4, 1024-1057.
- Muecke R., Schomburg L., Glatzel M., Berndt-Skorka R., Baaske D., Reichl B., Buentzel J., et al. (2010). Multicenter, phase 3 trial comparing selenium supplementation with observation in gynecologic radiation oncology. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, Vol. 78, No. 3, 828-835.
- Nilsson, G., Sun, X., Nyström, C., Rundlöf, A.K., Potamitou Fernandes, A., Björnstedt, M. and Dobra, K. (2006), "Selenite induces apoptosis in sarcomatoid malignant mesothelioma cells through oxidative stress", *Free Radical Biology and Medicine*, Vol. 41 No. 6, 874–885.
- Nuttall K.L. (2006). Evaluating selenium poisoning. *Annals of Clinical and Laboratory Science*, Vol. 36, No. 4, 409-420.
- de Oliveira Iglesias S., Leite H., Paes Â., de Oliveira S., Sarni R. (2014). Low plasma selenium concentrations in critically ill children: the interaction effect between inflammation and selenium deficiency. *Critical Care*, BioMed Central, Vol. 18, No. 3, R101.
- Olm E., Fernandes A.P., Hebert C., Rundlöf A.-K., Larsen E.H., Danielsson O., Björnstedt M. (2009). Extracellular thiol-assisted selenium uptake dependent on the xc- cystine transporter explains the cancer-specific cytotoxicity

- of selenite. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, Vol. 106, No. 27, 11400-11405.
- Outzen M., Tjønneland A., Larsen E.H., Friis S., Larsen S.B., Christensen J., Overvad K., et al. (2016). Selenium status and risk of prostate cancer in a Danish population. *British Journal of Nutrition*, Vol. 115, No. 9, 1669-1677.
- Painter E.P. (1941). The Chemistry and Toxicity of Selenium Compounds, with Special Reference to the Selenium Problem. *Chemical Reviews*, American Chemical Society, Vol. 28, No. 2, 179-213.
- Paplomata E., O'regan R. (2014). The PI3K/AKT/mTOR pathway in breast cancer: Targets, trials and biomarkers. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, SAGE Publications, Vol. 6, No. 4, 154-166.
- Park C.H., Kim Y.S., Kim Y.H., Choi M.Y., Yoo J.M., Kang S.S., Choi W.S., et al. (2008). Calcineurin mediates AKT dephosphorylation in the ischemic rat retina. *Brain Research*, Vol. 1234, 148-157.
- Park E.M., Choi K.S., Park S.Y., Kong E.S., Zu K., Wu Y., Zhang H., et al. (2005). A display thiol-proteomics approach to characterize global redox modification of proteins by selenium: Implications for the anticancer action of selenium. *Cancer Genomics and Proteomics*, Vol. 2, No. 1, 25-35.
- Porta C., Paglino C., Mosca A. (2014). Targeting PI3K/Akt/mTOR Signaling in Cancer. *Frontiers in Oncology*, Frontiers Media SA, Vol. 4, 64.
- Puspitasari I.M., Abdulah R., Yamazaki C., Kameo S., Nakano T., Koyama H. (2014). Updates on clinical studies of selenium supplementation in radiotherapy. *Radiation Oncology*, BioMed Central, Vol. 9, No. 1, 125.
- Rayman M.P. (2002). The argument for increasing selenium intake. *Proceedings of the Nutrition Society*, Vol. 61, No. 2, 203-215.
- Rayman M.P. (2012). Selenium and human health. *The Lancet*, Vol. 379, No. 9822, 1256-1268.
- Renko K., Hofmann P.J., Stoedter M., Hollenbach B., Behrends T., Köhrle J., Schweizer U., et al. (2009). Down-regulation of the hepatic selenoprotein biosynthesis machinery impairs selenium metabolism during the acute phase response in mice. *The FASEB Journal*, Vol. 23, No. 6, 1758-1765.
- De Rosa V., Erkekoğlu P., Forestier A., Favier A., Hincal F., Diamond A.M., Douki T., et al. (2012). Low doses of selenium specifically stimulate the repair of oxidative DNA damage in LNCaP prostate cancer cells. *Free Radical Research*, Vol. 46, No. 2, 105-115.
- Sakr Y., Reinhart K., Bloos F., Marx G., Russwurm S., Bauer M., Brunkhorst F. (2007). Time course and relationship between plasma selenium concentrations, systemic inflammatory response, sepsis, and multiorgan failure. *British Journal of Anaesthesia*, Vol. 98, No. 6, 775-784.
- Salimian J., Arefpour M.A., Riazipour M., Poursasan N. (2014). Immunomodulatory effects of selenium and vitamin E on alterations in T lymphocyte subsets induced by T-2 toxin. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*, Vol. 36, No. 4, 275-281.
- Schomburg L. (2016). Dietary Selenium and Human Health. *Nutrients*, Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI), Vol. 9, No. 1, 22.
- Scientific Opinion on Dietary Reference Values for selenium (2014). *EFSA Journal*, Vol. 12 No. 10, 3846.
- Senthilkumaran S., Balamurugan N., Vohra R., Thirumalaikolundusubramanian P. (2012). Paradise Nut Paradox: Alopecia Due to Selenosis from a Nutritional Therapy. *International Journal of Trichology*, Wolters Kluwer - Medknow Publications, Vol. 4, No. 4, 283.
- Sharma V.K., McDonald T.J., Sohn M., Anquandah G.A.K., Pettine M., Zboril R. (2014). Biogeochemistry of selenium. A review. *Environmental Chemistry Letters*, Springer International Publishing, Vol. 13, No. 1, 49-58.
- Solovyev N.D. (2015). Importance of selenium and selenoprotein for brain function: From antioxidant protection to neuronal signalling. *Journal of Inorganic Biochemistry*, Vol. 153, 1-12.
- Son H., Lee S.M., Yoon R.G., Lee H., Lee I., Kim S., Chung W.Y., et al. (2017). Effect of selenium supplementation for protection of salivary glands from iodine-131 radiation damage in patients with differentiated thyroid cancer. *Hellenic Journal of Nuclear Medicine*, Vol. 20, No. 1, 62-70.
- Stefanowicz F.A., Talwar D., O'Reilly D.S.J., Dickinson N., Atkinson J., Hursthouse A.S., Rankin J., et al. (2013). Erythrocyte selenium concentration as a marker of selenium status. *Clinical Nutrition*, Vol. 32, No. 5, 837-842.
- Stephensen C.B., Marquis G.S., Douglas S.D., Kruzich L.A., Wilson C.M. (2007). Glutathione, glutathione peroxidase, and selenium status in HIV-positive and HIV-negative adolescents and young adults. *American Journal Clinical Nutrition*, Vol. 85, No. 1, 173-181.
- Stone C.A., Kawai K., Kupka R., Fawzi W.W. (2010). Role of selenium in HIV infection. *Nutrition Reviews*, Vol. 68, No. 11, 671-681.
- Suchocki P., Misiewicz I., Skupinska K., Waclawek K., Fijalek Z., Kasprzycka-Guttman T. (2007). The activity of Selol in multidrug-resistant and sensitive human leukemia cells. *Oncology Reports*, Vol. 18, No. 4, 893-899.
- Sun J.-W., Shu X.-O., Li H.-L., Zhang W., Gao J., Zhao L.-G., Zheng W., et al. (2016). Dietary selenium intake and mortality in two population-based cohort studies of 133 957 Chinese men and women. *Public Health Nutrition*, Vol. 19, No. 16, 2991-2998.
- Terry P.D., Qin B., Camacho F., Moorman P.G., Alberg A.J., Barnholtz-Sloan J.S., Bondy M., et al. (2017). Supplemental Selenium May Decrease Ovarian Cancer Risk in African-American Women. *The Journal of Nutrition*, Vol. 147, No. 4, 621-627.
- Thompson P.A., Ashbeck E.L., Roe D.J., Fales L., Buckmeier J., Wang F., Bhattacharyya A., et al. (2016). Selenium supplementation for prevention of colorectal adenomas and risk of associated type 2 diabetes. *Journal of the National Cancer Institute*, Vol. 108, No. 12, 152.
- Thomson C.D. (2004). Assessment of requirements for selenium and adequacy of selenium status: A review. *European Journal of Clinical Nutrition*, Nature Publishing Group, Vol. 58, No. 3, 391-402.
- Tinggi U. (2008). Selenium: Its role as antioxidant in human health. *Environmental Health and Preventive Medicine*, Springer, Vol. 13, No. 2, 102-108.
- Tran P.A., Webster T.J. (2011). Selenium nanoparticles inhibit *Staphylococcus aureus* growth. *International Journal of Nanomedicine*, Dove Press, Vol. 6, 1553-1558.
- Tran P.L., Lowry N., Campbell T., Reid T.W., Webster D.R., Tobin E., Aslani A., et al. (2012). An organoselenium compound inhibits *Staphylococcus aureus* biofilms on hemodialysis catheters in vivo. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, American Society for Microbiology, Vol. 56, No. 2, 972-978.
- US Food and Drug Administration (2003). Labeling Nutrition - Qualified Health Claim: Final Decision Letter on Selenium and Certain Cancers (Docket No. 02P-0457). *Center for Food Safety and Applied Nutrition*.
- Vinceti M., Crespi C.M., Malagoli C., Del Giovane C., Krogh V. (2013). Friend or foe? The current epidemiologic

- evidence on selenium and human cancer risk. *Journal of Environmental Science and Health - Part C Environmental Carcinogenesis and Ecotoxicology Reviews*, Taylor & Francis, Vol. 31, No. 4, 305-341.
- Wallenberg M., Misra S., Björnstedt M. (2014). Selenium cytotoxicity in cancer. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*, Vol. 114, No. 5, 377-386.
- Whanger P.D. (2004). Selenium and its relationship to cancer: an update. *British Journal of Nutrition*, Vol. 91, No. 1, 11.
- White P.J. (2016). Selenium accumulation by plants. *Annals of Botany*, Vol. 117, No. 2, 217-235.
- Wilber C.G. (1980). Toxicology of selenium: A review. *Clinical Toxicology*, Taylor & Francis, Vol. 17, No. 2, 171-230.
- Wu Q., Rayman M.P., Lv H., Schomburg L., Cui B., Gao C., Chen P., et al. (2015). Low Population Selenium Status Is Associated With Increased Prevalence of Thyroid Disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Vol. 100, No. 11, 4037-4047.
- Wu Y. (2006). Delineating the mechanism by which selenium deactivates Akt in prostate cancer cells. *Molecular Cancer Therapeutics*, Vol. 5, No. 2, 246-252.
- Xia R., Ganther H.E., Egge A., Abramson J.J. (2004). Selenium compounds modulate the calcium release channel/ryanodine receptor of rabbit skeletal muscle by oxidizing functional thiols. *Biochemical Pharmacology*, Vol. 67, No. 11, 2071-2079.
- Yip P.Y. (2015). Phosphatidylinositol 3-kinase-AKT-mammalian target of rapamycin (PI3K-Akt-mTOR) signaling pathway in non-small cell lung cancer. *Translational Lung Cancer Research*, AME Publications, Vol. 4, No. 2, 165-176.
- Youn H.S., Ahn S.I., Lee B.Y. (2009). Guggulsterone suppresses the activation of transcription factor IRF3 induced by TLR3 or TLR4 agonists. *International Immunopharmacology*, Vol. 9, No. 1, 108-112.
- Zhuo H., Smith A.H., Steinmaus C. (2004). Selenium and lung cancer: A quantitative analysis of heterogeneity in the current epidemiological literature. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, Vol. 13, No. 5, 771-778.

TWO FACES OF SELENIUM SELECTED ASPECTS OF SELENIUM BIOLOGICAL ACTIVITY

Abstract: Studies of recent years indicate the very valuable properties of selenium in medical field. The interest in selenium has increased since we learned the methods of its determination in biological samples and its role in living organisms. Selenium, depending on the concentration, has antioxidant and prooxidative properties. In addition, in animal studies and human and animal cell lines, it exhibits anti-cancer properties. In the era of increased incidence of human and animal cancer, selenium is very popular among scientists around the world due to its high biological activity. Current research results highlight the various effects of selenium molecular activity. One of the main mechanisms of action of this element is active participation in the protection of cells against the effects of oxidative stress. The review presents the general properties of selenium, its biological activity and the current state of knowledge about its potential anticancer activity. Also, known molecular mechanisms of selenium activity in a living cell are mentioned.

Praca została zrealizowana w ramach pracy S/WBiŚ/3/2015 i sfinansowana ze środków na naukę MNiSW.