

SELENIUM – MEANING IN THE PREVENTION AND THERAPY OF CANCER DISEASES

(Org. Selen – znaczenie w profilaktyce i
terapii schorzeń nowotworowych)

MOLENDAnita¹, MUSZYŃSKA Bożena²

- ¹ Center of Oncology – Marii Skłodowskiej-Curie Memorial Institute, Branch in Kraków, 31-115 Kraków, ul. Garncarska 11
- ² Department of Pharmaceutical Botany, Faculty of Pharmacy, Jagiellonian University, Medical College, Medyczna 9, 30-688 Kraków, Poland

Abstract

Selenium is a trace element supplied to the human body with food of plant and animal origin. It is a component of many enzymes with antioxidant activity, such as: glutathione peroxidase, seleniumprotein P, thioredoxin reductase and phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase. Being a component of enzymes, it protects cells against deformation and genetic damage thanks to the properties that inhibit the processes of lipid peroxidation, nucleic acids (DNA, RNA).

The human body contains about 10-15 mg of selenium, 60% of which is found in erythrocytes, and 40% in blood. The problem of Poland and neighboring countries is the lack of this element in the soil, and therefore in the organisms of herbivorous farm animals. The lack of selenium in the meat of these animals causes significant deficiencies in the human body. In addition, due to the lack of this element in the soil, vegetables and preparations obtained from it do not constitute a suitable dietary source and intensify the problem of deficiency of this element in Europeans.

Many studies indicate that both organic and inorganic selenium compounds reduce the progression of cancer by reducing the migration of cancer cells, inhibiting angiogenesis, and consequently reduce metastases.

Keywords

anticancer activity, selenium compounds, Selol,

Corresponding author

Bożena Muszyńska; e-mail: muchon@poczta.fm

Wstęp

Selen to pierwiastek śladowy dostarczany do organizmu człowieka z żywnością pochodzenia roślinnego i zwierzęcego. Jest on składnikiem wielu enzymów o działaniu antyoksydacyjnym takich jak np.: peroksydazy glutationowej, selenoproteiny P, reduktazy tioredoksynowej oraz fosfolipidowej wodoronadtlenkowej peroksydazy glutationowej. Związki selenu ochraniają komórki przed deformacją i uszkodzeniami genetycznymi dzięki właściwościom hamującym procesy peroksydacji lipidów, kwasów nukleinowych (DNA, RNA). W wyniku suplementacji selenem zwiększa się również humoralna i komórkowa odpowiedź układu immunologicznego. W pożywieniu występują organiczne formy selenu, jak np. selenometionina (Se-Met) i selenocysteina

(Se-Cys) oraz nieorganiczne seleniany(IV) lub seleniany(VI) [1–7]. Selenometionina i selenocysteina są elementami budulcowymi dla kilkudziesięciu białek strukturalnych i enzymatycznych. Selenometionina, selenocysteina, seleniany(IV) i seleniany(VI) ulegają przemianie do selenowodorków, które są bezpośrednim donorem selenu podczas syntezy selenoprotein. W organizmach żywych metylowe pochodne selenu jako produkty metabolizmu są usuwane z organizmu z moczem lub wydychane z powietrzem [5].

Selen zapobiega rozwojowi miażdżycy, zmniejsza ryzyko zawału serca i udaru mózgu. Nazywany jest pierwiastkiem "młodości", gdyż współdziałając z witaminą E opóźnia starzenie się organizmu człowieka, przyspiesza regenerację komórek oraz łagodzi dolegliwości

menopauzalne. Uczestniczy w metabolizmie hormonów tarczycy, jako katalizator syntezy ich aktywnych form. Posiada także właściwości przeciwwzapalne i antywirusowe (hamuje progresję zakażenia wirusem HIV ograniczając rozwój choroby – AIDS). Pierwiastek ten jest konieczny do prawidłowego wzrostu i odgrywa ważną rolę w przekazywaniu impulsów nerwowych w ośrodkowym układzie nerwowym. Bierze udział w eliminacji wolnych rodników i metali ciężkich takich jak arsen, kadm, srebro i rtęć [5].

Organizm człowieka zawiera około 10–15 mg selenu, z czego 60% znajduje się w erytrocytach, a 40% w surowicy. Źródłem tego pierwiastka dla organizmu człowieka są orzechy (brazylijskie, laskowe, nerkowce), soczewica, ziarno sezamowe, kielki pszenicy, otręby pszenne, ziarna kukurydzy, jęczmień, soja, pomidory, czerwone winogrona, żółtka jajek (dodatkowo wraz z witaminą E), grzyby, sól morską i kopalna – kamienna, ziarna z pełnego przemiału oraz pieczywo razowe, owoce morza, seler, cebula, czosnek. Problem w Polsce i w krajach sąsiednich to brak tego pierwiastka w glebie, a z tego powodu w organizmach zwierząt roślinożernych w tym hodowlanych, a konsekwencją braku selenu w mięsie tych zwierząt są znaczne niedobory w organizmie człowieka. Dodatkowo z powodu braku selenu w glebie warzywa oraz przetwory z nich otrzymywane nie są jego źródłem, co zwiększa problem niedoboru tego pierwiastka u Europejczyków.

Badania dotyczące około 200 gatunków z 21 rodzin grzybów jadalnych wykazały, że selen zawsze występuje w ich owocnikach i są jego doskonałym źródłem dietetycznym. Zawartość tego pierwiastka np. w rodzinie Borowikowatych wynosi 20 $\mu\text{g/g}$ s.m. (np. w *Boletus edulis* – Borowik szlachetny), w dziko rosnących Pieczarkowatych 5 $\mu\text{g/g}$, w pozostałych gatunkach nie mniej niż 1 $\mu\text{g/g}$ s.m. Dla porównania żywność pochodzenia roślinnego zawiera od 0,02 do 0,12 $\mu\text{g/g}$ s.m selenu, przykładowo w warzywach od 0,01 do 0,09 $\mu\text{g/g}$ s.m, natomiast owoce są ze względu na obecność skrobi właściwie całkowicie pozbawione tego pierwiastka. Wyższe zawartości selenu oznaczono jedynie w białku ryb morskich i owoców morza (0,56 do 2,00 $\mu\text{g/g}$ s.m) [6].

Bioprzyswajalność tego pierwiastka jest zróżnicowana i uzależniona od formy występowania, składu pożywienia, od zawartości w wodzie i glebie, a także od stanu odżywienia organizmu człowieka. Do przewlekłego niedoboru selenu

predysponują: chroniczne niedożywienie, żywienie pozajelitowe, upośledzenie wchłaniania składników pokarmowych w jelitach (choroba Leśniowskiego-Crohna, resekcja jelita cienkiego, marskość wątroby, choroby nowotworowe, choroba zapalna jelit, chroniczna niewydolność nerek). Niedobór selenu prowadzi do miopatii, dystrofii i zwapnienia mięśni, sprzyja zaburzeniom skurczu mięśnia sercowego, zwyrodnieniom naczyń krwionośnych, wystąpieniu choroby Keshana, impotencji oraz ogólnemu spadkowi odporności [8–10]. Niedobór selenu w surowicy (niezależnie od genotypu) wiąże się z wysokim ryzykiem zapadalności na choroby nowotworowe – raka płuc, krtani, jelita grubego, żołądka, trzustki, jajnika oraz prostaty [11–14]. Ze względu na wąski zakres tolerancji nadmiar selenu powoduje takie objawy jak dolegliwości żołądkowo-jelitowe, zaburzenia układu nerwowego, problemy skórne łamliwość paznokci, utrata włosów, zmęczenie oraz zwiększenie ryzyka wystąpienia chorób nowotworowych [15].

Niedobór selenu u zwierząt był rozpoznany u 23% krów mlecznych i 31% cieląt w regionach Republiki Czeskiej [16] i z tego powodu w latach 60. ubiegłego wieku zdiagnozowano białą chorobę mięśni wśród młodych przeżuwaczy [17]. Kolejne wyniki badań przeprowadzonych na bydło wykazały, że suplementacja tym pierwiastkiem krów z deficytem selenu ma pozytywny wpływ na ich płodność, funkcję odpornościową, wzrost oraz stymulację układu immunologicznego [18].

Związki selenu w zwalczu (część czterokomorowego żołądka zwierząt roślinożernych) byłą są metabolizowane przez występujące w nim drobnoustroje, które mogą go połączyć z aminokwasami lub zredukować do nie przyswajalnego związku, który jest wydalany z kałem [19]. Nieorganiczny selen jest szybciej wychwytywany niż przez bakterie w przewodzie pokarmowym niż organiczne źródła selenu [20]. Zaspokojenie zapotrzebowania na selen krów w ciąży i ich potomstwa oceniane jest przy użyciu wskaźników, takich jak np.: skuteczność transferu selenu przez łożysko [21]. Wyniki badań przeprowadzonych w przypadku owiec i kóz wykazały, że wartości tych wskaźników są modulowane przez chemiczne formy związków selenu (organiczne, nieorganiczne) [21, 22]. Podane wyniki sugerują, że wskaźniki te należy rozważyć przy równoważeniu wartości zawartości selenu w paszy dla bydła.

W 1949 roku udowodniono, że selen może zapobiegać formowaniu się guza wątroby u szczurów oraz udowodniono, że można zapobiegać rozwojowi tej choroby podając drożdże piwne. W 1957 – dr Klaus Schwartz wykazał, że martwicy wątroby u szczurów można zapobiegać, stosując ekstrakty zawierające selen. W latach 60. badania wykazały też, że selen może zapobiegać dystrofii mięśni u świń, kur i cieląt, a z tego powodu zatwierdzono używanie selenu jako dodatku do pasz zwierząt hodowlanych. Pierwszym krajem, gdzie na wielką skalę w tym celu zastosowano selen była Nowa Zelandia (1967). W tym samym roku fińscy weterynarze posłużyli się selenem do leczenia chorób mięśni u zwierząt domowych.

W Japonii, gdzie średnie spożycie selenu wynosi około 500 µg/dzień, współczynnik zachorowalności na raka jest pięciokrotnie mniejszy niż w innych krajach, gdzie ludzie przyjmują z pożywieniem połowę tej dawki. Zespół Kliniki Hematologicznej w Krakowie dowiódł, że selen unieczynnia aflatoksyny i tym samym chroni komórki przed rakotwórczym działaniem tych trucizn – mykotoksyn. Ponadto selen wpływa niszcząco na pleśnie, które je produkują i może być wykorzystywany do ochrony zbóż i ziemniaków. Pod koniec lat 60-tych ubiegłego stulecia stwierdzono, że pierwiastek ten odgrywa istotną rolę w zapobieganiu procesom proliferacji i wzrostu nowotworów. Selen wpływa hamująco na proces proliferacji komórek nowotworowych poprzez oddziaływanie na ekspresję p53 – genu supresorowego nowotworzenia oraz Bcl-2 – genu supresorowego apoptozy. Niezależnie od rodzaju komórki selen zatrzymuje podziały komórkowe w fazie G1 cyklu komórkowego, hamując ekspresję genów dla licznych białek (w tym cyklin). Zwiększa natomiast ekspresję genów dla białka P19, białka P21, dysmutazy ponadtlenkowej, transferazy S-glutationowej, hamuje syntezę osteopontyny – białka istotnego w tworzeniu przerzutów [7].

W 1997 roku stwierdzono odwrotną zależność między ilością przyjmowanego z pożywieniem selenu a umieralnością z powodu raka płuc i jelita grubego [23]. Wykazano też, że selen może redukować nie tylko zachorowalność na raka, ale także redukować śmiertelność u osób chorych o ponad 40% [24]. Stężenie selenu w surowicy może być wykorzystywane, jako marker selekcji badań profilaktycznych takich jak kolonoskopia czy tomografia komputerowa w diagnostyce chorób nowotworowych. Jaworska (2013) wykazała, że

częstość występowania raka płuc u osób ze stężeniem selenu w surowicy powyżej 80 µg/L jest 10 razy mniejsza niż u osób ze stężeniem poniżej 60 µg/L [25]. Grodzki (2013) również wykazał, że wykrywalność raka płuca w tomografii komputerowej zwiększyła się dwukrotnie dzięki pierwotnej selekcji badanych ze stężeniem selenu w surowicy poniżej 75 µg/L [26]. Lenner (2013) przebadł 169 osób cierpiących na raka jelita grubego oraz taką samą liczbę osób zdrowych i stwierdził, iż częstość występowania raka jelita grubego jest trzynastokrotnie wyższa u pacjentów ze stężeniem selenu w surowicy poniżej 40 µg/L w porównaniu do osób, u których to stężenie wynosi powyżej 72 µg/L [27].

Należy pamiętać, iż optymalne stężenie selenu w surowicy może się różnić ze względu na daną populację, np. w USA zaobserwowano najmniejsze ryzyko wystąpienia polipów dla stężeń powyżej 150 µg/L [28]. W Polsce średnie stężenie selenu w surowicy to 70 µg/L, a większość nowotworów trzustki, żołądka, krtani, płuc i jelita grubego występuje przy stężeniu poniżej 60 µg/L. Szacunkowo 5% naszego społeczeństwa prezentuje powyższą wartość i wtedy właśnie wskazane jest selenowanie przy użyciu 25-50 µg selenin/dzień, tak aby dążyć do optymalnej wartości czyli u kobiet 75-85 µg/L, a u mężczyzn 85-120 µg/L. U osób, u których wyjściowo wartość ta wynosi powyżej 120 µg/L suplementacja nie jest wskazana i może być szkodliwa i wywoływać odwrotny skutek [5]. Dłuższe spożywanie selenu w formie selenometioniny drożdży selenowanych również może być ryzykowne, ze względu na wbudowywanie się selenometioniny do białek [5]. Schrauzer (2000) stwierdził po wieloletniej suplementacji związkami selenu we krwi obecność нефизјологічної селеноалбуміны [29].

Zastosowanie selenu w chemioterapii

Cyklofosfamid jest to lek przeciwnowotworowy, immunosupresyjny, który mimo wysokiej skuteczności, może powodować poważne działania niepożądane, m.in. krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego. Przeprowadzono eksperyment na szczurach dotyczący potencjalnego ochronnego efektu seleno-L-metioniny na indukowane cyklofosfamidem krwotoczne zapalenie pęcherza i wykazano jego pozytywny wpływ na przebieg leczenia. Krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego podczas terapii cyklofosfamidem jest spowodowane narastającym stresem oksydacyjnym i wyczerpaniem się enzymów

typu peroksydaza glutationowa i/lub stanem zapalnym. Selen podany w odpowiednim stężeniu chroni struktury pęcherza moczowego przed stresem oksydacyjnym i może stanowić skuteczny lek zapobiegający działaniom niepożądanym cyklofosfamidu [30].

Antracykliny (doksorubicyna, daunorubicyna, epirubicyna) wykazują kardiotoxycywność związaną z tworzeniem reaktywnych form tlenu przez antracyklinowy rodnik semichinonowy oraz nasilonym procesem peroksydacji lipidów błony mitochondrialnej. W efekcie następuje spadek stężenia glutationu (GSH) w osoczu oraz spadek aktywności peroksydazy GSH zależnej od selenu, który może zwiększać aktywność mitochondrialnej peroksydazy GSH i osłabiać akumulowanie produktów peroksydacji lipidów (np. dialdehydu malonowego) w mięśniu sercowym. Selen będący kofaktorem peroksydazy GSH poprawia stan obrony antyoksydacyjnej mięśnia sercowego i zapobiega występowaniu uszkodzeń komórek serca (podobnie jak L-karnityna i koenzym Q10).

Zaleca się podawanie 1000 µg seleninu sodu w 100 mL 0,9% NaCl godzinę przed chemioterapią oraz doustnie 500 µg/dzień co pozwala osiągnąć stężenie 150–180 µg/mL (w krwi pełnej) [31].

W trakcie przeprowadzonych badań wykazano, że u szczurów, którym doustnie podawano selen w dawce 2,5 mg/kg przez 8 tygodni zostały zahamowane symptomy kardiomiopatii indukowanej przez doksorubicynę. Ponadto pierwiastek ten hamował rozwój kardiotoxycywności również u królików. Jednak ochronny wpływ selenu na mięsień sercowy narażony na działanie doxorubicyny nie został potwierdzony w przypadku badań przeprowadzonych na psach oraz na myszach [32].

Do terapii cisplatyną powinno się włączać organiczne związki selenu, np. ebselen, co zmniejsza jej nefro – i neurotoksycywność, nie wpływając na działanie antynowotworowe. Mechanizm prowadzący do niewydolności nerek w trakcie terapii cisplatyną wiąże się w dużej mierze z działaniem wolnych rodników. W badaniach na zwierzętach wykazano, że dieta uboga w selen nasila neurotoksycywność cisplatyny, natomiast wzrost stężenia selenu i glutationu w nerkach, powoduje metabolizowanie selenu do metyloseleenu i tworzenie kompleksów cisplatyna-selenol, co osłabia nefrotoksycywność cisplatyny. Selen zwiększa także odporność organizmu i łagodzi objawy neurotoksyczne oraz uszkodzające szpik

kostny przez cisplatynę, a także zapobiega spadkowi masy ciała.

Winorelbina należy do inhibitorów mitozy. Poza tym, że częstym działaniem niepożądanym tego leku jest neuro i mielotoksycywność, to przy podaniu dożylnym wywołuje miejscowe zapalenie żył, będące efektem mikroangiopatycznego stanu zapalnego. Selen będący kofaktorem peroksydazy glutationowej uczestniczy w procesie przeciwzapalnym – osłabia procesy utleniające i prozapalne, zapobiega akumulacji toksycznych form tlenu, utrudniając aktywację kaskady kwasu arachidonowego prowadzącej do powstawania mediatorów stanu zapalnego [31].

Jedno z najbardziej przekonujących działań selenu związanych z naprawą DNA powstało podczas badań kobiet, z grupy zwiększonego ryzyka raka piersi, w wyniku mutacji w genie BRCA1. Białko kodowane przez ten gen zaangażowane w naprawę uszkodzeń DNA i u osób, które dziedziczą wadliwą kopię genu BRCA1 występuje znacznie zwiększone ryzyko rozwoju raka sutka, jajnika oraz prostaty. [33]

W trakcie terapii chorób nowotworowych i w chemioterapii stosuje się u dorosłych dawki lecznicze selenu 500–540 µg dziennie na około 60 kg masy ciała. U dzieci – odpowiednio mniejsze – przeliczeniowo około 90 µg na 10 kg masy ciała. Dzięki suplementowaniu tym pierwiastkiem osiąga się wartości do 200–300 µg/L w krwi pełnej. Za zbyt wysokie dawki selenu uznaje się dopiero przekroczenie granicy 2,4 mg dziennie. Szkodliwość selenu w wyniku przekroczenia dawki leczniczej stwierdzono w 1933 roku i określono, że dopiero 1 mg na 1 kg masy ciała podawany dziennie po pewnym okresie czasu mógłby wywołać zatrucie. Nie ma, zatem potrzeby przyjmowania aż tak wysokich dawek selenu, tym bardziej, iż skutecznie działa on już w małych dawkach 60–70 µg dziennie [34].

W grupie kobiet bez mutacji genu BCRA1 stężenie selenu w surowicy powyżej 100 µg/L wiąże się z kolei ze wzrostem ryzyka zachorowania na raka piersi [5].

Selen a radioterapia

Podsumowano 16 badań klinicznych dotyczących zastosowania suplementacji selenem prowadzonych w latach 1987–2012, które objęły łącznie 1303 pacjentów poddawanych radioterapii. Poziom selenu w osoczu oraz krwi pełnej badanych pacjentów był oznaczany zarówno przed jak i po radioterapii. Doustna suplementacja selenitem sodu w dawkach 200–500 µg dziennie

Tabela 1. Dawkowanie preparatów selenu w profilaktyce i leczeniu nowotworów oraz innych ciężkich stanów chorobowych [31]

PROFILAKTYKA NOWOTWORÓW	700–200 µg/d	p.o.
Leczenie	200–500 µg/d	p.o.
Zabieg	2 dni przed: 1000 µg/d ; 1h przed: 1000 µg/d; po: 500 µg/d	p.o.; i.v.; p.o.
CR/RT	1h przed: 1000 µg/d; pomiędzy: 300 µg/d	i.v., p.o.
Po CR	100–300 µg/d (docelowo 137 µg/L we krwi)	p.o.
kardiomiopatia	100–300 µg/d	p.o.
Dializy	po: 500 µg/d	p.o., i.v.
Niedobory immunologiczne (HIV, AIDS)	100–300 µg/d	p.o., i.v.
Nieswoiste zapalenie jelit	Remisja: 200 µg/d selenitu sodu Zaostrzenie: 1000 µg/d od 3–5 dnia, następnie 300 µg/d przez 2–3 tygodnie	p.o. i.v. p.o.
Ostre zapalenie trzustki	1 dz. 2000 µg/d selenitu sodu 2–5 dz. 1000 µg/d selenitu sodu, następnie 200–500 µg/d	i.v. i.v. p.o., i.v.
RZS	100–300 µg/d selenometioniny	p.o.
Sepsa	bolus. 2000 µg/d selenitu sodu Potem 1000 µg/d selenitu sodu	i.v.

doprowadziła do wzrostu jego poziomu w osoczu i krwi pełnej pacjentów, poprawiła ich kondycję, jakość życia, zapobiegła ona też działaniom niepożądanym radioterapii, a przy tym nie powodując spadku jej efektywności radioterapii, ani też nie wywołała toksyczności. Efekty te były spektakularne u pacjentów z wyjściowo za niskim poziomem selenu, a najlepsze wyniki stwierdzono w przypadku osób z nowotworami głowy i szyi [35]. Inne badania potwierdzają, iż wskazana jest suplementacja selenem w trakcie radioterapii, ze względu na zmniejszenie objawów choroby popromiennej, zapobieganie obrzękom przy jednoczesnym braku wpływu na skuteczność terapii [36–40].

Selol

Jak wiadomo, nieorganiczna forma selenu na IV stopniu utlenienia (selenian(IV) sodu) w badaniach na zwierzętach wykazuje działanie przeciwnowotworowe. Jest on jednak silnie toksyczny i uszkadza również komórki zdrowe. W aptekach można kupić preparaty zawierające selenian(IV) sodu w dawce 0,2 mg. Prof. dr. hab. Piotr Suchocki opracował Selol, preparat 30 razy mniej toksyczny od selenianu(IV) sodu. Selol może działać korzystnie w różnych chorobach cywilizacyjnych, przebiegających z niskim stężeniem glutationu w komórkach, w tym w mózgu. Należą do nich m.in. wszystkie rodzaje

nowotworów, choroba Alzheimera i Parkinsona, cukrzyca, a także choroby tarczycy, sercowo-naczyniowe oraz liczne choroby autoimmunologiczne. Glutation jest peptydem pełniącym funkcje antyoksydacyjną, stymulującą odporność, przeciwwirusową, przeciwbakteryjną oraz przeciwnowotworową, bierze udział w neutralizowaniu licznych leków i trucizn. Najbardziej powszechne przyczyny niedoboru glutationu to stres, zanieczyszczenie środowiska, zła dieta, promieniowanie, zakażenia, urazy, skaleczenia i starzenie się organizmu. Selol pozbawia komórki nowotworowe glutationu, nie pozwalając im dalej funkcjonować, podczas gdy w zdrowych narządach stymuluje jego powstawanie. Likwidowanie komórek nowotworowych odbywa się w ciągu pierwszych kilku godzin od zastosowania Selolu, a potem powstający glutation redukuje selen z +4 do –2. Zdrowe komórki odbudowują glutation w nocy. Selenoenzymy naprawiają DNA, błony komórkowe, mitochondria. Selen z seleninotriglicerydów zawartych w Selolu wiąże metale ciężkie w postaci rozpuszczalnych w wodzie kompleksów, wydalanych z moczem. Włączenie Selolu do terapii przeciwnowotworowej pozwoliłoby zmniejszyć działanie toksyczne chemioterapii, obniżyć dawki oraz zwiększyć skuteczność leczenia poprzez zniwelowanie oporności wielolekowej. Jedynym poważnym zaobserwowanym

skutkiem ubocznym po zastosowaniu wysokich dawek Selolu jest wyflukiwanie cynku z organizmu, ponieważ po oczyszczeniu organizmu z metali ciężkich Selol zaczyna wiązać cynk. Należy, więc uzupełniać ten pierwiastek w trakcie stosowania tego preparatu.

W Ułan Bator znajduje się fabryka produkująca olej z endemicznego rokitnika, który rośnie tylko na dwóch stanowiskach w Mongolii. Zawiera on wysokie stężenia selenu. W Mongolii i Rosji nadal wyciska się olej z rokitnika. W Rosji mieszany jest on z olejem roślinnym, m.in. ze słonecznika i dystrybuowany, jako specyfik medycyny naturalnej, o niewielkim stężeniu selenu. Mongołowie wytwarzają ten preparat selenowy bez dodatku oleju roślinnego, dzięki czemu uzyskują wyższe stężenie selenu, lecz nie tak wysokie, jakie potrafi uzyskać Prof. dr hab. Piotr Suchocki. Obecnie 23 kraje wprowadziły Selol do stosowania. Francja, Niemcy i Finlandia nie wyraziły zgody na wprowadzenie Selolu. W trakcie terapii Seloem nie jest wskazana rezygnacja z leczenia zalecanego przez specjalistę onkologa, należy także ustalić z lekarzem prowadzącym możliwość przyjmowania tego preparatu. 150 mL Selolu w płynie wystarcza na ok 35–37 dni przy zastosowaniu maksymalnych dawek (wystarcza na wypełnienie ok. 300 kaps – do 1 kaps należy wlać 0,5 mL Selolu). Selol w płynie można podawać bez jakichkolwiek modyfikacji, w trakcie jedzenia, jednak w przypadku uszkodzenia błony śluzowej przewodu pokarmowego (np. po chemioterapii) mogą wystąpić nudności, wymioty lub biegunka. Dopuszczalne jest aby odmierzoną porcję wymieszać z pokarmem (np. gęsta zupa, kefir, jogurt, gęste soki).

W przypadku nudności i wymiotów należy stosować dwa razy po 10 000 jednostek preparatu kreon podczas stosowania Selolu. Preparatu w płynie nie wolno popijać wodą – można pić dopiero po 15–30 minutach. W badaniach na zwierzętach laboratoryjnych (szczury) wykazano, że toksyczność preparatu przy podaniu doustnym wynosi $LD_{50} = 100$ mg selenu/kg masy ciała, natomiast przy podaniu pozajelitowym nie zaobserwowano jakiegokolwiek toksyczności, nawet w dawce 500 mg selenu/kg masy ciała. Toksyczność Selolu w dawce jednorazowej dla szczura doustnie wyrażona, jako LD_{50} , wynosi 100 mg/kg masy ciała w przeliczeniu na selen. Selol nie jest mutageny oraz nie występuje po jego stosowaniu toksyczność kumulacyjna. Zalecane dawki jednorazowe Selolu, są około 350 razy mniejsze od LD_{50} .

W trakcie radioterapii preparat ten zmniejsza też skutki choroby popromiennej [41–43].

Podsumowanie

Suplementacja selenem stymuluje układ immunologiczny, łagodzi negatywne skutki radioterapii, zmniejsza urotoksyczność, kardiotoxycznosc, neurotoksyczność występujące podczas chemioterapii przeciwnowotworowej, które to działania niepożądane mogą być czynnikiem limitującym dawkę leku i tym samym decydującym w znacznym stopniu o skuteczności leczenia. Na podstawie badań stwierdzono, iż zarówno organiczne jak i nieorganiczne formy selenu zmniejszają progresję nowotworu, poprzez zmniejszanie migracji komórek nowotworowych oraz wpływ hamujący na angiogenezę, czyli ograniczających tworzenie przerzutów. Nadzieja na przyszłość w uzupełnieniu niedoboru selenu jest polski lek – Selol.

Resumo

Seleno estas spurelemento provizita al la homa korpo kun manĝaĵo devenanta de plantoj kaj bestoj. Ĝi estas komponanto de multaj enzimoj kun antioksidanta aktiveco, kiel: glutationa peroksidazo, selenoproteino P, tioredoksina reduktazo kaj glutationa peroksidazo kun hidroperoksido de fosfolipido.

Estante komponanto de enzimoj, ĝi protektas ĉelojn kontraŭ deformado kaj genetika damaĝo dank'al la ecoj, kiuj malhelpas la procezojn de lipidaj peroksidaj kaj nukleaj acidoj (DNA, RNA). La homa korpo enhavas ĉirkaŭ 10-15 mg de seleno, 60% el kiuj troviĝas en eritrocitoj kaj 40% en la sango. La problemo de Pollando kaj najbaraj landoj estas la manko de ĉi tiu elemento en la grundo, kaj tial en la organismoj de plantmanĝantaj bestoj. La manko de seleno en la viando de ĉi tiuj bestoj kaŭzas signifajn mankojn en la homa korpo. Krome, pro la manko de ĉi tiu elemento en la grundo, legomoj kaj preparaĵoj akiritaj de ili ne estas bona fonto kaj intensigas la problemon de manko de ĉi tiu elemento ĉe eŭropeanoj. Multaj studoj indikas, ke ambaŭ organikaj kaj neorganikaj selenaj komponaĵoj malhelpas la progreson de kancero, reduktante la migradon de kancero-ĉeloj kaj angiogenezon, kaj sekve la metastazojn.

Piŝmiennictvo

1. Hatfield, D.L., Schweizer, U., Tsuji, P.A., Gladyshev, B.A.: Selenium, Its Molecular Biology and Role In Human Health, 4 edition, 2016.
2. McKenzie, R., Rafferty, T., Beckett, G.; Immunol Today 1998, 19, 342-354.
3. Combs, G.F., Gray, J.W.; 1998, Pharmacol Ther. 79:

- 179-92.
4. Ganther, H.E.; *Carcinogenesis* vol. 20 no. 9 pp. 1657-1666, 1999.
 5. Lener, M., Jaworska-Bieniek, K., Muszyńska, M., Sukiennicki, G., Durda, K., Gromowski, T., Marciniak, W., Serrano-Fernández, P., Kładny, J., Wiechowska-Kozłowska, A., Grodzki, T., Jaworowska, E., Lubiński, J., Górecka-Szyld, B., Wilk, G., Huzarski, T., Byrski, T., Cybulski, C., Gronwald, J., Dębniak, T., Tołoczko-Grabarek, A., Morawski, A., Scott, R.J., Jakubowska, A., Lubiński, J.; opracowanie do celów edukacyjnych, <http://www.read-gene.com/files/ckfinder/file/Selen%20i%20rak.pdf>.
 6. Opoka, W., Muszyńska, B., Rutkowska, A., Schlegel-Zawadzka, M., Płonka, M.; *Właściwości fizykochemiczne i biologiczne wybranych pierwiastków* Wydawnictwo ZOZ Ośrodka UMEA Shinoda-Kuracejo, Kraków, 2015.
 7. Putowski, M., Piróg, M., Padała, O., Pieciewicz-Szczęsna, H., Zukow, W.; *Journal of Education, Health and Sport*. 2015; 5:73-84. ISSN 2391-8306.
 8. Rayman, M.P.; *Proc Nutr Soc* 2005, 64: 527-542.
 9. Raymann, M.P.; 2012a. *Lancet*. 379: 1256-68.
 10. Raymann, M.P.; 2012b. International conference. *Clinical genetics of hereditary cancers*. Pp. 30-31.08.2012, Szczecin, Poland.
 11. Zwolak, I., Zaporowska, H.; 2012, *Cell Biol Toxicol* 28: 31-46
 12. Reid, M., E., Duffield-Lillico, A., J., Garland, L., Turnbull, B.W., Clark, L.C., Marshall J.R.; 2002, *Cancer Epidemiol Biomark Prev*. 11:1285-91.
 13. Reid, M., E., Duffield-Lillico, A., J., Sunga, A., Fakih, M., Alberts, D., S, Marshall, J., R. ; 2006, *Int J Cancer*. 118: 1777-81.
 14. Hatfield, D.L., Tsuji, P.A., Carlson, B.A., Gladyshev, V.N.; *Trends In Biochemical Sciences*, (2014) 39(3):112-20.
 15. Rathner, Z.; 2014, *JNCI*, 919: 677.
 16. Pechova, A., Pavlata, L., Illek, J.; 2005, *Acta Veterinaria Brno* 74, 483-490.
 17. Muth, R., Muth, M.F.; 1958, *Comments Postscript. Politics: Who Gets What, When, How*. New York: Meridian-World, 181-211.
 18. Mehdi, Y., Dufasne, I. 2016), *Molecules*, 21, 545.
 19. Galbraith, M.L., Vorachek, W.R., Estill, C.T., Whanger, P.D., Bobe, G., Davis, T.Z., Hall, J.A. 2016, *Biol Trace Elem Res*. 171(2):338-343.
 20. Panev, A., Hauptmanová, K., Pavlata, L., Pechová, A., Filípek, J., Dvořák, R.; 2013, *Czech J. Anim. Sci.*, 58, (1): 37-46.
 21. Stewart, W.C., Bobe, G., Vorachek, W.R., Pirelli, G.J., Mosher, W.D., Nichols, T., Van Saun R.J., Forsberg N.E., Hall J.A.; (2012), *Journal of Animal Science*, 90, 577-584.
 22. Pavlata, L., Misurova L., Pechova, A., Husakova, T., Dvorak, R.; 2012. *Weterynaria Medicina* 57, (5): 219-223.
 23. Schrauzer, G., N., White, D., A. and Schneider, C., J.; 1977, *Bioinorg Chem*. 7: 23-31.
 24. Duffield-Lillico, A.J., Reid, M.E, Turnbull, B.W, Combs, G.F, Jr, Slate, E.H, Fischbach, L.A, Marshall, J.R, Clark, L.C.; 2002, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 11: 630.
 25. Jaworska, K., Durda, K., Gupta, S., Muszyńska, M., Sukiennicki, G., Grodzki, T., Waloszczyk, P., Jaworowska, E., Lubiński, J., Kładny, J., Wilk, G., Górecka, B., Sikorski, A., Gołąb, A., Wokołorczyk, D., Cybulski, C., Tołoczko-Grabarek, A., Huzarski, T., Jakubowska A.; 2011, *Wsp. Onkol*. 15: 39-43.
 26. Grodzki, T., Wojcik, J., Jakubowska, A., Wojcik, R., Muszyńska, M., Kubisa, B., Jaworska-Bieniek, K., Pierog, J., Gupta, S., Alchimowicz, J., Gromowski, T., Jankowski, H., Sukiennicki, G., Bielewicz, M., Lubiński, J. 2013; *International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC). 15th World Conference on Lung Cancer, October 27th – 30th, Sydney, Australia*, In: *Journal of Thoracic Oncology*. 8: 328.
 27. Lener, M.R, Gupta, S., Scott, R.J, Tootsi, M., Kulp, M., Tammesoo, M.L, Viitak, A., Metspalu, A., Serrano-Fernandez, P., Kładny, J., Jaworska-Bieniek, K., Durda, K., Muszyńska, M., Sukiennicki, G., Jakubowska, A., Lubiński, J. 2013, *BMC Cancer*. 13: 214.
 28. Ou, Y., Jiang, B., Wang, X., Ma, W., Guo, J. 2012, *Nutr Cancer*; 64:1153-9.
 29. Schrauzer, G., N.; 2000, *J. Nutri*. 130:1653-1656.
 30. Adnan, A. i wsp.; 2010, *Biol Trace Elem Res*, 134:98-108.
 31. Grober, U.: *Leki i mikroskładniki odżywcze*, MedPharm, Wrocław 2010.
 32. Piasek, A., Bartoszek, A., Namieśnik, J.; 2009, *Postępy Hig Med Dosw.*, 63: 142-158
 33. Zagrodzki, P.; 2004, *Postępy Hig Med Dosw*, 58: 140-149. 140.
 34. Lubinski, J., Jaworska, K., Durda, K., Jakubowska, A., Huzarski T., Byrski, T., Stawicka, M., Gronwald, J., Górski, B., Wasowicz, W., Kilar, E., Szwiec, M., Surdyka, D., Marczyk, E., Sun, P., Narod, S.A.; *Hered Cancer Clin Pract*. 2011; 9 (Suppl 2): A5.
 35. Puspitasari, I.M., Abdulah, R., Yamazaki, C., Kameo, S., Nakano, T., Koyama, H.; 2014, *Radiat Oncol*. 9: 125.
 36. Bruns, F., Bruntzel, J., Mucke, R., Schonekaes,



- K., Kisters, K., Micke, O.; *Med. Princ Pract.*, 2004, 13(4):185-190.
37. Weiss, J.F., Landauer, M.R.; *Ann NY Acad Sci* 2000, 899: 44-60.
38. Dennert, G., Horneber, M.; *Cochrane Database Syst Rev* 2006, 3: CD005037.
39. Franca, C.A., Nogueira, C.R., Ramalho, A., Carvalho, A.C., Vieira, S.L., Penna, A.B.; *Ann Oncol* 2011, 22: 1109-1112.
40. Elango, N., Samuel, S., Chinnakkannu P.; *Clin Chim Acta* 2006, 373: 92-98.
41. Flis-Borsuk, A., Śliwka, L., Suchocka Z., Borsuk, J., Fijałek, Z., Lubelska, K., Suchocki, P.; *Biul. Wydz. Farm. WUM*, 2016, 3, 17-24.
42. Dudkiewicz-Wilczyńska J., Książek I., Nowak, K., Suchocki, P., Flis, S., Kiljan, M., Anuszevska, E.; *CHEMIK* 2011, 65, 2.
43. Fitak, B., Grabowski, M., Suchocki, P.; *Pol.PI.* 176530 (CI. A6K31/095), 1999.