

Katarzyna Jaworska, Anna Jakubowska, Jan Lubiński,



Chemoprewencja selenem (Se) w rakach tytoniozależnych

**Chemoprevention of smoking dependant cancers using
selenium (Se)**

Streszczenie

Wyniki badań prowadzonych w wielu ośrodkach na świecie wykazują bardzo znaczące ochronne działanie selenu przed zachorowaniami na raki tytoniozależne. Warunkiem powodzenia suplementacji jest uzyskanie optymalnego stężenia selenu w organizmie – nie może ono być ani zbyt niskie ani zbyt wysokie. Wydaje się, że w Polsce powinien to być poziom około 100 µg/l surowicy. Ponad 95% mieszkańców naszego kraju ma poziom selenu zbyt niski i wszyscy oni, a zwłaszcza palacze, powinni skorzystać z dobroczynnego efektu selenowania. Wyjątek może stanowić grupa około 60% kobiet z podwyższonym ryzykiem raka piersi/jajnika. Należy też pamiętać by palaczom, szczególnie o niskim poziomie, selenu proponować nie tylko suplementację diety, ale i tomografię komputerową płuc w celu wykrycia wczesnych raków tego narządu.

Słowa kluczowe: selen, rak płuc, rak krtani

Summary

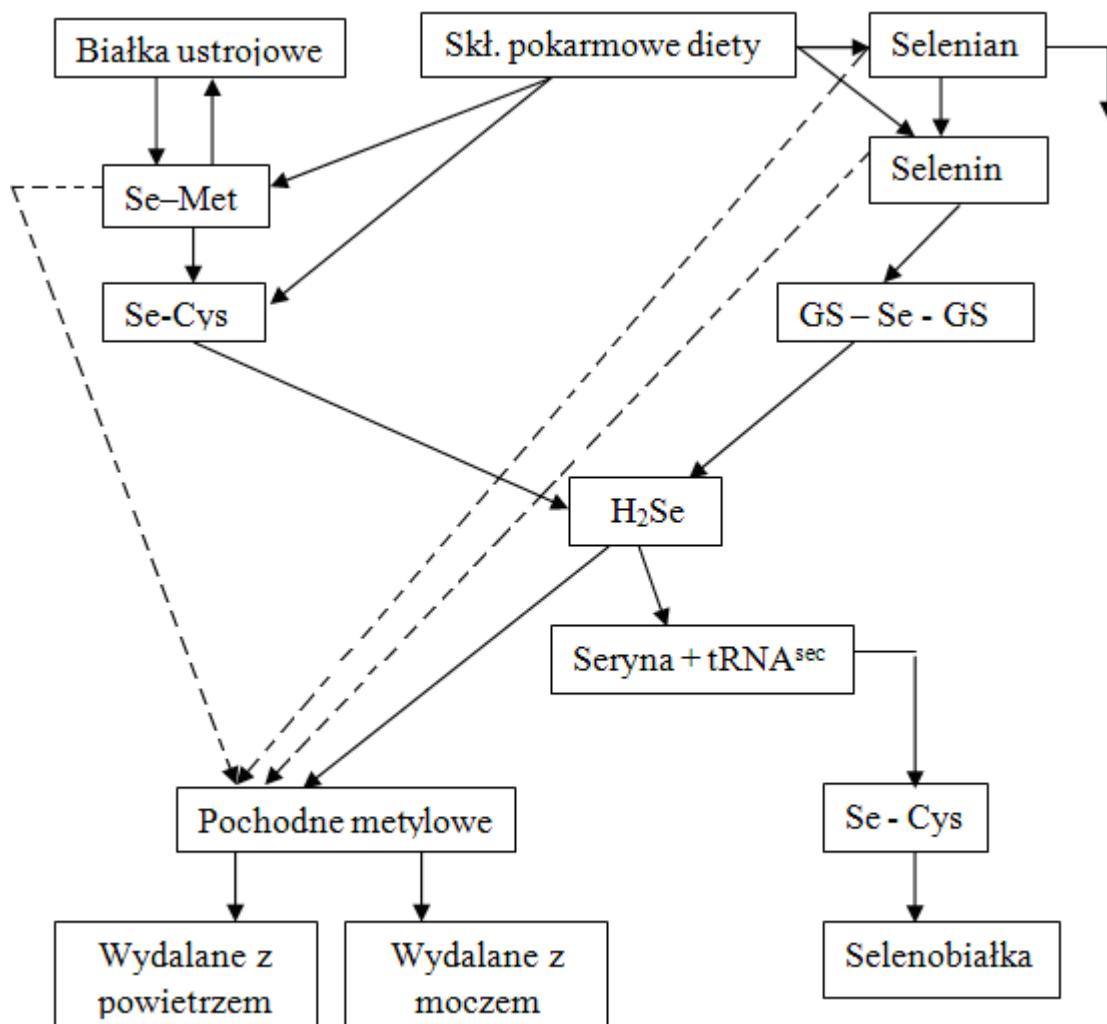
The results of studies performed in many centers around the world have shown a very significant protective effect of selenium against smoking dependant cancers. The success of supplementation is dependant on achievement of optimal selenium levels in organisms- it can not be neither too low nor too high. It seems that in Poland a level of selenium should be about 100 ug / l of serum. Over 95% of the population in our country have too low selenium levels and all of them, especially smokers, should benefit from supplementation with selenium. An exception may be a group of about 60% of women with increased risk of breast / ovarian cancers. It has to be considered also that smokers, particularly those with the low level of selenium in the body should be offered not only the diet enriched in selenium, but also computerized tomography of the thorax to detect the early bronchial cancer.

Key words: selenium, larynx cancer, lung cancer

Selen należy do mikroelementów niezbędnych do prawidłowego rozwoju i wzrostu organizmu. W organizmie selen działa poprzez białka, do których jest wbudowany w postaci selenocysteiny. Jako składnik selenobiałek selen odgrywa rolę enzymatyczną jak i strukturalną. Pobudza układ immunologiczny do wzrostu produkcji przeciwciał i powoduje zwiększoną aktywność komórek immunologicznych [1]. Badania sugerują, że selen może wpływać na ryzyko zachorowania na nowotwory na dwa sposoby. Jako przeciwutleniacz, selen pomaga chronić organizm przed szkodliwym działaniem wolnych rodników. Ochronna rola tego pierwiastka przed prooksydantami wynika między innymi z obecności selenu w centrum aktywnym enzymów antyoksydacyjnych. Jednym z najlepiej poznanych białek jest enzym – peroksydaza glutationowa – GPX, którego główną funkcją jest ochrona składników komórkowych (DNA, lipidy) przed uszkadzającym działaniem H_2O_2 i różnych nadtlenków organicznych wytwarzanych w czasie przemian w organizmie [2, 3]. Stwierdzono również, że selen wpływa hamująco na proces proliferacji komórek nowotworowych poprzez oddziaływanie na ekspresję genu supresorowego nowotworzenia - p53 oraz genu supresorowego apoptozy - Bcl-2 [6, 7].

Badania eksperymentalne wykazały, że przyswajalność selenu jest ściśle zależna od chemicznej formy tego pierwiastka, która wpływa na jego wewnątrzkomórkowe rozmieszczenie w organizmie. Selen, dostarczany do organizmu z żywnością lub suplementami diety, występuje zarówno w formach organicznych jak selenometionina (Se-Met) i selenocysteina (Se-Cys) oraz nieorganicznych - seleniny lub seleniany [4]. W organizmie przemiany organicznych i nieorganicznych form selenu przebiegają odmiennie, jednakże w obu przypadkach głównym końcowym produktem tych przemian są selenowodorki (H_2Se), które są bezpośrednim donorem selenu podczas syntezy selenobiałek. Z egzogennej selenocysteiny (Se-Cys) selen bezpośrednio uwalniany jest w postaci selenowodorków, natomiast pochodząca głównie z produktów roślinnych selenometionina (Se-Met) musi najpierw ulec przemianie do selenocysteiny (formy nie wbudowywanej do białek), która staje się źródłem selenków wodoru. W przypadku nieorganicznych form selenu (selenian, selenin), na ogół selen redukowany jest do wodoroselenków poprzez formę pośrednią – selenoglutation ($GS - Se - GS$) za pomocą NADPH i reduktazy glutationowej. Selenowodorki, jak wspomniano powyżej, są donorem selenu dla aktywnej formy selenocysteiny. Biosynteza tego aminokwasu zachodzi przed jego specyficznym wbudowaniem w strukturę danego selenobiałka przy udziale unikalnego tRNA^{Sec}, który łączy się z seryną, do której dobudowywany jest selen pochodzący z selenowodorku

ków. Dopiero w tej formie selen wbudowywany jest do białek. W badaniach nad metabolizmem selenu zaobserwowano ponadto, że jego pochodne metylowe usuwane są z organizmu z wydychanym powietrzem lub z moczem [5](Rys.1)



Rys.1. Schemat przemian metabolicznych selenu (opracowanie własne na podstawie Jacques, 2001):

Na podstawie powyższych danych o przemianach metabolicznych selenu wydaje się, że do ewentualnej suplementacji mało przydatne są metylowe związki selenu (ze względu na ich wydalanie), jak również selenometionina (ze względu na możliwość niespecyficznego wbudowywania się do białek). Spośród związków selenu formalnie dopuszczonych do stosowania jako suplementy szczególnie wartościowe powinny być związki seleninów.

Przeprowadzane na szeroką skalę badania epidemiologiczne wykazały, że istnieje ścisła korelacja między geograficznym rozmieszczeniem selenu w glebie i w płodach rolnych oraz jego ilością spożywaną w diecie a zapadalnością i umieralnością ludzi z powodu raka różnych narządów. Schrauzer i wsp. [9], w badaniach oceniających zawartość selenu w diecie obejmujących 27 krajów, zaobserwowali odwrotną korelację między ilością spożywanego selenu a umieralnością z powodu raków płuc, jelita grubego, okrężnicy, gruczołu krokowego, sutka i jajników. Liczba publikacji, w których oceniano zależność pomiędzy stężeniem selenu we krwi a ryzykiem raków różnych narządów w tym: płuca, sutka, narządów rodnych, przewodu pokarmowego jest bardzo duża. W badaniach amerykańskich wykazano, że u osób o stężeniu selenu w surowicy około 120µg/l występuje kilkakrotne zmniejszenie ogólnej (niezależnie od lokalizacji) liczby różnych zachorowań na raki oraz śmiertelności z ich powodu [8]. W wielu krajach przeprowadzono bardziej precyzyjne badania uwzględniające poziom selenu we krwi w celu sprawdzenia hipotezy, czy niski status selenowy organizmu człowieka ma związek z podwyższonym ryzykiem zachorowania na raki [Tab.1]:

Lp.	Rodzaj badania	Populacja	Liczba badanych	Material badany	Obserwowany efekt	Autor
1.	badanie asocjacyjne retrospektywne	USA	99 osób z rakiem płuc; 196 osób z gr. kontrolnej	selen w surowicy	tendencja do zwiększonego ryzyka raka płuc przy wysokich stężeniach selenu	Menkes MS. i wsp., 1986
2.	badanie asocjacyjne retrospektywne	Chorwacja	43 chorych z rakiem krtani; 47 osób z gr. kontrolnej	selen w surowicy	przy zaawansowanych guzach krtani obserwowano obniżony poziom selenu; przy pozostałych – bez zmian	Lajtman Z. i wsp., 1994
3.	badanie asocjacyjne retrospektywne	Finlandia	9101 osób bez raka; 95 z rakiem płuc; 190 osób z gr. kontrolnej	selen w surowicy	niskie stężenie selenu związane jest ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na raka płuc i żołądka u mężczyzn	Knet p. i wsp., 1998
4.	badanie asocjacyjne retrospektywne (CARET)	USA	356 osób z rakiem płuc; 356 osób z gr.kontrolnej oraz 235 osób z rakiem prostaty; 456 kontroli	selen w surowicy	tendencja do zwiększonego ryzyka raka płuc przy wysokich stężeniach selenu	Goodman GE. i wsp., 2001

5.	bad. retrospektywne (korelacja między poziomem selenu i genotypami w genach selenoproteinowych, a ryzykiem raka)	Polska	325 osób z rakiem płuc (wszyscy uczestnicy badania byli palaczami)	selen w osoczu	niski poziom selenu jest związany z wysokim ryzykiem raka płuc we wszystkich genotypach <i>SEP15</i> . U osób o genotypie <i>SEP15</i> 1125 GG lub GA wysoki poziom selenu podwyższał ryzyko zachorowania na raka płuca	Jabłońska E. i wsp., 2008
6.	badanie asocjacyjne retrospektywne	Polska	79 osób z rakiem krtani	selen w surowicy	niski poziom selenu u chorych z rakiem krtani	Borawska MH. i wsp., 2009
7.	bad. retrospektywne (korelacja między poziomem selenu i genotypami w genach selenoproteinowych, a ryzykiem raka)	Polska	95 osób z kolejnymi operacyjnymi rakami płuc; 113 osób z kolejnymi rakami krtani	selen w surowicy	poziom selenu ok. 100µg/l surowicy związany jest z bardzo znacznie obniżonym ryzykiem raków; różnica pomiędzy ćwiartkami o najniższym i najwyższym poziomie selenu: płuco: OR 13.17 p<0.0001 krtani: OR 5,6 p<0.0001	Jaworska K. i wsp., 2011
8.	badanie asocjacyjne prospektywne	Holandia	ok. 120 000 pacjentów (ok. 58 000 mężczyzn i ok. 62 000 kobiet); 370 raków płuc i 2459 osób z gr. kontrolnej	selen w paznokciach	odwrotna korelacja między poziomem selenu a rakiem płuc - u osób z wysokim poziomem selenu obserwowano obniżone ryzyko raka płuc	van den Brandt P A. i wsp., 1993
9.	randomizowane próby kontrolne z suplementacją selenem	USA	1312 osób	selen w osoczu;	zachorowalność na raka płuc w grupie selenowanej niższa dla raka płuc o 46%, dla raka prostaty o 63%, dla raka jelita grubego o 58%	Clark LC. i wsp., 1996

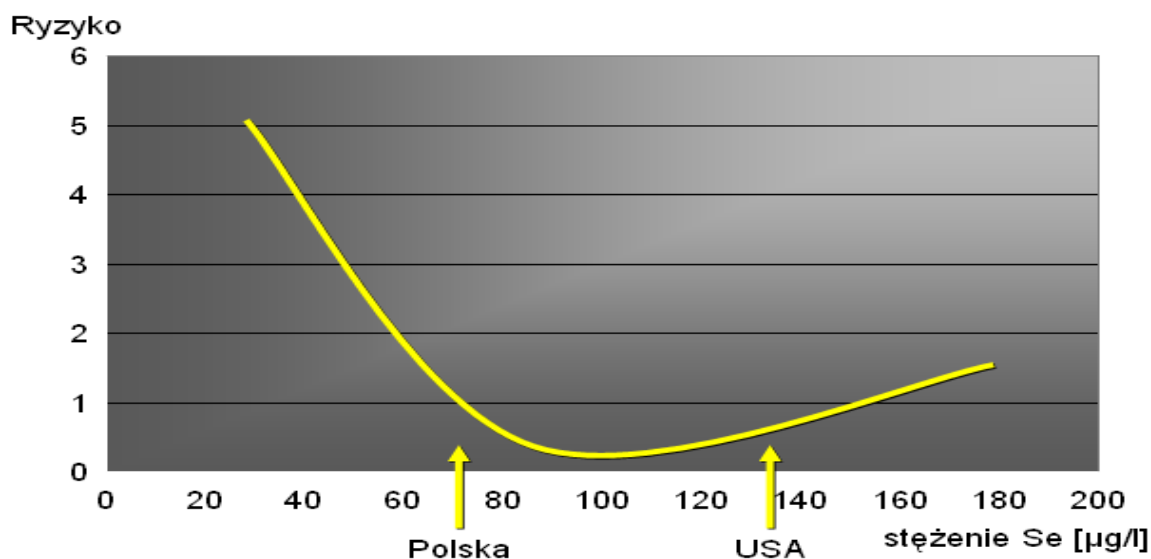
10.	randomizowane próby kontrolne z suplementacją selenem (NPC)	USA	1312 osób	selen w osoczu	u osób z wyjściowym poziomem selenu <106,0µg/l zaobserwowano zmniejszenie całkowitej zapadalności na raka; ochronne działanie selenu zaobserwowano u mężczyzn i było ono najbardziej widoczne u byłych palaczy paierosów;	Duffield-Lillico AJ. i wsp., 2002
11.	randomizowane próby kontrolne z suplementacją selenem (NPC)	USA	1312 osób	selen w osoczu	zaobserwowano, że suplementacja selenem nie obniża ryzyka raka płuc w całej populacji; zaobserwowano natomiast obniżone ryzyko raka płuc u osób z podgrupy o niskim wyjściowym poziomie selenu	Reid ME. i wsp., 2002
12.	randomizowane próby kontrolne z suplementacją selenem (SELECT)	USA	ok. 35 000 mężczyzn	selen w surowicy; suplementacja selenem + wit. E	podawanie selenu i wit. E w populacji o wysokim poziomie selenu (~140µg/l) nie powoduje zmniejszenia częstości raka prostaty, nie stwierdzono różnic w częstości występowania raka płuc i j. grubego	Lippman SM. i wsp., 2009

Tab.1. Ryzyko raków płuc i krtani w badaniach asocjacyjnych retrospektywnych i prospektywnych oraz w randomizowanych próbach klinicznych z suplementacją selenem..

Badania asocjacyjne retrospektywne [Tab.1] wykazały w zdecydowanej większości co najmniej kilkakrotne podwyższenie ryzyka raka płuc/krtani u osób o niskim poziomie selenu we krwi. Badania asocjacyjne prospektywne (z badaniem selenu kilka lat przed zachorowaniem) również wykazały odwrotną korelację pomiędzy stężeniem selenu a ryzykiem raka płuc. Ponadto obniżenie ryzyka raka płuc stwierdzono w badaniach randomizowanych z suplementacją selenem, która prowadziła do blisko 3 – krotnego obniżenia ryzyka raków płuca, jednak pod warunkiem, że wyjściowe stężenie selenu nie przekraczało 106 µg/l surowicy [8, 20]. U osób ze znacząco zwiększonym stężeniem selenu suplementacja selenem wiązała się z nawet 25% wzrostem ryzyka raka płuc. Wyniki powyższe bardzo dobrze korelują z danymi

uzyskanymi w ośrodkach polskich [14,15,16]. Jedyna różnica pomiędzy wynikami ośrodka łódzkiego, a naszymi dotyczy różnic rzędu 10 – 20 $\mu\text{g/l}$ co do optymalnego stężenia selenu.

Według naszych danych u ponad 95% osób w Polsce poziom selenu jest niższy niż 106 $\mu\text{g/l}$ i wymagają one suplementowania. Zwłaszcza dotyczy to palaczy aktywnych i byłych oraz biernych [16, 20]. Wyjątek co do potrzeb selenowania stanowią najprawdopodobniej kobiety z grupy zwiększonego ryzyka raka piersi/jajnika. Według danych naszych tylko około 40% z nich ma genotypy selenoprotein wymagające poziomu selenu powyżej 100 $\mu\text{g/l}$ a dla pozostałych optymalny jest poziom niższy [21]. Wyniki niektórych prac nie wskazują na ochronne działanie selenu przed zachorowaniem na raka płuca. Wydaje się, że negatywne wyniki tych prac wynikają ze zbyt wysokiego populacyjnego wyjściowego poziomu selenu np. w badaniu SELECT – 137 $\mu\text{g/l}$ [18] [Rys.2]. W innych próbach klinicznych zastosowano zbyt wielką różnorodność suplementów - witamin w dodatku do selenu tak, że nie sposób wnioskować o działaniu poszczególnych składników suplementacji [22, 23].



Ryc.2. Ryzyko raka płuca a stężenie selenu we krwi

Można przyjąć, że wpływ selenu na ryzyko i przebieg raków może być nie tylko zależny od stężenia selenu ale i od odziedziczonego podłoża molekularnego. Genami, które w istotny sposób są związane z działaniem selenu, są geny kodujące selenoproteiny. Zidentyfikowano około 25 różnych ludzkich selenoprotein, wśród których znalazły się 4 peroksydazy glutationowe (GPX1, GPX2, GPX3, GPX4), 3 reduktazy tioredoksynowe (TXNRD1, TXNRD2, TXNRD3) oraz inne selenoproteiny (SEPP1, SEP15) [Tab.1].

Istniejące doniesienia wskazują, że geny związane z metabolizmem selenu w organizmie są dobrymi kandydatami do badań nad indywidualnego optymalnego stężenia selenu w celu osiągnięcia efektu ochronnego przed rakami tytoniozależnymi.

W podsumowaniu:

Wyniki badań prowadzonych w wielu ośrodkach na świecie wykazują bardzo znaczące ochronne działanie selenu przed zachorowaniami na raki tytoniozależne. Warunkiem powodzenia suplementacji jest uzyskanie optymalnego stężenia selenu w organizmie – nie może ono być ani zbyt niskie ani zbyt wysokie. Wydaje się, że w Polsce powinien to być poziom około 100 µg/l surowicy. Ponad 95% mieszkańców naszego kraju ma poziom selenu zbyt niski i wszyscy oni, a zwłaszcza palacze, powinni skorzystać z dobroczynnego efektu selenowania. Wyjątek może stanowić grupa około 60% kobiet z podwyższonym ryzykiem raka piersi/jajnika. Należy też pamiętać by palaczom, szczególnie o niskim poziomie, selenu proponować nie tylko suplementację diety, ale i tomografię komputerową płuc w celu wykrycia wczesnych raków tego narządu.

BIBLIOGRAFIA

1. Combs GF, Clark LC, Turnbull BW. An analysis of cancer prevention by selenium. *BioFactors* 14 2001; 153-9.
2. Torun, M., Aldemir, H., Yardim, S.: Serum selenium levels in various cancer types. *Trace Elem. Electrol.* 1995,12,186-190.
3. Zachara, B. A.: Mammalian selenoproteins. *J. Trace Elem. Electrol. Health Dis.* 1992, 6,137-151.
4. Combs, G. F. Jr: Selenium and cancer prevention. In: *antioxidants and disease prevention*; H. S. Gargwal (red), CRC Press, Boca Raton, New York, 1997, 97- 113.
5. Combs G.F., Gray W.P.: Chemopreventive agents: selenium. *Pharmacol. Ther.* 1998, 79, 179 – 192.
6. Zachara, B. A.: Mammalian selenoproteins. *J. Trace Elem. Electrol. Health Dis.* 1992, 6,137-151.
7. Zachara, B. A., Marchaluk-Wisniewska, E., Maciąg, A., Pepliński, J., Skokowski, -J.; Lambrecht, W.: Decreased selenium concentration and glutathione peroxidase activity in blood and increase of these parameters in malignant tissue of lung cancer patients. *Lung* 1997, 175, 321-332.
8. Rayman MP.: Selenium in cancer prevention: a review of the evidence and mechanism of action. *Proc Nutr Soc.* 2005 Nov;64(4):527-42.
9. Schrauzer, G. N., White, D. A., Schneider, C. J.: Cancer mortality correlation studies. III. Statistical association with dietary selenium intakes. *Bioinorg. Chem.* 1977, 7, 23-24.
10. Menkes, M. S., Comstock, G. W., Vuilleumier, J. P., Helsing, K. J., Rider. A. A., and Brookmeyer. R. Serum beta-carotene, vitamins A and E, selenium, and the risk of lung cancer. *N. Engl. J. Med.*, 3/5: 1250-1254, 1986.

11. Lajtman Z, Nosso D, Romić Z, Trutin-Ostović K, Krpan D.: Laryngeal cancer and blood selenium levels. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 1994;251(3):170-2.
12. Knekt, P., Marniemi, J., Teppo, L., Heliövaara, M., and Aromaa, A. Is low selenium status a risk factor for lung cancer? *Am. J. Epidemiol.*, 148: 975–982, 1998.
13. Goodman, G. E., Schaffer, S., Bankson, D. D., et.al.: predictors of selenium in cigarette smokers and lack of association with lung and prostate cancer risk. *Cancer Epidemiology.*, Oct.2001
14. Jablonska E, Gromadzinska J, Sobala W, Reszka E, Wasowicz W. Lung cancer risk associated with selenium status is modified in smoking individuals by Sep15 polymorphism. *Eur J Nutr.* 47(1):47-54, 2008.
15. Borawska MH., Socha K., Łazarczyk B., Czyżewska E., Markiewicz R., Darewicz B.: The effects of diet on selenium concentration in serum in patients with cancer. *Nutrition and Cancer*, 61(5), 629-633, 2009.
16. 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, Lubiński J.: Selenoprotein Genotypes as well as selenium levels in organisms are critical features of human cancer risk, 2011
17. van den Brandt, P. A., Goldbohm, R. A., van 't Veer, P., Bode, P., Dorant, E., Hermus, R. J., and Sturmans, F. A prospective cohort study on selenium status and the risk of lung cancer. *Cancer Res.*, 53: 4860–4865, 1993
18. Clark, L. C, Combs, G. F. Jr, Turnbull, B. W., Slate, E. H., Chalker, D. K., Chow, J., Davis, L. S., Glover, R. A., Graham, G. F., Gross, E. G. Krongrad, A., Leshner, J. L., Park, H. K., Sanders, B. B. Jr, Smith, C. L., Taylor, J. R.: Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin: A randomized controlled trial. *JAMA* 1996, 276, 1957-1963.
19. Duffield-Lillico AJ, Reid ME, Turnbull BW, Combs GF Jr, Slate EH, Fischbach LA, Marshall JR, Clark LC.: Baseline characteristics and the effect of selenium supplementation on cancer incidence in a randomized clinical trial: a summary report of the Nutritional Prevention of Cancer Trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2002 Jul;11(7):630-9.
20. Reid M.E., Duffield-Lillico A.J., Garland L., Turnbull B.W., Clark L.C., Marshall J.R.:Selenium supplementation and lung cancer incidence: An update of the nutritional prevention of cancer trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11: 1285.
21. Lippman, S. M, et.al.: Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers. The selenium and vitamin E cancer Prevention Trial (SELECT), *JAMA*, 2009.
22. Blot W.J., Li J.Y., Taylor P.R. i wsp.: Nutrition intervention trials in Linxian, China: supplementation with specific vitamin/mineral combinations, cancer incidence, and disease-specific mortality in the general population. *J. Natl. Cancer Inst.* 1993; 85: 1483–1492.
23. Li J.Y., Taylor P.R., Li B. i wsp.: Nutrition intervention trials in Linxian, China: multiple vitamin/mineral supplementation, cancer incidence, and diseasespecific mortality among adults with esophageal dysplasia. *J. Natl. Cancer Inst.* 1993; 85: 1492–1498.