

Barbara Klecha, Bożena Bukowska

SELEN W ORGANIZMIE CZŁOWIEKA – CHARAKTERYSTYKA PIERWIASTKA I POTENCJALNE ZASTOSOWANIE TERAPEUTYCZNE

Katedra Biofizyki Skażeń Środowiska
Uniwersytetu Łódzkiego
Kierownik: prof. dr hab. *B. Bukowska*

Hasła kluczowe: selen, stres oksydacyjny, choroby nowotworowe, choroby neurodegeneracyjne, selenoza.

Key words: selenium, oxidative stress, cancers, neurodegenerative diseases, selenosis.

Selen jest ważnym mikroelementem potrzebnym do prawidłowego funkcjonowania organizmu. Wchodzi w skład dwóch kluczowych aminokwasów: selenometioniny oraz selenocysteiny, które z kolei budują istotne dla ludzkiego organizmu enzymy: peroksydazy glutationowe, reduktazy tioredoksynowe, dejonidazy jodotyroninowe czy selenoproteiny takie jak np. selenoproteina P. Peroksydazy glutationowe oraz reduktazy tioredoksynowe mają głównie właściwości antyoksydacyjne – chronią komórkę przed szkodliwym działaniem reaktywnych form tlenu. Funkcja ta została wykorzystana we wspomaganiu leczenia różnych typów nowotworów oraz chorób neurodegeneracyjnych m.in. choroby Parkinsona czy choroby Alzheimerera. Dejonidazy jodotyroninowe biorą udział w konwersji hormonów tarczycy, co pozwala na wykorzystanie suplementacji selenem w chorobach Gravesa-Basedova oraz w niedoczynności tarczycy. Podawanie selenu może także wzmocnić układ odpornościowy, ponieważ selen wpływa pozytywnie na limfocyty B i T oraz makrofagi. Należy pamiętać, że selen zażywany w nadmiarze jest toksyczny dla organizmu. Bezpośrednim skutkiem zatrucia tym pierwiastkiem jest selenoza. Dodatkowo istnieją badania, że spożywany w nadmiarze może przyczynić do rozwoju cukrzycy typu II, dlatego ważne jest, by przed podjęciem decyzji o suplementacji zbadać poziom selenu w osoczu pacjenta.

Charakterystyka selenu

Selen został odkryty w 1817 r. przez szwedzkiego chemika Berzeliusa i do 1957 r. był uważany za pierwiastek toksyczny. Przełomowym doświadczeniem był eksperyment na szczurach, u których obserwowano rozwijającą się martwicę komórek wątroby po zaaplikowaniu diety bogatej w drożdże *Torula*. Natomiast po wprowadzeniu do diety drożdży z rodzaju *Saccharomyces* zaobserwowano zmniejszenie poziomu komórek nekrotycznych wątroby. Drożdże z rodzaju *Saccharomyces*,

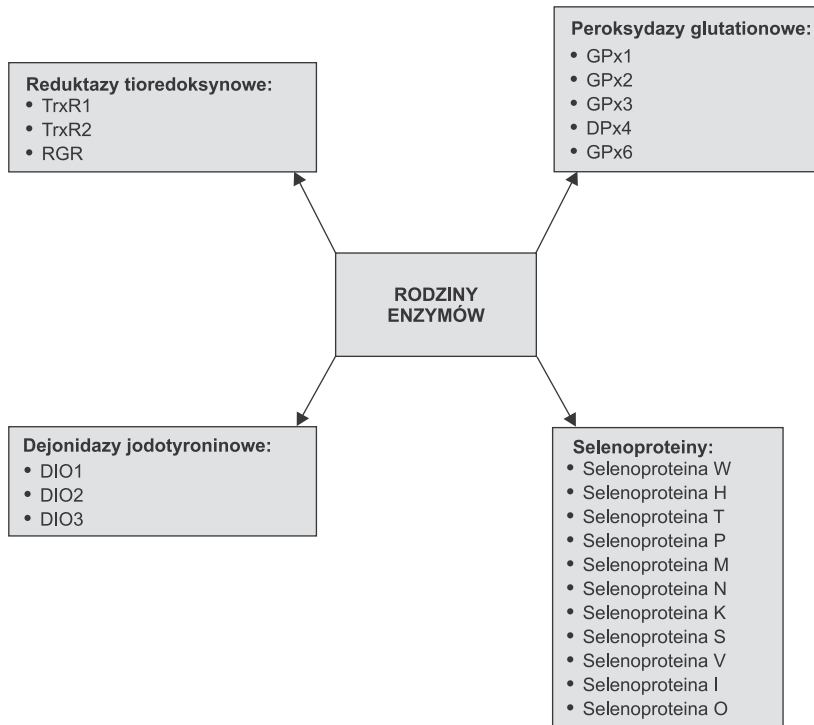
w odróżnieniu od drożdży z rodzaju *Torula*, były bogate w selen. Uznano zatem, że selen miał wpływ na zahamowanie poziomu nekrozy komórek wątroby i od tamtego czasu zaczęto doceniać jego pozytywny wpływ na organizm (1). Pod względem chemicznym selen jest niemetalem oraz należy do grupy tlenowców. Jego liczba atomowa to 34, położony jest w czwartym okresie i szesnastej grupie układu okresowego. W formie nieorganicznej występuje w postaci selenianów (VI) oraz selenianów (IV), zaś w formie organicznej buduje dwa podstawowe aminokwasy – selenometioninę oraz selenocysteinę. Oba aminokwasy powstały w wyniku zamiany atomu siarki obecnego w cysteinie oraz metioninie na atom selenu. W ten sposób w selenocysteinie zamiast grupy tiolowej (-SH) znajduje się grupa selenowa (-SeH), zaś w selenometioninie przy 4-tym węglu zamiast atomu siarki występuje atom selenu.

Najlepiej przyswajalną formą selenu jest selenocysteina, która absorbowana jest prawdopodobnie w jelicie cienkim. Głównym źródłem selenu w diecie są mięso oraz ryby. Kolejną grupą bogatą w ten pierwiastek są produkty zbożowe takie jak makaron czy płatki owsiane. Pokarmem zawierającym najwięcej selenu są orzechy brazylijskie (*Bertholletia excelsa*) (2).

W 2000 r. Narodowa Akademia Nauk Stanów Zjednoczonych (NAS – *National Academy of Sciences*) opublikowała dane dotyczące zalecanych dawek selenu w diecie. Ustalono, że średnie dziennie zapotrzebowanie na selen (EAR – *Estimated Average Requirements*) oraz zalecana dawka w diecie (RDA – *Recommended Dietary Allowance*) wynoszą dla dorosłych kobiet oraz mężczyzn 45 µg selenu/dzień. Według raportu Amerykańskiej Agencji Żywności i Leków (FDA – *Food and Drug Administration*), opublikowanego w 2008 r. referencyjna dawka dobowa spożycia selenu (definiowana jako RDI- *Reference Daily Intake*) wynosi 70 µg/dzień (3, 4). Występowanie selenu w glebie oraz jego obecność w produktach spożywczych waha się w zależności od szerokości geograficznej. W Chinach w pasie ciągnącym się od północno-wschodniej do południowo-zachodniej części kraju stężenie selenu jest bardzo niskie, co wiąże się z występowaniem choroby Keshan, czyli endemicznej kardiomiopatii, w której niedobór tego pierwiastka jest czynnikiem etiologicznym. W niektórych krajach takich jak Wenezuela, Kanada oraz w części Stanów Zjednoczonych, stężenie selenu w glebie jest wysokie, a co za tym idzie udział tego pierwiastka w diecie jest również znaczący. Zbadano, że przeciętne spożycie selenu w Stanach Zjednoczonych wynosi 151,2 µg i 107,5 µg odpowiednio dla mężczyzn i kobiet. Taka dawka przekracza zatem zalecaną przez FDA dzienną dawkę spożycia tego pierwiastka (5). W Polsce, spożycie selenu wynosi ok. 65 µg/dzień dla mężczyzn i 40 µg/dzień dla kobiet (6).

Selen w organizmie człowieka

Udział selenu w budowie ważnych białek enzymatycznych stanowi istotną rolę tego pierwiastka. Podczas analizy genomu ludzkiego wykryto 25 genów, które kodują selenoproteiny (7). Wyróżnia się 3 główne rodziny enzymów, w budowie których występuje selen. Są to: peroksydazy glutationowe, dejonidazy jodotyroninowe i reduktazy tioredoksynowe (ryc. 1). Ponadto w organizmie człowieka wykryto także 12 pojedynczych selenoprotein, które pełnią różnorodne funkcje (tab. 1).



Ryc 1. Rodziny enzymów zawierające w swoim składzie selen (8).

Fig 1. Families of enzymes which contain selenium (8).

Pierwszą ważną rodziną enzymów zawierających selen są peroksydazy glutationowe. Ogólną funkcją peroksydaz jest redukcja nadtlenu wodoru (H_2O_2) lub organicznych nadtlenczków z użyciem glutationu zredukowanego jako donora elektronów. Dotychczas znanych jest 8 typów peroksydaz numerowanych kolejno od 1 do 8. Występują one m.in. w jelitach, żołądku, osoczu czy nabłonku węchowym. Peroksydazy GPx1-4 są obecne u wszystkich ssaków, zaś obecność GPx6 została potwierdzona jedynie u ludzi (10).

Peroksydaza cytozolowa GPx1 była pierwszą historycznie odkrytą peroksydazą i jest jednym z najważniejszych enzymów chroniącym komórki przed stresem oksydacyjnym (11).

Peroksydaza żołądkowo-jelitowa (GPx2) znajduje się głównie w przewodzie pokarmowym oraz wątrobie. Funkcją tego enzymu jest ochrona przed lipidowymi nadtlenczkami powstałymi w wyniku peroksydacji lipidów (11).

Peroksydaza pozakomórkowa (GPx3) odpowiada za redukcję nadtlenczków w osoczu i innych płynach ustrojowych (10).

Peroksydaza glutationowa wodoronadtlenków lipidów GPx4 odpowiada głównie za redukcję nadtlenczków fosfolipidowych. Występuje w wielu tkankach. W obrębie błony komórkowej pełni funkcję ochronną przed stresem oksydacyjnym oraz odpowiada za integralność chromatyny w spermie (10).

Tabela I. Selenoproteiny i ich funkcje w organizmie człowieka (8, 9)

Table I. Selenoproteins and their functions in human body (8, 9)

Selenoproteiny	Funkcja
Selenoproteina W Selenoproteina T Selenoproteina H	<ul style="list-style-type: none"> • zaangażowane w utrzymanie homeostazy jonów Ca^{2+} w neuronach, • biorą udział w odpowiedzi na stres oksydacyjny, • zaangażowane w kontrolę ekspresji genów odpowiadających za syntezę glutationu de novo.
Selenoproteina K Selenoproteina S	<ul style="list-style-type: none"> • uczestniczą w budowie kompleksów białko-białko, • wchodzi w skład maszynerii ERAD – uczestniczą w degradacji źle sfałdowanych białek na siateczce śródplazmatycznej, • mogą regulować przeciwzapalne właściwości selenu i jego znaczenie w odpowiedzi immunologicznej.
Selenoproteina N	<ul style="list-style-type: none"> • zaangażowana w rozwój tkanki mięśniowej we wczesnym etapie rozwoju organizmu, • bierze udział w regeneracji szkieletowej tkanki mięśniowej.
Selenoproteina M Sep15	<ul style="list-style-type: none"> • uczestniczą w redukcji i izomeryzacji mostków disiarczkowych, • biorą udział w ochronie neuronów przed stresem oksydacyjnym.
Selenoproteina V	<ul style="list-style-type: none"> • funkcja nie jest znana prawdopodobnie może być zaangażowana w kontrolę płodności u mężczyzn.
Selenoproteina I	<ul style="list-style-type: none"> • białko transmembranowe, • funkcja nie jest znana.
Selenoproteina O	<ul style="list-style-type: none"> • funkcja nie jest znana.
Selenoproteina P	<ul style="list-style-type: none"> • odpowiada za transport selenu do tkanek obwodowych, • współpracuje z receptorem ApoER2 w transporcie selenu do mózgu, • odpowiada za kontrolę potencjału redox w komórce.

Kolejną ważną rodziną enzymów zawierających selen, są reduktazy tioredoksynowe. Ich głównym zadaniem jest redukcja tioredoksyn oraz białkowych disulfidów. Biorą także udział w syntezie DNA oraz wpływają na proces apoptozy (12).

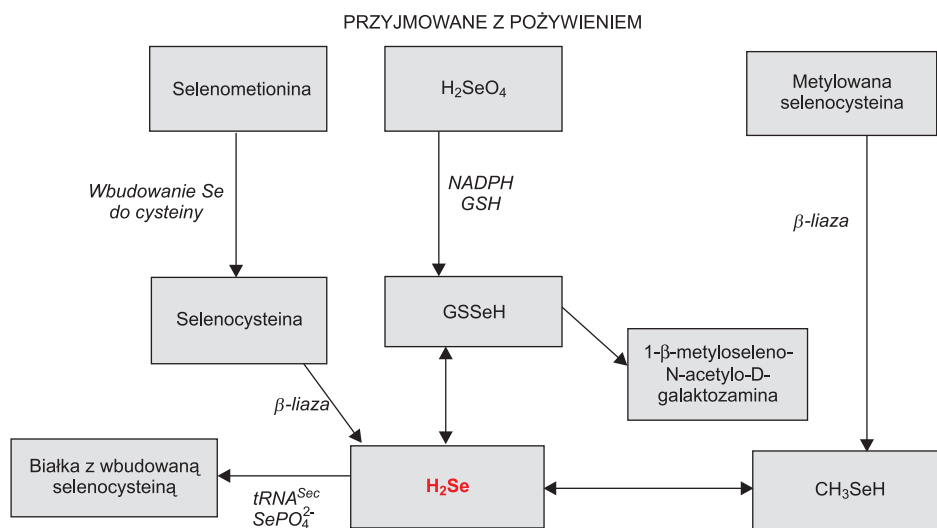
Dejonidazy jodotyroninowe pełnią kluczową rolę w konwersji hormonów tarczycy. Aktywują lub deaktywują hormony tyroidowe poprzez usuwanie jodu. Przykładem takich działań może być usuwanie jodu z tyroksyny i przekształcanie jej w trijodotyroninę i następnie w diiodotyroninę. Poszczególne izoformy tego enzymu zlokalizowane są w różnych tkankach organizmu m.in. w tarczycy, nerkach, wątrobie, sercu, skórze czy mózgu. Nawet w warunkach niedoboru selenu poziom tych enzymów pozostaje niezmienny (6).

Spośród szeregu odkrytych selenoprotein, najlepiej poznaną oraz najważniejszą wydaje się być selenoproteina P. Enzym ten produkowany jest w hepatocytach (13). Aktywność enzymu odnotowano w różnych tkankach organizmu m.in. w osoczu. Zbudowana jest z dwóch domen: większej N-terminalnej, która odpowiada za utrzymanie potencjału redox w komórce oraz mniejszej C-terminalnej, która pośredniczy w transporcie selenu (6). Wykazano również, że selenoproteina P chroni lipoproteiny przed utlenieniem (13).

Metabolizm selenu

Metabolizm selenu w organizmie jest bardzo złożony i zależy głównie od formy w jakiej dostaje się do organizmu. Może być przyswajany w formie organicznej

i nieorganicznej. Do form nieorganicznych należą selenian (VI) oraz selenin sodu (selenian IV), zaś do form organicznych możemy zaliczyć selenometioninę oraz metylowaną selenocysteinę. Wykazano, że człowiek w większym stopniu absorbuje formy organiczne niż sole nieorganiczne (14). Badania wykazały, że selenometionina była absorbowana w 98%, a selenian sodu w 84% (8). W związkach organicznych selen występuje na -2 stopniu utlenienia (Se^{2-}) podczas gdy w formach nieorganicznych występuje on, w zależności od rodzaju soli na $+4$ lub $+6$ stopniu utlenienia. Podczas wchłaniania selenu w formie nieorganicznej redukowany jest on za pomocą zredukowanego glutationu oraz NADPH. Podczas wchłaniania przemianom ulegają również związki organiczne. Selen pochodzący z przyswojonej selenometioniny może zostać wbudowany do cysteiny, w wyniku czego powstanie selenocysteina. Selenometionina może zostać również niespecyficznie wbudowana do białek w miejscu metioniny. Jednym z głównych metabolitów jest selenowodór (H_2Se), i stanowi on punkt graniczny pomiędzy dwoma głównymi szlakami przemian selenu w organizmie. Pierwszym szlakiem są wspomniane już przemiany związków nieorganicznych a ich produktem końcowym jest selenowodór. W drugim szlaku selenowodór stanowi punkt wyjścia do biosyntezy selenoprotein. Szlak ten oparty jest na kotranslacyjnej biosyntezie selenocysteiny oraz wbudowaniu jej w specyficzne selenoproteiny. Proces ten wymaga specjalnego tRNA. Na początku przyłączana jest seryna za pomocą syntazy seryl-tRNA. Następnie syntaza selenocysteiny katalizuje zastąpienie grupy hydroksylowej seryny cząsteczką selenolu, która pochodzi z fosforanu selenu. W wyniku tych przemian powstaje tRNA wiążące selenocysteinę. Wstawienie selenocysteiny jest determinowane przez kodon UGA, który odpowiada za terminację translacji. Modyfikacja Sec-tRNA pozwala zatem na wstawienie selenocysteiny do powstającego białka (8, 14) (ryc. 2). Jon selenkowy może również



Ryc. 2. Metabolizm selenu w organizmie (14).

Fig 2. Metabolism of selenium in human body (14).

powstać przez demetylację metyloselenolu przez demetylazy. Dodatkowo może być uwalniany z selenocysteiny (Sec) poprzez działanie enzymu beta-liazy (13).

Wydalanie nadmiaru selenu z organizmu odbywa się poprzez różne mechanizmy biotransformacji. Jednym z nich jest metylacja, która prowadzi do powstania metyloselenolu, wydalanego przez płuca oraz 1- β -metyloseleno-N-acetylo-D-galaktozaminy, wydalanej przez nerki (14).

Selen we wspomaganie leczenia nowotworów

Selen, ze względu na swoje silne właściwości zarówno anty- jak prooksydacyjne, może być wykorzystany w terapii antynowotworowej. Działanie prooksydacyjne selenu wykorzystuje fakt, że komórki nowotworowe mają zaburzoną równowagę pro- i antyoksydacyjną, ponieważ w wyniku intensywnej glikolizy oraz cyklu pentozowego, powstaje w nich dużo reaktywnych form tlenu. Mechanizm działania selenu na komórki nowotworowe jest kompleksowy i obejmuje między innymi produkcję reaktywnych form tlenu, modyfikację grup tiolowych w białkach oraz modyfikację chromatyny. Selen może przyczyniać się do apoptozy komórek modyfikując białka, inaktywując czynniki transkrypcyjne oraz może hamować cykl komórkowy. Modyfikacje grup tiolowych w białkach opierają się na tworzeniu wewnątrzkomórkowych wiązań typu S-Se czy S-Se-S. Strategie działania selenu oraz ich skutki zostały podsumowane w tab. II.

Tabela II. Strategie działania selenu w leczeniu nowotworów (15)

Table II. Functions of selenium in cancer treatment (15)

Strategia działania	Skutki
Produkcja reaktywnych form tlenu	<ol style="list-style-type: none"> 1. Zatrzymanie cyklu komórkowego 2. Wzmoczona odpowiedź immunologiczna 3. Indukcja programowanej śmierci komórki
Modyfikacja grup tiolowych w białkach	<ol style="list-style-type: none"> 1. Zaburzenie szlaku transdukcji sygnału 2. Zaburzenia transkrypcji poprzez zmianę struktury czynników transkrypcyjnych 3. Zmiany związane z siateczką śródplazmatyczną
Modyfikacje chromatyny	<ol style="list-style-type: none"> 1. Inhibicja deacetylazy histonowej 2. Uszkodzenia DNA 3. Inhibicja angiogenezy

W leczeniu nowotworów stosuje się cały szereg różnorodnych związków selenu. Wśród związków nieorganicznych wyróżnia się selenian (IV), zaś spośród form organicznych na uwagę zasługuje selenometionina.

Istnieją także badania, które sugerują, że selen może okazać się pomocny w leczeniu już rozwiniętych nowotworów, poprzez działanie cytotoksyczne, które uszkadza komórki nowotworowe. Wykazano, że selenian (IV) jest wykorzystywany we wspomaganie leczenia nowotworów różnych narządów, m.in.: płuc, prostaty czy macicy. Dodatkowo wykazano również, że zastosowanie selenianu, może wzmocnić działanie promieniowania na dobrze rozwinięte, niezależne od hormonów guzy prostaty (15).

Jednak w raporcie FDA z 2008 r. można znaleźć szereg badań, z których wynika, że suplementacja selenem nie ma wpływu na zmniejszenie ryzyka występowania nowotworów jelita grubego, piersi, płuc, mózgu czy pęcherza moczowego. Natomiast raport ten wskazuje ograniczone dowody na to, iż suplementacja selenem może być stosowana przy zapobieganiu nowotworom tarczycy (4).

Obecnie prace skupiają się na wykorzystaniu do leczenia nowotworów selenu w postaci nanocząstek. Nanocząstki zawierające selen (ang. *SeNP – selenium-containing nanoparticles*), wydają się być obiecującą terapią, ponieważ są bardziej efektywne i mniej toksyczne od tradycyjnych organicznych i nieorganicznych form selenu. Dodatkowo takie nanocząstki, mogą zostać skoniugowane z odpowiednimi ligandami, które będą je kierować do odpowiednich tkanek objętych nowotworem. Skuteczność nanocząstek zależy od dawki oraz od rozmiaru pojedynczej nanocząstki. W 2015 r. Wang i współpr. (16) opublikowali badania z których wynika, że bardziej skuteczne są nanocząstki o mniejszych rozmiarach. Autorzy zastosowali „małe” nanocząstki (35 nm) oraz „duże” (91 nm). Działanie nanocząstek było badane na dwóch liniach komórkowych: ludzkich komórkach raka płaskonabłonkowego Tca8113 i mysich komórkach raka okrężnicy oraz na myszach zainfekowanych mysią linią komórek raka wątroby H22. Stwierdzono, że cząstki o mniejszych rozmiarach zahamowały rozwój komórek nowotworowych w większym stopniu niż „duże” nanocząstki. Po policzeniu komórek linii H22 izolowanych z myszy zainfekowanych wykazano, że zastosowanie nanocząstek w dawce 0,7 mg/kg masy ciała spowodowało 99% zahamowanie proliferacji komórek nowotworowych w próbie z „małymi” nanocząstkami oraz 82% zahamowanie w próbie z „dużymi” nanocząstkami. Dodatkowo nie zauważono toksyczności stosowanych nanocząstek (16).

Nanocząstki selenu wykorzystano też w leczeniu nowotworów złośliwych opornych na wiele leków takich jak rak wątrobowokomórkowy. W jednym z ostatnich badań z 2015 r. Liu i współpr. (17) skonstruowali koniugaty SeNP z kwasem foliowym (FA). Geny dla receptorów kwasu foliowego ulegają często nadekspresji na powierzchni komórek nowotworowych, zatem kwas foliowy jest związkiem, który kieruje nanocząstki selenu wprost do komórek nowotworowych. Skuteczność tych koniugatów badano na ludzkich liniach komórkowych raka wątrobowokomórkowego HepG2 i R-HepG2, z których druga linia składa się z komórek wielolekoopornych. Wykazano między innymi, że taki koniugat ma zdolność do aktywacji szlaków sygnałowych w komórkach, które są indukowane przez reaktywne formy tlenu. Nadprodukcja RFT przyczyniła się do aktywacji szlaków apoptozy komórki (17).

Selen i jego wpływ na układ immunologiczny

Selen ma również istotną rolę w układzie odpornościowym, ponieważ wpływa zarówno na niespecyficzne makrofagi czyli odpowiedź humoralną, jak i limfocyty B i T czyli odpowiedź komórkową. Niedobór selenu przyczynia się do zmniejszonej proliferacji limfocytów T, wpływa również na aktywność komórek NK (*Natural Killer*) (18).

Wykazano, że suplementacja selenem w dawce 100 µg dziennie w formie selenianu, przyczyniła się do podwyższenia ekspresji genów kodujących czynniki odpowiedzialne za biosyntezę białek koniecznych do proliferacji limfocytów odpowied-

niego typu. W warunkach niedoboru selenu wytwarzane są głównie limfocyty Th2, podczas gdy w środowisku bogatym w selen wytwarzane są głównie limfocyty Th1. Limfocyty T izolowane z myszy będących na diecie bogatej w selen odznaczały się zwiększoną ekspresją genów kodujących cytokiny IL-2 oraz IFN- γ , które są produkowane przez limfocyty Th1. Poziom cytokiny IL-4, która przypisywana jest limfocytom Th2 był w tych komórkach niższy niż w próbie kontrolnej (19). Powyższe wnioski wykorzystano w badaniu przeprowadzonym przez *Mahdavi* i współpr. (20) w 2016 r., którego celem było sprawdzenie czy selen może być dobrym adiuwantem do szczepionki na wirusowe zapalenie wątroby typu 2, gdyż u niektórych pacjentów po szczepieniu nie rozwija się prawidłowa odpowiedź immunologiczna. Wykazano, że problem ten spowodowany jest defektem w produkcji IFN- γ , czyli cytokiny produkowanej przez limfocyty Th1. W badaniu wykorzystano nanocząstki selenu mające ok. 60 nm. Podczas badania proliferacji limfocytów wykazano, że myszy, którym podawano selen w dawce 200 μg odznaczały się najwyższym wskaźnikiem proliferacji wyższym, niż w grupie kontrolnej oraz w grupie, która przyjmowała 100 μg selenu. Kolejnym etapem badań był pomiar poziomu produkowanych cytokin i tutaj również wyniki wskazują na korzystne działanie nanocząstek selenu. Aplikacja obu testowanych dawek przyczyniła się do zwiększonej sekrecji IFN- γ . Selen wpłynął również pozytywnie na stosunek IL-4 do IFN- γ oraz na ogólny poziom przeciwciał (20).

Poziom selenu wpływa także na różnicowanie się makrofagów. W warunkach niedoboru selenu powstaje więcej makrofagów prozapalnych M1, zaś w warunkach nadmiaru selenu powstają głównie makrofagi przeciwwzapalne M2. Taki model działania pozwala na indukcję prozapalnej komórkowej odpowiedzi immunologicznej skierowanej przeciwko patogenom wirusowym oraz bakteryjnym przez limfocyty Th1, przy jednoczesnej ochronie przed zbyt silną odpowiedzią immunologiczną i wynikającym z niej uszkodzeniem tkanek regulowaną przez przeciwwzapalne makrofagi M2 (19).

Niedobór selenu może być również groźny w zakażeniach wirusowych, gdyż brak równowagi redox w komórce przyczynia się do rozwoju infekcji. Niedobór tego pierwiastka jest również niekorzystny w przypadku zakażeń podatnymi na mutacje wirusami RNA, które pod wpływem RFT mogą przyjąć bardziej zjadliwą formę (2, 19).

Kolejnym ciekawym badaniem dającym obiecujące wyniki jest badanie *Zhu* i współpr. (21) z 2016 r., którego celem było określenie wpływu selenu na procesy zapalne towarzyszące zapaleniu jelita grubego. W tym doświadczeniu selen występował w połączeniu z picyjaniną (PC), a całość (Se-PC) była izolowana z alg *Spirulina platensis*. Modelami badawczymi były myszy chore na ostre oraz przewlekłe zapalenia jelita grubego, wywołane podawaniem soli sodowej siarczanu dekstranu (DSS). Poziom ekspresji cytokin prozapalnych takich jak: IL-6, TNF- α czy MCP-1 był podwyższony w grupie myszy traktowanej tylko DSS, podczas gdy w grupach traktowanych DSS oraz Se-PC, zarówno w modelu chronicznego jak i ostrego zapalenia, poziom ten był zdecydowanie niższy. Ponadto, poziom cytokiny przeciwwzapalnej IL-10 był znacznie wyższy w grupie traktowanej dodatkowo Se-PC, w porównaniu z grupą kontrolną oraz grupą traktowaną samym DSS. Dodatkowo wykazano, że Se-PC może wpływać na regulację odpowiedzi zapalnej poprzez inhibicję aktywacji czynnika NF- κB (21).

Selen w leczeniu chorób neurodegeneracyjnych

Choroby neurodegeneracyjne rozwijają się najczęściej wskutek działania stresu oksydacyjnego, zatem selen ze swoimi antyoksydacyjnymi właściwościami uważany jest za potencjalny środek terapeutyczny. Badania przeprowadzone na gryzoniach wykazały, że selen hamuje stres oksydacyjny w komórkach mózgu, chroni przed neurodegeneracją oraz przeciwdziała deregulacji mechanizmów sygnałowych (22). Stres oksydacyjny odgrywa dużą rolę w postępującej demencji oraz chorobie Alzheimera. Powoduje on utlenianie białek, lipidów, mRNA i DNA (22). Co ważne poziom selenu w mózgu jest względnie stały nawet w warunkach niedoboru tego pierwiastka. Mózg zaopatrywany jest w selen przez selenoproteinę P, a receptorem, który odpowiada za wiązanie SeP jest ApoER2. Na potwierdzenie tej tezy wykonano badania na myszach, w których wykazano, że myszy, którym usunięto gen kodujący selenoproteinę P lub gen kodujący ApoER2, w warunkach niedoboru selenu były bardziej narażone na zaburzenia neurologiczne, niż myszy typu dzikiego (7). Ze względu na ważną rolę selenu w mózgu prowadzone są badania jego roli m.in. w chorobie Alzheimera i Parkinsona.

Choroba Alzheimera jest jedną z najczęściej występujących chorób neurodegeneracyjnych. Jest to postępująca demencja, która spowodowana jest obecnością pozakomórkowych płytek β -amyloidowych oraz międzykomórkowych splotów neurofibrilarnych w mózgu (7).

Przeprowadzono wiele eksperymentów w których oceniano potencjalną terapeutyczną rolę selenu w chorobie Alzheimera. *Gwon* i wspólr. (23) postanowili sprawdzić czy selen w postaci selenianu sodu (selenian VI) ma zdolność hamowania produkcji β -amyloidu, a tym samym czy może zapobiegać śmierci neuronów indukowanej tym peptydem. Śmierć komórki była indukowana przez zastosowanie 20 μ M 4-hydroksynonenolu (HNE), który jest produktem peroksydacji lipidów. Na podstawie tych doświadczeń stwierdzono, że selenian sodu chroni komórki nerwowe przed negatywnym wpływem produktów peroksydacji lipidów (HNE) oraz przed szkodliwym działaniem β -amyloidu (23).

Następną chorobą neurodegeneracyjną, której leczenie można wspomóc selenem jest choroba Parkinsona. Objawami tej choroby są m.in. spowolnienie ruchów, sztywność mięśni oraz trudności w utrzymaniu równowagi. Podłożem tej choroby jest utrata neuronów produkujących dopaminę w substancji czarnej śródmózgowia. Przyczyną tego zjawiska mogą być mutacje genetyczne lub bezpośrednio czynniki środowiskowe. Cechą charakterystyczną choroby Parkinsona jest również formowanie się ciał Lewy'ego, które zbudowane są z fibryli α -synukleiny i gromadzą się wokół neuronów (22).

Wykonano badania, z których wynika, że selen może przyczynić się do ograniczenia bradykinezji oraz degradacji DNA leukocytów w szczurzym modelu choroby Parkinsona. W tym doświadczeniu sprawdzono wpływ selenu na aktywność lokomotoryczną oraz stopień degradacji DNA leukocytów oraz mózgu w szczurzym modelu choroby Parkinsona indukowanym pestycydem o nazwie parakwat. Aktywność lokomotoryczna szczurów była badana na podstawie pomiaru czasu w jakim szczury przechodziły po wąskiej belce. Dokonywano zarówno pomiaru po przejściu przez pierwsze 20 cm belki oraz po przejściu całej belki. Degradację DNA mierzono za

pomocą testu kometowego. Utworzono 4 grupy: grupę kontrolną, której podawano wodę, grupę Se, której podawano sam selen, grupę PQ, której podawano parakwat oraz grupę Se+PQ, której podawano selen oraz parakwat. Podawanie razem selenu oraz parakwatu pozwoliło na ograniczenie bradykinezji. Zwierzęta z grupy selenowej potrzebowały mniej czasu na przejście pierwszego etapu belki w porównaniu z innymi grupami. Trzeba zaznaczyć, że zwierzęta z grupy traktowanej parakwatem, grupy kontrolnej oraz z grupy Se+PQ pokonywały pierwszy etap przejścia w tym samym czasie. Inaczej rozkładają się pomiary czasu po przejściu przez szczury całej drogi. Znowu najszybciej poradziły sobie zwierzęta z grupy Se. Zwierzęta z grupy kontrolnej oraz zwierzęta z grupy Se+PQ pokonały całą drogę w podobnym czasie, jednak ze znaczącą różnicą w porównaniu do grupy Se. Najwięcej czasu potrzebowały zwierzęta traktowane samym parakwatem, a różnica czasów między grupą PQ a PQ+Se była istotna statystycznie. Autorzy wnioskują, że selen może ograniczać bradykinezję u szczurów traktowanych parakwatem. Z obserwacji na poziomie molekularnym wynika, że stopień degradacji DNA leukocytów w grupie traktowanej parakwatem wynosił ok. 40%, podczas gdy w grupie traktowanej dodatkowo selenem tylko 20%. Nie zaobserwowano znaczących zmian w degradacji DNA mózgu pomiędzy badanymi grupami. Możemy zatem domniemywać, że selen pełnił w tym układzie rolę ochronną w stosunku do DNA leukocytów narażonego na działanie parakwatu, co pozwoliło na zachowanie ich integralności. Jednocześnie nie zaobserwowano wpływu selenu na DNA mózgu (24).

Szkodliwe działanie selenu

Chorobą bezpośrednio wynikającą ze spożycia nadmiernej ilości selenu jest selenoza. Do zatrucia może dojść poprzez spożywanie zbyt dużej ilości suplementów zawierających ten pierwiastek. Typowe objawy selenozy u ludzi to m.in.: biegunka, mdłości, zmęczenie, bóle stawów czy łamliwość paznokci. Przeprowadzono badania, w których sprawdzano skutki toksyczności selenu poprzez przyjmowanie zbyt dużej ilości tego pierwiastka (41749 µg/dzień) w postaci suplementu diety. Przebadano 227 osób, u których stwierdzono różne objawy. Najwięcej badanych skarżyło się na: biegunkę (78%), zmęczenie (75%), wypadanie włosów (72%) oraz bóle stawów (70%). Nieco mniej zauważyło u siebie kruchość i odbarwienie paznokci (61%), zaś tylko 58% badanych odczuwało mdłości. Większość objawów ustępowała niedługo po zakończeniu suplementacji, jednak takie symptomy jak zmęczenie, utrata włosów czy łamliwość paznokci utrzymywały się aż do 90 dni po zakończeniu suplementacji (25). Przyjmuje się, że selen w nadmiarze może indukować stres oksydacyjny. Dodatkowo może dochodzić do zamiany siarki na selen w aminokwasach budujących keratynę, co może przyczynić się do wypadania włosów czy złej kondycji paznokci (6).

Istnieją również przesłanki, że nadmierna suplementacja selenem może przyczynić się do rozwoju cukrzycy typu II. W tym przypadku szczególnie ważne jest zbadanie poziomu selenu w surowicy przed podjęciem decyzji o suplementacji, ponieważ stosunkowo dużo selenu przyjmuje się codziennie z pożywieniem. Opublikowano dwa badania, które wskazują na związek między podwyższonym poziomem selenu w osoczu a występowaniem cukrzycy typu II. W obu badaniach pacjenci z cukrzycą charakteryzowali się podwyższonym poziomem selenu w osoczu (5).

Nie wiadomo dokładnie jakie są potencjalne mechanizmy działania selenu mające przyczyniać się do rozwoju cukrzycy. Istnieją badania, z których wynika, że osoby chore na cukrzycę miały podwyższony poziom selenoproteiny P. W jednym z badań dowiedziono, że selenoproteina P może powodować insulinooporność w hepatocytach poprzez wpływ na kinazę AMPK. W ten sposób selen może wpływać na sekrecję w komórkach wątroby, a tym samym powodować stan zapalny charakterystyczny dla cukrzycy (5). Wykonano również szereg badań na transgenicznym myszach, u których zmieniono ekspresję genu kodującego GPx1. Zarówno myszy z nadekspresją jak i pozbawione wspomnianego genu wykazywały zaburzenia w metabolizmie glukozy oraz działaniu insuliny, zatem ciężko jednoznacznie stwierdzić rolę tego białka w rozwoju cukrzycy (5).

Decyzja o podjęciu suplementacji selenem powinna być poprzedzona pomiarem poziomu pierwiastka w osoczu pacjenta. W ten sposób możemy uchronić pacjentów przed skutkami nadmiernego spożycia selenu.

PODSUMOWANIE

Selen jest pierwiastkiem, którego niewielka ilość potrzebna jest do prawidłowego funkcjonowania organizmu. Stanowi on składnik dwóch aminokwasów, które wchodzi w skład ważnych dla naszego organizmu enzymów.

Przyjmując wymaganą dawkę tego pierwiastka zapewniamy organizmowi ochronę przed stresem oksydacyjnym.

Badania pokazują, że selen może być skuteczny we wspomaganiu leczenia nowotworów, które stanowią obecnie jedno z największych wyzwań dla medycyny. Skuteczność tego pierwiastka zaobserwowano wstępnie również w stosunku do chorób neurodegeneracyjnych oraz w wspomaganiu odpowiedzi immunologicznej. Te optymistyczne wyniki otwierają furtkę do dalszych badań i udoskonalenia terapii leczniczych.

Należy jednak pamiętać, że selen przyjmowany w nadmiarze jest toksyczny dla organizmu. Może przyczynić się bezpośrednio do rozwoju selenozy, pośrednio do rozwoju cukrzycy typu II, może także indukować w komórkach stres oksydacyjny.

B. Klecha, B. Bukowska

SELENIUM IN HUMAN ORGANISM – CHARACTERISTIC OF THE ELEMENT AND ITS POTENTIAL THERAPEUTIC APPLICATION

PIŚMIENNICTWO

1. *Oldfield J.E.*: A brief history of selenium research: From alkali disease to prostate cancer (from poison to prevention). *J. Anim. Sci. Online Supplement*, 2002; 11: 1. – 2. *Duntas L.H., Benvega S.*: Selenium: an element for life. *Endocrine*, 2014; 48(3): 756-775. – 3. *Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids*. National Academy Press, 2000-, <https://www.nap.edu/read/9810/chapter/1> (dostęp z 19.10.2016 r.). – 4. *Selenium and a Reduced Risk of Site-specific Cancers*, FDA-2008-Q-0323, <http://www.fda.gov/Food/IngredientsPackagingLabeling/LabelingNutrition/ucm168527.htm> (dostęp

z 19.10.2016 r.). – 5. *Rocourt C.R.B., Cheng W.*: Selenium Supranutrition: Are the Potential Benefits of Chemoprevention Outweighed by the Promotion of Diabetes and Insulin Resistance?. *Nutrients*, 2013; 5: 1349-1365. – 6. *Fairweather-Tait S.J., Bao Y., Broadley M.R., Collings R., Ford D., Hesketh J.H., Hurst R.*: Selenium in Human Health and Disease. *Antioxid. Redox Signal*, 2011; 14(7): 1337-1383. – 7. *Pitts M.W., Burns C.N., Ogawa-Wong A.N., Kremer P., Berry M.J.*: Selenoproteins in Nervous System Development and Function. *Biol. Trace Elem. Res*, 2014; 161(3): 231-245. – 8. *Labunskyy V.M., Hatfield D.L., Gladyshev V.N.*: Selenoproteins: molecular pathways and physiological roles. *Physiol. Rev.*, 2014; 94(3): 739-777. – 9. *Perkins A.V., Vanderlelie J.J.*: Multiple micronutrient supplementation and birth outcomes: The potential importance of selenium. *Placenta*, 2016; 1-5. – 10. *Brigelius-Flohé R., Maiorino M.*: Glutathione peroxidases. *Biochim. Biophys. Acta*, 2013; 1830(5): 3289-3303.

11. *Gromadzińska J., Reszka E., Bruzelius K., Wąsowicz W., Åkesson B.*: Selenium and cancer: biomarkers of selenium status and molecular action of selenium supplements. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 2008; 47(2): 29-50. – 12. *Sroka J., Madeja Z.*: Udział reaktywnych form tlenu i reduktazy tioredoksyny w regulacji migracji komórek. *Postępy Biochemii*, 2009; 55(2): 145-152. – 13. *Steinbrenner H., Speckman B., Klotz L.*: Selenoproteins: Antioxidant selenoenzymes and beyond. *Arch. Biochem. Biophys*, 2016; 595: 113-119. – 14. *Zeng H., Combs G. F.*: Selenium as an anticancer nutrient: roles in cell proliferation and tumor cell invasion. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 2008; 19: 1-7. – 15. *Fernandes A.P., Gandin V.*: Selenium compounds as therapeutic agents in cancer. *Biochim. Biophys. Acta*, 2015; 1850(8): 1642-1660. – 16. *Wang Y., Chen P., Zhao G., Sun K., Li D., Wan X., Zhang J.*: Inverse relationship between elemental selenium nanoparticle size and inhibition of cancer cell growth in vitro and in vivo. *Food Chem. Toxicol.*, 2015; 85: 71-77. – 17. *Liu T., Zeng L., Jiang W., Fu Y., Zheng W., Chen T.*: Rational design of cancer-targeted selenium nanoparticles to antagonize multidrug resistance in cancer cells. *Nanomedicine*, 2015; 11(4): 947-958. – 18. *Ivory K., Prieto E., Spinks C., Armah C. N., Goldson A. J., Daint J. R., Nicoletti C.*: Selenium supplementation has beneficial and detrimental effects on immunity to influenza vaccine in older adults. *Clinical Nutrition*, 2015, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2015.12.003>. – 19. *Steinbrenner H., Al-Quraishy S., Dkhil M. A., Wunderlich F., Sies H.*: Dietary Selenium in Adjuvant Therapy of Viral and Bacterial Infections. *Adv. Nutr.*, 2015; 6(1): 73-82. – 20. *Mahdavi M., Mavandadnejad F., Yazdi M. H., Faghfuri E., Hashemi H., Homayouni-Oreh S., Farhoudi R., Shahverdi A. R.*: Oral administration of synthetic selenium nanoparticles induced robust Th1 cytokine pattern after HBs antigen vaccination in mouse model. *J. Infect Public. Health*, 2016; <http://dx.doi.org/10.1016/j.jiph.2016.02.006>.

21. *Zhu C., Ling Q., Cai Z., Wang Y., Zhang Y., Hoffmann P. R., Zheng W., Zhou T., Huang Z.*: Selenium-Containing Phycocyanin from Se-Enriched *Spirulina platensis* Reduces Inflammation in Dextran Sulfate Sodium-Induced Colitis by Inhibiting NF- κ B Activation. *J. Agric. Food Chem*, 2016; 64(24): 5060-5070. – 22. *Pillai R., Uyehara-Lock J.H., Bellingher F.P.*: Selenium and Selenoprotein Function in Brain Disorders. *IUBMB Life*, 2014; 66(4): 229-239. – 23. *Gwon A.R., Park J-S., Park J-H., Baik S-H., Jeong H-J., Hyun D-H., Park K.W., Jo D-G.*: Selenium attenuates A β -induced neuronal death. *Neuroscience Letters*, 2010; 369: 391-395. – 24. *Ellwanger J.H., Molz P., Dallemole D.R., dos Santos A.P., Ellwanger Müller T., Cappelletti L., Goncalves da Silva M., Rech Franke S.I., Pra D., Pegaz Henriques J.H.*: Selenium reduces bradykinesia and DNA damage in a rat model of Parkinson's disease. *Nutrition*, 2015; 31: 359-365. – 25. *MacFarquhar J.K., Broussard D. L., Melstrom P., Hutchinson R., Wolkin A., Martin C., Burk R. F., Dunn J. R., Green A. L., Hammond R., Schaffner W., Jones T. F.*: Acute Selenium Toxicity Associated With a Dietary Supplement. *Arch. Intern Med.*, 2010; 170(3): 256-261.