

셀레늄의 항암효과

우주현, 임우성

이화여자대학교 의학전문대학원 이대목동병원 외과

Anticancer Effect of Selenium

Joohyun Woo, Woosung Lim

Department of Surgery, Ewha Womans University Mokdong Hospital, Ewha Womans University School of Medicine, Seoul, Korea

Selenium is an essential microelement in animals including human. Selenium plays an important role in cellular functions such as deoxygenation and detoxification. Also, it can be used in treatment of cardiac disease, hepatic disease, AIDS and various cancers. Recent meta-analysis showed that high selenium exposure was associated with decreased risk of several cancers. Selenium has an effect on anticarcinogenesis through several mechanisms, which are regulation of cell cycles, apoptosis, DNA damage and repair, inhibition of cellular adhesion and migration, anti-angiogenesis and immune modulation. Even though many laboratory studies have provided convincing evidence of these mechanisms, results from epidemiologic and clinical studies of selenium does not coincide with each other. Well-designed trials considering dosage and chemical form of selenium supplement as well as confounding factors and long-term follow-up of them would be needed to use selenium in chemoprevention and therapy of cancers. (Ewha Med J 2017;40(1):17-21)

Received January 3, 2017

Accepted January 4, 2017

Corresponding author

Woosung Lim

Department of Surgery, Ewha Womans University Mokdong Hospital, Ewha Womans University School of Medicine, 1071 Anyangcheon-ro, Yangcheon-gu, Seoul 07985, Korea

Tel: 82-2-2650-5896, Fax: 82-2-2644-7984

E-mail: limw@ewha.ac.kr

Key Words

Selenium; Chemoprevention; Neoplasms

서론

셀레늄은 사람을 포함한 동물에 있어 필수적인 미량원소이다. 셀레늄은 원소형태나 셀레늄화물(selenide, Se^{2-}), 셀레늄산염(selenate, SeO_4^{2-}), 아셀레늄산염(selenite, SeO_3^{2-}) 형태로 환경 속에 존재하고 유기체를 통해 흡수된 후 셀레늄을 포함한 단백질(selenium-containing protein)이나 아미노산 등의 다양한 형태로 전환된다[1]. 포유류에서 생물학적 효과를 가지는 셀레늄은 황이 셀레늄으로 치환된 아미노산인 셀레노시스테인(selenocystein)을 포함하는 셀레늄단백질(selenoprotein)의 형태로서 생체 내에서 일정한 농도로 유지된다. 글루타티온과산화효소(glutathione peroxidase), 티오레독신환원효소(thioredoxin reductase)가 대표적인 예이다[2,3].

셀레늄은 여러 가지 세포기능에서 중요한 역할을 한다. 가장 잘

알려진 역할은 세포에서 환원작용을 통해 항산화 및 항독성 효과를 나타내는 것이다[3]. 과산화물을 환원시킴으로써 세포막을 유지시키고 프로스타사이클린(prostacyclin)의 생산을 보호하며 지질, 지질단백, DNA 등이 산화에 의한 더 이상 손상되지 않도록 도와준다[4]. 또한 활성형태 갑상샘호르몬의 생물학적 가용성을 조절하고 DNA 합성시에 뉴클레오티드를 줄이며 세포내의 환원상태를 조절한다[2,5]. 뿐만 아니라 셀레늄은 효소조절제, 항암제, 항균제, 항고혈압제, 항바이러스제, 사이토카인유도인자, 면역조절자 등의 다양한 기능이 알려져 있다[6]. 일부 셀레늄단백질에 대해서만 생물학적 기능이 밝혀져 있음에도 불구하고 셀레늄이 심장질환, 간질환, AIDS, 다양한 암의 예방 및 치료에 있어서 중요한 역할을 함은 분명하다[7].

1960년대 후반과 1970년대 초반에 몇 가지 암의 사망률과 셀레늄의 역상관관계를 근거로 하여 셀레늄의 항암 효과가 처음으로

제시되었다[8,9]. 1,312명의 피부암 환자를 대상으로 한 전향적, 이중맹검, 무작위 연구결과를 보면, 셀레늄을 복용한 군에서 전체 암 사망률이 50% 감소하였고, 전체 암 발생률이 37% 감소하였다[10]. 그러나 35,533명의 건강한 남성을 대상으로 한 이중맹검, 무작위 연구의 최대 12년 추적결과, 셀레늄은 전립선암의 발생률을 낮추지 못하였고 셀레늄이 높은 상태의 남성에서는 전립선암의 위험도를 오히려 증가시켰다[11,12]. 최근 보고된 메타분석 연구에 따르면, 높은 농도의 셀레늄에 노출되었을 때 전체 암 발생률이 22% 감소하였다. 암종별로 나누어볼 때 유방암, 폐암, 식도암, 위암, 전립선암의 발생률은 감소하였고, 대장암, 직장암, 방광암, 피부암의 발생률과는 관련이 없었다[13].

본 종설에서는 암 발생 및 치료와 셀레늄에 관한 최신 연구 결과를 바탕으로 셀레늄이 항암효과를 나타내는 기전에 대하여 고찰해 보고 임상에서 셀레늄을 적용할 수 있는 방향을 모색해 보고자 한다.

본 론

1. 셀레늄의 용량

셀레늄은 상대적으로 좁은 허용범위를 가진다. 100–200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 을 섭취했을 때 필수적인 미량원소로서의 기능을 하고, 0.1 mg/kg 보다 낮으면 결핍, 1 mg/kg을 초과하면 독성 증상이 나타날 수 있다[14]. 셀레늄이 영양소로서 요구되는 농도보다 높고 독성을 나타내는 농도보다 낮은 농도에서 셀레늄효소가 최대로 발현되면서 항암효과를 가질 수 있다[15,16]. 사람에서 매일 하루 55 μg 의 셀레늄이 권장되고 하루 100–200 μg 은 유전자의 손상과 암 발생을 억제한다[17]. 심한 부작용을 일으키지 않는 최대 셀레늄 섭취량이 하루 600 μg 에서 1,600 μg 에 이르기까지 개인마다 상당한 차이가 있어 셀레늄의 안전한 최대 섭취량은 하루 400 μg 으로 제안된다[18]. 한편, 셀레늄의 최소 요구량은 하루 40 μg 이며 하루 11 μg 보다 적게 섭취할 경우 심장이나 근육질환, 관절 질환을 일으킬 수 있다[16]. 하루 5 mg 정도의 셀레늄을 섭취하면 머리카락과 손톱이 손상되는 셀레늄중독증(selenosis)이 생긴다. 매일 섭취하는 셀레늄은 전혈(whole blood), 혈장, 모유, 24시간 소변에서의 셀레늄 농도와 상관관계가 있다[19].

2. 셀레늄의 형태와 대사

셀레늄이 다양한 생물학적 작용을 하는데 있어서 화학적 형태가 중요한 영향을 미친다. 셀레늄은 섭취된 후 저분자량의 무기 화합물과 유기화합물로 대사되어 셀레늄단백질이 되거나 셀레늄 결합단백질에 결합하여 다양한 기능을 한다. 동물은 무기셀레늄을 유기형태로 전환하는 과정에서 다양한 중간 대사산물을 합성한다. 셀레늄화수소(hydrogen selenide)는 아셀렌산나트륨(sodium

selenite)로부터 만들어지거나 특이적 셀레늄단백질인 셀레노시스테인으로부터 유리되는 주된 대사산물이다. 체내에서 순환하는 셀레늄의 90%는 셀레늄단백질의 형태이고 5%만이 다른 대사산물 형태로 존재하는데, 셀레늄화수소는 셀레늄인산염(selenophosphate)으로 활성화된 후 셀레늄단백질로 합성되는 과정에 셀레늄을 제공한다[20]. 아셀렌산나트륨과 셀레노메티오닌은 여러 가지 동물모델에서 용량이 증가함에 따라 종양의 성장을 억제하는 효과가 크다고 보고되었다. 아셀렌산나트륨은 DNA 단일 가닥과 이중 가닥 모두를 손상시키지만, 셀레노메티오닌은 DNA를 손상시키지 않는다. 유기 셀레늄은 높은 농도에서도 DNA를 손상시키지 않으면서 세포자멸사를 유도한다[21].

한편, 메틸화는 셀레늄 대사에서 주된 경로이고 메틸화 후에 생긴 대사산물은 가장 효과적으로 암발생과정을 억제하는 셀레늄 화합물이다[22]. 특히 메틸셀레노시스테인(methylselenocysteine)은 비특이적 셀레늄함유단백질인 셀레노메티오닌과 비교할 때 항암예방효과가 있는 형태의 셀레늄이다[23,24].

3. 셀레늄과 암과의 관계

1) 동물모델을 이용한 연구

200여개 이상의 동물을 대상으로 한 연구에서 셀레늄이 화학물질, 바이러스 혹은 이식된 종양에 의해 유도된 암 발생을 억제하는 작용을 평가하기 위하여 일반적인 섭취량보다 높은 용량의 셀레늄을 사용하였다. 60%이상의 연구에서 셀레늄을 투여한 군에서 대조군에 비하여 15%–35%의 암발생률 억제를 보여주었다. 셀레늄이 발암과정을 억제하는 효과는 암이 발생하기 전이나 발생과정 초기에 셀레늄이 투여되었을 때 나타났다. 셀레늄에 충분히 노출된 세포에서는 내인성 및 외인성 발암요인에 대하여 덜 민감하였다[25].

2) 사람을 대상으로 한 연구

사람에서 셀레늄 섭취와 암발생 및 생물표지자(biomarker)에 관한 몇 가지 연구들은 암예방에 있어 셀레늄의 긍정적인 효과를 보여주었다 이 연구들은 298명에서 29,584명에 이르기까지 다양한 규모의 환자들을 대상으로 하였으며 셀레늄은 하루 30–200 μg 으로 2–8년 동안 공급되었다. 셀레늄은 아셀렌산나트륨이나 셀레늄을 함유한 효모 형태로 셀레늄 단독 혹은 다른 무기영양소와 함께 공급되었다. 연구 결과, 전체암 사망률이 9%–50% 감소되었고 폐암, 대장 및 직장암, 전립선암 발생률은 46%–63%까지 감소되었다[10,26–30].

4. 항발암과정(anticarcinogenesis)의 기전

1) 세포주기조절 및 세포자멸사(apoptosis)

셀레늄은 영양소로서의 농도에서 세포의 주기 조절에 관여함으

로써 세포 성장에 중요한 역할을 한다[31,32]. HL-60세포에서 낮은 농도의 셀레늄은 c-Myc, cyclin C, cyclin-dependent kinase (CDK)와 같은 세포 주기 관련 유전자들의 발현을 상향조절하고 세포 증식을 촉진한다[33]. 또한 지질 히드로과산화물(hydroperoxide)과 같은 활성 산소는 셀레늄이 부족할 때 세포사에 관여한다[34]. 그러나 일부 암세포에서는 셀레늄이 결핍되거나 산화 스트레스 환경에서도 선택적으로 생존에 유리하게 작용한다. 대부분의 간암 세포주, 유방암 세포주, 대장암 세포주, 모든 흑색종 세포주는 셀레늄 결핍으로 유도된 세포사에 대하여 저항성을 보였다[35].

셀레늄은 여러 가지 방법으로 세포주기를 정지시킬 수 있다. 아셀레늄산염은 S 주기에서 카스파제-비 의존성 세포자멸사를 일으키고, 메틸화된 셀레늄은 G1 주기에서 카스파제 관련 세포자멸사에 관여한다[36]. 또한 메틸화된 셀레늄은 세포자멸사를 억제하는 Bcl-XL, survivin 두 단백질의 발현을 하향조절하고 항암약제의 효과를 증가시킬 수 있다[37]. P53의 기능이 상실된 세포에서 DNA 손상과 관계없이 셀레늄에 의해 세포자멸사가 유도됨으로써 항암효과를 가질 수 있다[23,38]. 유방의 상피세포에서 셀레늄이 G1/S 세포주기에 관련한 단백질을 변화시키고 DNA 합성을 감소시킴으로써 독성효과와 상관없이 세포자멸사를 일으켰으며 메틸셀레노시스테인은 세포성장을 저해하고 cdk2 키나아제의 활성 또한 확연히 감소시켰다[39].

세포주에서 셀레늄을 처리했을 때 세포 증식과 자멸사와 관련된 유전자의 발현이 증가하였다[40]. 9명의 건강한 사람을 대상으로 한 연구에서 6주간 하루 100 μ g의 셀레늄을 섭취하였을 때 셀레늄의 혈중 농도가 증가하면서 리보솜 단백질과 유전자부호해독 요인(translational factor) 유전자의 발현이 증가하였는데 이는 셀레늄단백질의 생산과 림프구의 기능이 증가하는 것과 연관이 있을 것으로 생각된다[40]. 한편 셀레늄의 독성 농도에서는 티오레독신 환원효소의 전령 RNA (mRNA)의 변이가 증가하였다[41].

2) DNA 손상과 복구

셀레늄은 p53 유전자의 활성화에 영향을 준다. 셀레늄을 장기간 처리하였을 때 암조직과 정상 조직 모두에서 DNA 이중나선구조가 깨지거나 프레임시프트 삭제가 발생하는 등 DNA가 손상될 수 있으며 이러한 DNA 손상은 p53, p38을 활성화시키고 카스파제(caspase)와 독립된 세포자멸사를 유도한다[42-44]. P53은 정상세포에서 DNA 복구 과정에 관여하고, 암세포에서는 p53의 돌연변이가 발생하면서 이러한 기능이 손상된다. 셀레늄의 농도는 p53의 기저 작용을 결정하는데 중요한 요소이며 적당한 농도에서 p53-의존 DNA 복구를 하도록 한다. 또한 셀레늄화합물은 DNA 복구에 관여하는 효소인 메틸전이효소(methyltransferase)의 작용을 저해하여 암발생이 시작된 후 항암작용에 있어서 주된 역할을

한다[45].

3) 세포의 이동과 전이

셀레늄은 다양한 분자를 표적으로 하여 세포의 부착과 이동을 억제함으로써 암세포가 기저막을 침윤하거나 전이되는 것을 줄일 수 있다[46,47]. 마이크로몰 단위의 아셀레늄산염을 HeLa세포에 처리하였을 때 농도가 증가함에 따라 세포 표면의 섬유결합소(fibronectin) 수용체의 활성을 감소시킴으로써 세포의 군집형성을 억제하고 세포외기질에의 부착이 감소하였다[48,49]. 또한 아셀레늄산염은 세포외기질단백질의 분해와 관련된 matrix metalloproteinase (MMP), urokinase-type plasminogen activator (uPA) 발현을 억제하고 암세포의 침윤을 억제하는 것과 관련된 tissue inhibitor of metalloproteinase (TIMP) 1의 발현을 증가시킬 수 있다[50,51]. 셀레노메티오닌은 활성산소(reactive oxygen species)를 감소시키고 Akt 의존 MMP분비를 억제함으로써 암세포의 침윤을 억제한다[52]. 또한 셀레늄을 처리하여 전이에 주요하게 작용하는 오스테오펌틴(osteopontin) 유전자가 하향조절(downregulation)되었다[53].

4) 혈관형성억제(anti-angiogenesis)

셀레늄은 미세혈관에 있는 내피세포의 세포주기를 정지시킴으로써 종양의 미세혈관의 밀도를 감소시키고 미세혈관 생성을 억제하였다[36,54]. 또한 동물모델에서 항암제와 병용투여 하였을 때 치료의 상승효과가 보고되었다[55]. 특히, 메틸셀레늄은 몇 가지 암세포주에서 vascular endothelial growth factor (VEGF) 등의 혈관신생을 조절하는 주요 분자의 발현을 빠르게 억제하는 효과가 있다[56].

5) 면역 조절

셀레늄의 항암효과는 세포의 면역에 대한 영향과 관련이 있을 수 있다. 셀레늄은 세포독성작용을 하는 세포를 활성화 시키고 사이토카인 수용체발현과 림프구의 증식을 촉진한다[57]. 세포독성 T 림프구의 세포막은 특히 셀레늄 결핍에 민감하다. 세포독성 T 림프구의 수와 활성이 감소하면 림프독소(lymphotoxin) 배출이 감소하고 백혈구와 대식세포의 이동이 저해된다. 이와 관련한 임상 연구에서 셀레늄을 공급한 두경부암 환자에서 세포독성 T 림프구의 활성이 증가됨이 보고되었다. 또한 셀레늄이 부족하면 항체 생산과 특이세포면역과 관련된 면역과정에도 결함이 발생한다[58]. 뿐만 아니라 셀레늄은 인터루킨-2 수용체 발현을 자극함으로써 자연살해세포(natural killer cell)를 통한 면역에도 영향을 준다[59].

결론

여러 가지 역학연구 및 실험연구 결과를 통해 셀레늄의 암의 발생 억제 작용이 제시되어 왔다. 셀레늄은 세포성장, 세포주기, DNA손상, 실제 세포 자멸사, 세포신호전달체계의 변화, 세포의 이동이나 혈관형성 및 면역에 이르기까지 다양한 기전을 통해 암 세포의 발생을 조기에 억제할 수 있다. 이에 대한 실험연구 결과의 축적에도 불구하고 사람을 대상으로 한 연구나 역학적 조사에서 상반된 결과가 보고되기도 했지만 이러한 결과는 환경적 영향이나 유전적 감수성 등의 혼란요인을 고려해야 하여야 해석해야 한다. 특히 셀레늄의 농도나 유기형태 혹은 무기형태, 메틸화여부 등에 따라 암발생억제의 효과에 다른 영향을 줄 수 있다. 따라서 지금까지 보고된 연구들의 한계점을 극복하기 위해 셀레늄의 생화학적 작용 기전에 대한 실험 연구를 바탕으로 잘 계획된 대규모의 장기적인 임상 연구 데이터가 필요하며 이를 통해 암발생억제 효과를 위한 실제적인 셀레늄의 적용이 이루어질 수 있겠다.

References

- Merian E. Introduction on environmental chemistry and global cycles of chromium, nickel, cobalt beryllium, arsenic, cadmium and selenium, and their derivatives. *Toxicol Environ Chem* 1984;8:9-38.
- Allan CB, Lacourciere GM, Stadtman TC. Responsiveness of selenoproteins to dietary selenium. *Annu Rev Nutr* 1999;19:1-16.
- Behne D, Kyriakopoulos A. Mammalian selenium-containing proteins. *Annu Rev Nutr* 2001;21:453-473.
- Neve J. Selenium as a risk factor for cardiovascular diseases. *J Cardiovasc Risk* 1996;3:42-47.
- Kohrle J. The deiodinase family: selenoenzymes regulating thyroid hormone availability and action. *Cell Mol Life Sci* 2000;57:1853-1863.
- Ip C, Ganther H. Biological activities of trimethylselenium as influenced by arsenite. *J Inorg Biochem* 1992;46:215-222.
- Rayman MP. The importance of selenium to human health. *Lancet* 2000;356:233-241.
- Shamberger RJ, Frost DV. Possible protective effect of selenium against human cancer. *Can Med Assoc J* 1969;100:682.
- Schrauzer GN, Rhead WJ. Interpretation of the methylene blue reduction test of human plasma and the possible cancer protecting effect of selenium. *Experientia* 1971;27:1069-1071.
- Clark LC, Combs GF Jr, Turnbull BW, Slate EH, Chalker DK, Chow J, et al. Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin. A randomized controlled trial. Nutritional Prevention of Cancer Study Group. *JAMA* 1996;276:1957-1963.
- Klein EA, Thompson IM Jr, Tangen CM, Crowley JJ, Lucia MS, Goodman PJ, et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA* 2011;306:1549-1556.
- Kristal AR, Darke AK, Morris JS, Tangen CM, Goodman PJ, Thompson IM, et al. Baseline selenium status and effects of selenium and vitamin e supplementation on prostate cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2014;106:djt456.
- Cai X, Wang C, Yu W, Fan W, Wang S, Shen N, et al. Selenium exposure and cancer risk: an updated meta-analysis and meta-regression. *Sci Rep* 2016;6:19213.
- Lobinski R, Edmonds JS, Suzuki KT, Uden PC. Species-selective determination of selenium compounds in biological materials. *Pure Appl Chem* 2000;72:447-461.
- Combs GF Jr. Current evidence and research needs to support a health claim for selenium and cancer prevention. *J Nutr* 2005;135:343-347.
- Whanger PD. Selenium and its relationship to cancer: an update. *Br J Nutr* 2004;91:11-28.
- Monsen ER. Dietary reference intakes for the antioxidant nutrients: vitamin C, vitamin E, selenium, and carotenoids. *J Am Diet Assoc* 2000;100:637-640.
- Yang G, Zhou R. Further observations on the human maximum safe dietary selenium intake in a seleniferous area of China. *J Trace Elem Electrolytes Health Dis* 1994;8:159-165.
- Yang G, Yin S, Zhou R, Gu L, Yan B, Liu Y, et al. Studies of safe maximal daily dietary Se-intake in a seleniferous area in China. Part II: relation between Se-intake and the manifestation of clinical signs and certain biochemical alterations in blood and urine. *J Trace Elem Electrolytes Health Dis* 1989;3:123-130.
- Veres Z, Kim IY, Scholz TD, Stadtman TC. Selenophosphate synthetase. Enzyme properties and catalytic reaction. *J Biol Chem* 1994;269:10597-10603.
- El-Bayoumy K, Sinha R. Mechanisms of mammary cancer chemoprevention by organoselenium compounds. *Mutat Res* 2004;551:181-197.
- Abdulah R, Miyazaki K, Nakazawa M, Koyama H. Chemical forms of selenium for cancer prevention. *J Trace Elem Med Biol* 2005;19:141-150.
- Ip C. Lessons from basic research in selenium and cancer prevention. *J Nutr* 1998;128:1845-1854.
- Ghose A, Fleming J, Harrison PR. Selenium and signal transduction: roads to cell death and anti-tumour activity. *Biofactors* 2001;14:127-133.
- Gromadzinska J, Reszka E, Bruzelius K, Wasowicz W, Akesson B. Selenium and cancer: biomarkers of selenium status and molecular action of selenium supplements. *Eur J Nutr* 2008;47 Suppl 2:29-50.
- Blot WJ, Li JY, Taylor PR, Guo W, Dawsey S, Wang GQ, et al. 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.
- Yu SY, Zhu YJ, Li WG. Protective role of selenium against hepatitis B virus and primary liver cancer in Qidong. *Biol Trace Elem Res* 1997;56:117-124.

28. Blot WJ, Li JY, Taylor PR, Guo W, Dawsey SM, Li B. The Linxian trials: mortality rates by vitamin-mineral intervention group. *Am J Clin Nutr* 1995;62(6 Suppl):1424S-1426S.
29. Bonelli L, Camoriano A, Ravelli P, Missale G, Bruzzi P, Aste H. Reduction of the incidence of metachronous adenomas of the large bowel by means of antioxidants. In: Proceedings of International Selenium Tellurium Development Association; 1998; Scottsdale, AZ. p.91-94.
30. Prasad MP, Mukundan MA, Krishnaswamy K. Micronuclei and carcinogen DNA adducts as intermediate end points in nutrient intervention trial of precancerous lesions in the oral cavity. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1995;31B:155-159.
31. McKeehan WL, Hamilton WG, Ham RG. Selenium is an essential trace nutrient for growth of WI-38 diploid human fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1976;73:2023-2027.
32. Pines J. The cell cycle kinases. *Semin Cancer Biol* 1994;5:305-313.
33. Zeng H. Selenite and selenomethionine promote HL-60 cell cycle progression. *J Nutr* 2002;132:674-679.
34. Saito Y, Yoshida Y, Akazawa T, Takahashi K, Niki E. Cell death caused by selenium deficiency and protective effect of antioxidants. *J Biol Chem* 2003;278:39428-39434.
35. Irmak MB, Ince G, Ozturk M, Cetin-Atalay R. Acquired tolerance of hepatocellular carcinoma cells to selenium deficiency: a selective survival mechanism? *Cancer Res* 2003;63:6707-6715.
36. Jiang C, Wang Z, Ganther H, Lu J. Distinct effects of methylseleninic acid versus selenite on apoptosis, cell cycle, and protein kinase pathways in DU145 human prostate cancer cells. *Mol Cancer Ther* 2002;1:1059-1066.
37. Hu H, Li GX, Wang L, Watts J, Combs GF Jr, Lu J. Methylseleninic acid enhances taxane drug efficacy against human prostate cancer and down-regulates antiapoptotic proteins Bcl-XL and survivin. *Clin Cancer Res* 2008;14:1150-1158.
38. Kaecck M, Lu J, Strange R, Ip C, Ganther HE, Thompson HJ. Differential induction of growth arrest inducible genes by selenium compounds. *Biochem Pharmacol* 1997;53:921-926.
39. Sinha R, Medina D. Inhibition of cdk2 kinase activity by methylselenocysteine in synchronized mouse mammary epithelial tumor cells. *Carcinogenesis* 1997;18:1541-1547.
40. Pagmantidis V, Meplan C, van Schothorst EM, Keijer J, Hesketh JE. Supplementation of healthy volunteers with nutritionally relevant amounts of selenium increases the expression of lymphocyte protein biosynthesis genes. *Am J Clin Nutr* 2008;87:181-189.
41. Selenius M, Fernandes AP, Brodin O, Bjornstedt M, Rundlof AK. Treatment of lung cancer cells with cytotoxic levels of sodium selenite: effects on the thioredoxin system. *Biochem Pharmacol* 2008;75:2092-2099.
42. Rudolf E, Rudolf K, Cervinka M. Selenium activates p53 and p38 pathways and induces caspase-independent cell death in cervical cancer cells. *Cell Biol Toxicol* 2008;24:123-141.
43. Thirunavukkarasu C, Premkumar K, Sheriff AK, Sakthisekaran D. Sodium selenite enhances glutathione peroxidase activity and DNA strand breaks in hepatoma induced by N-nitrosodiethylamine and promoted by phenobarbital. *Mol Cell Biochem* 2008;310:129-139.
44. Letavayova L, Vlasakova D, Spallholz JE, Brozmanova J, Chovanec M. Toxicity and mutagenicity of selenium compounds in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mutat Res* 2008;638:1-10.
45. Smith ML, Lancia JK, Mercer TI, Ip C. Selenium compounds regulate p53 by common and distinctive mechanisms. *Anticancer Res* 2004;24:1401-1408.
46. Liotta LA, Tryggvason K, Garbisa S, Hart I, Foltz CM, Shafie S. Metastatic potential correlates with enzymatic degradation of basement membrane collagen. *Nature* 1980;284:67-68.
47. Iwamoto Y, Robey FA, Graf J, Sasaki M, Kleinman HK, Yamada Y, et al. YIGSR, a synthetic laminin pentapeptide, inhibits experimental metastasis formation. *Science* 1987;238:1132-1134.
48. Yan L, Frenkel GD. Inhibition of cell attachment by selenite. *Cancer Res* 1992;52:5803-5807.
49. Yan L, Frenkel GD. Effect of selenite on cell surface fibronectin receptor. *Biol Trace Elem Res* 1994;46:79-89.
50. Yoon SO, Kim MM, Chung AS. Inhibitory effect of selenite on invasion of HT1080 tumor cells. *J Biol Chem* 2001;276:20085-20092.
51. Forget MA, Desrosiers RR, Beliveau R. Physiological roles of matrix metalloproteinases: implications for tumor growth and metastasis. *Can J Physiol Pharmacol* 1999;77:465-480.
52. Kim Y, Lee YS, Choe J, Lee H, Kim YM, Jeoung D. CD44-epidermal growth factor receptor interaction mediates hyaluronic acid-promoted cell motility by activating protein kinase C signaling involving Akt, Rac1, Phox, reactive oxygen species, focal adhesion kinase, and MMP-2. *J Biol Chem* 2008;283:22513-22528.
53. Unni E, Kittrell FS, Singh U, Sinha R. Osteopontin is a potential target gene in mouse mammary cancer chemoprevention by Se-methylselenocysteine. *Breast Cancer Res* 2004;6:R586-R592.
54. Wang Z, Hu H, Li G, Lee HJ, Jiang C, Kim SH, et al. Methylseleninic acid inhibits microvascular endothelial G1 cell cycle progression and decreases tumor microvessel density. *Int J Cancer* 2008;122:15-24.
55. Bhattacharya A, Seshadri M, Oven SD, Toth K, Vaughan MM, Rustum YM. Tumor vascular maturation and improved drug delivery induced by methylselenocysteine leads to therapeutic synergy with anticancer drugs. *Clin Cancer Res* 2008;14:3926-3932.
56. Jiang C, Ganther H, Lu J. Monomethyl selenium: specific inhibition of MMP-2 and VEGF expression: implications for angiogenic switch regulation. *Mol Carcinog* 2000;29:236-250.
57. Kiremidjian-Schumacher L, Roy M, Wishe HI, Cohen MW, Stotzky G. Supplementation with selenium augments the functions of natural killer and lymphokine-activated killer cells. *Biol Trace Elem Res* 1996;52:227-239.
58. Arthur JR, McKenzie RC, Beckett GJ. Selenium in the immune system. *J Nutr* 2003;133(5 Suppl 1):1457S-1459S.
59. Ferencik M, Ebringer L. Modulatory effects of selenium and zinc on the immune system. *Folia Microbiol (Praha)* 2003;48:417-426.