

# Selēna evolūcija no indes līdz zāļvielu kandidātiem

Dr. Pāvels Arsenjans, Dr. Irina Šestakova, Dr. Ilona Domračeva, Edgars Paegle, Jeļena Vasiļjeva  
Latvijas Organiskās Sintēzes institūts



# Selēns ir unikāls elements cilvēka veselībai

## Veselības uzlabošana

Uzlabo auglību      CNS darbību      Tiroīdo hormonu regulāciju      Stimulē imūno sistēmu      Kavē novecošanos

## Ārstnieciskais efekts pret

**Vēzi**      Vīrusiem      Sirds slimībām      Diabētu      Astmu      Artrītu      Muskuļu distrofiju

## Selēna trūkums līdz vairākām slimībām un patoloģijām

reproduktīvā mazspēja; paaugstināta jutība pret iekaisuma slimībām; ādas, matu un nagu slimības; zema imunitāte; kardiomiopātija; augšanas aizkavēšanos bērniem; plaušu virsmaktīvās sistēmas patoloģijas; kretinisms; ateroskleroze; katarakta; aknu slimība; anēmija.

# Pasaulē ražo aptuveni 2000 t selēna gadā

17%

Pretsēnīšu šampūni  
(selēna sulfīds līdz 2,5%)



Produkti ar paaugstinātu selēna saturu:  
vistu olas, maize, piens, minerālūdens u.c.

Dzīvnieku barība



Sel-Plex® 2000



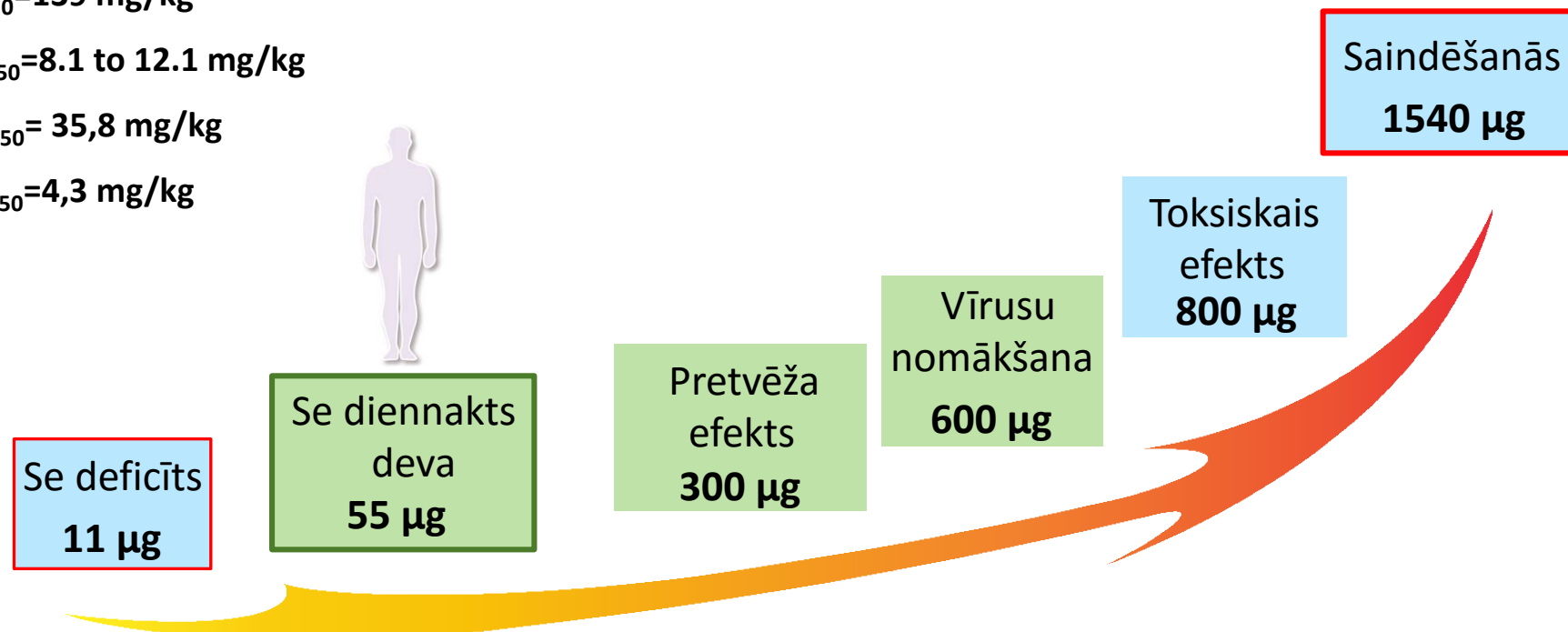
ORGANIC SELENIUM

Uztura bagātinātāji  
( $\text{Na}_2\text{SeO}_3$ , selēnocisteīns,  
selēnometionīns)



# Selēna toksiskais efekts

SeS	LD <sub>50</sub> =139 mg/kg
Na <sub>2</sub> SeO <sub>3</sub>	LD <sub>50</sub> =8.1 to 12.1 mg/kg
Selenocisteīns	LD <sub>50</sub> = 35,8 mg/kg
Selenometionīns	LD <sub>50</sub> =4,3 mg/kg



šauras devas diapazons starp selēna terapeitisko un toksisko devu

# Selenīti kā pretvēža aģenti

$\text{Na}_2\text{SeO}_3$  kavē sarkomas augšanu par **100%** (20 mg/kg), gandrīz visi dzīvnieki iet bojā

68% (10 mg/kg), blakus efekti

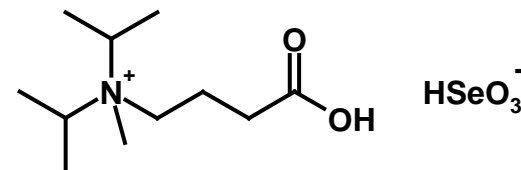
55% (2 mg/kg), puse dzīvnieku iet bojā



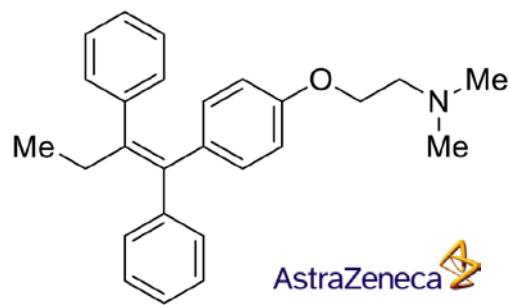
Struktūras-aktivitātes pētījumi:

- a) amonija hidroselenītu rindā
- b) N-heterociklu hidroselenītu rindā
- c) Aminokābju, di- un tripeptīdu hidroselenītu rindā
- d) Betaīnu hidroselenītu rindā

Aizvietoto betaīnu hidroselenītiem piemīt lieliska pretvēža aktivitāte *in vivo* (83÷100%).

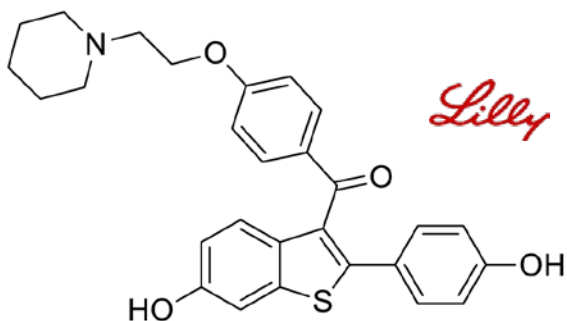


# Selektīvi estrogēna receptoru modulatori



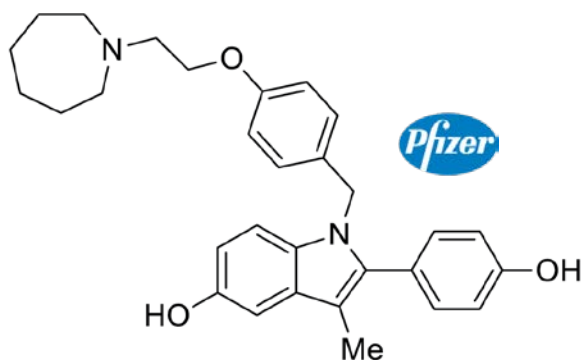
Tamoxifen (Nolvadex)

AstraZeneca



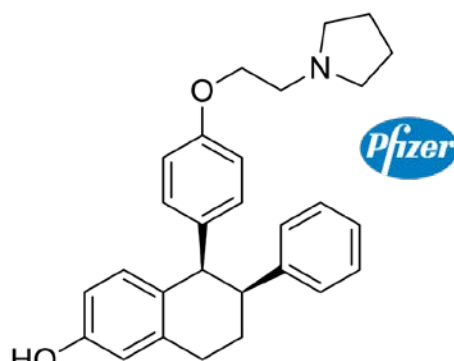
Raloxifene (Evista)

Lilly



Bazedoxifene (Viviant)

Pfizer



Lasofoxifene (Fablyn)

Pfizer

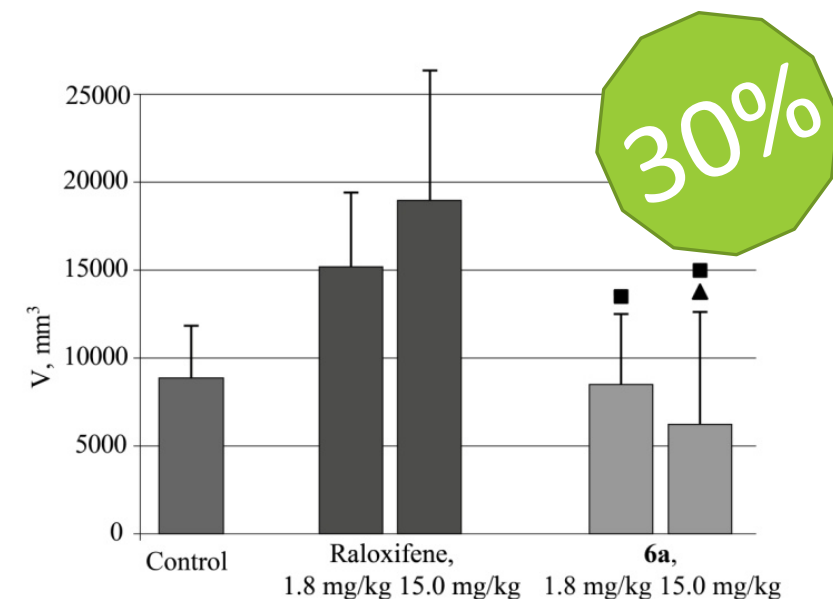
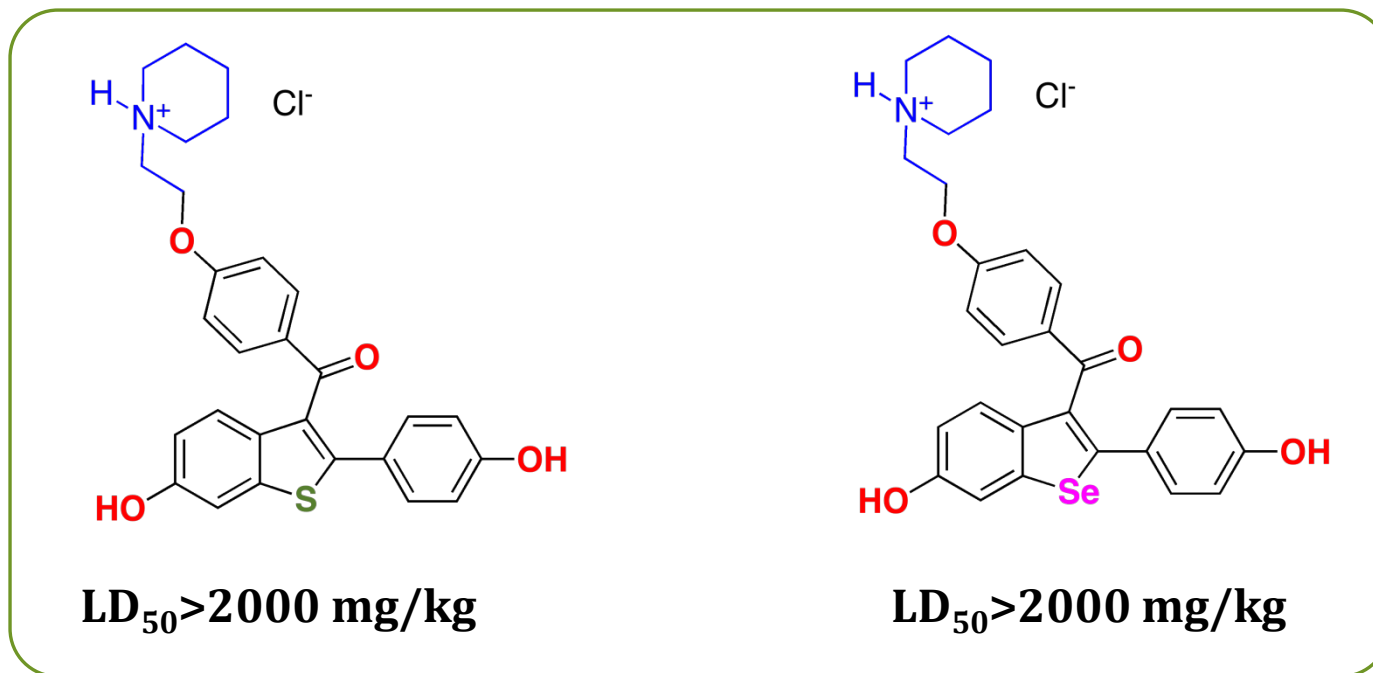
## Terapija:

Pretvēža preparāti,  
antiosteoporozes līdzekļi,  
Mazina krūts vēža risku,  
Mazina LDL holesterīna līmeni,  
Noverš prostatas vēža veidošanos.

## Blakus efekti:

Paaugstina dzemdes vēža risku,  
palielina asins recekļa riska faktoros,  
Izraisa krampjus kājās,  
elpošanas traucējumu, sāpes krūtī,  
redzes izmaiņas, u.c.

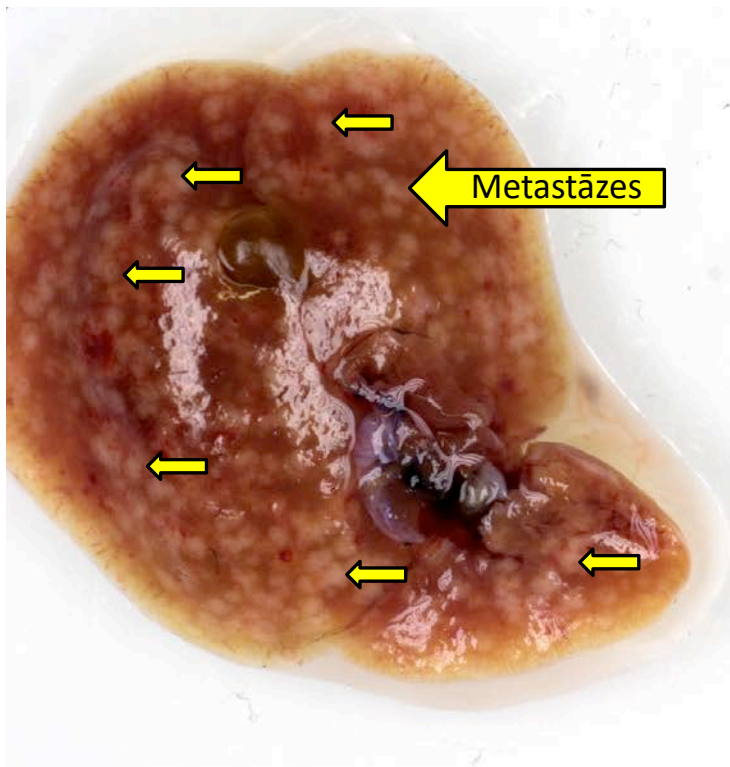
# Raloksifēns un selēna analogs



Selēna analogs spēj kavēt krūts vēža augšanu par **30%** (deva - 15 mg/kg), bet raloksifēns ir neaktīvs (4T1 karcinoma, BALB/c peļu matītes).

Arsenyan et al, *Eur. J. Med. Chem.*, **2014**, 3831-3840.

# Selēna analogs novērš metastāžu veidošanos



Raloksifēns **X**



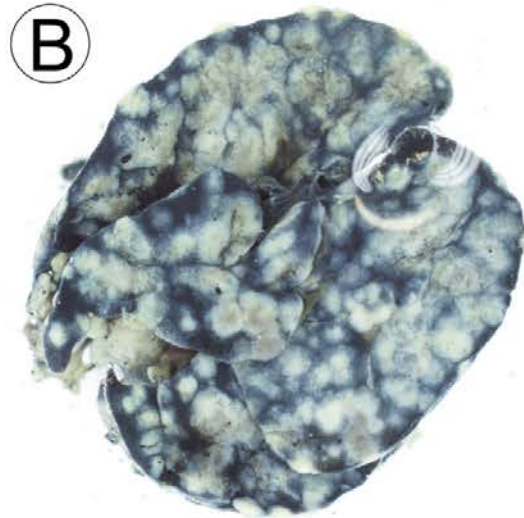
Se-raloksifēns **✓**



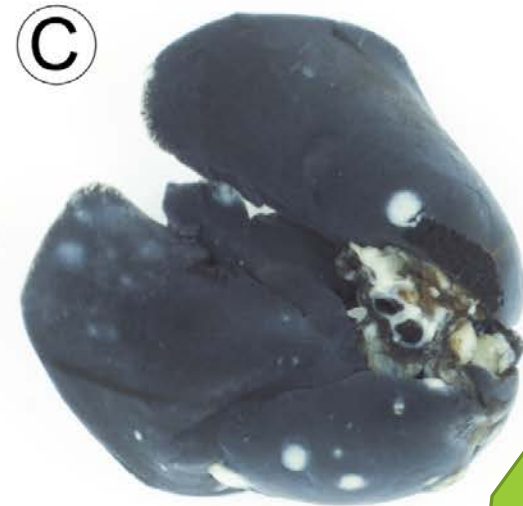
# Selēna analogs novērš metastāžu veidošanas



Peles plaušas



Kontrolē

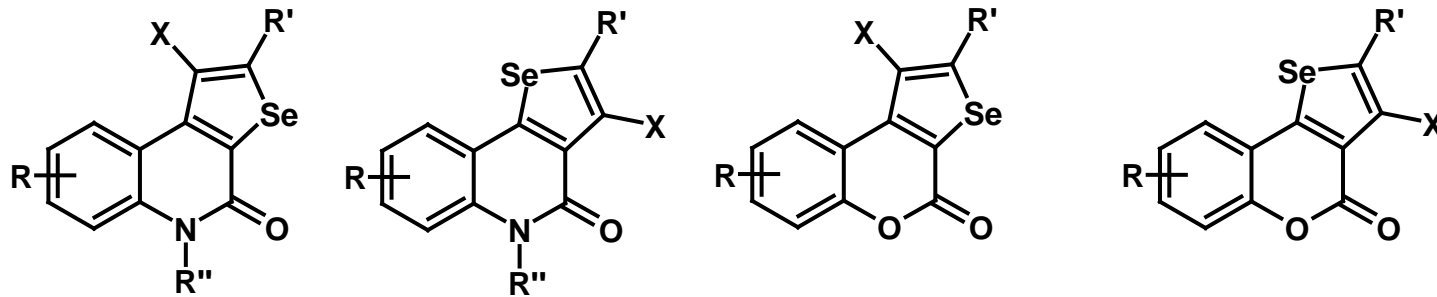


Se-raloksifēns

81%

BALB/c female mice lung after 28 days of treatment with selenium analogue. Tumor metastasis was induced in BALB/c mice by inoculation of 4T1 cells (dyed with India Black Inc for metastasis visualization )

# Selenofēnhinoloni un kumarīni kā antimetastāžu aģenti



Vidēji inhibē vēžu šūnu proliferāciju;

Inducē apoptozi nevis nekrozi;

Inhibē angiogēnēzi līdz 100%;

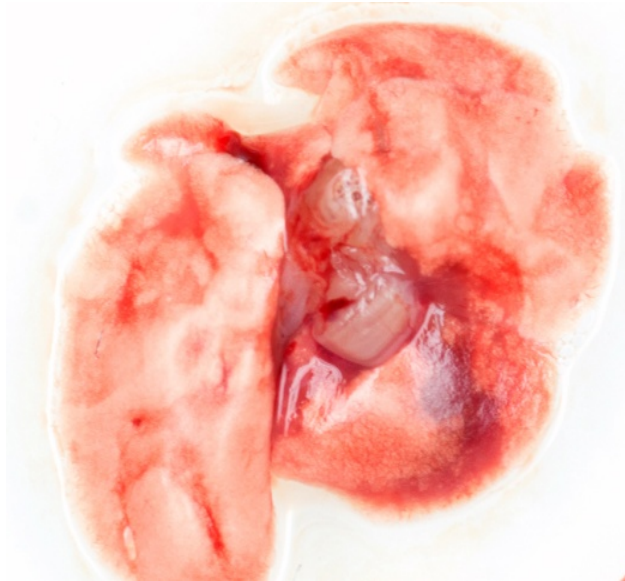
SOD, GPx, TrxR inhibitori.

Zema bazālā toksicitāte **1000 to 2000 mg/kg**;

Modulē kaspāžu (1–10) aktivitāti;

**Inhibē sarkomas CCL-8 augšanu in vivo līdz 82%**;

# Selenofenokumarīnu antimetastāžu aktivitāte (melanoma)



Peles plaušas



Kontrole, melanoma B16



Se-kumarīns

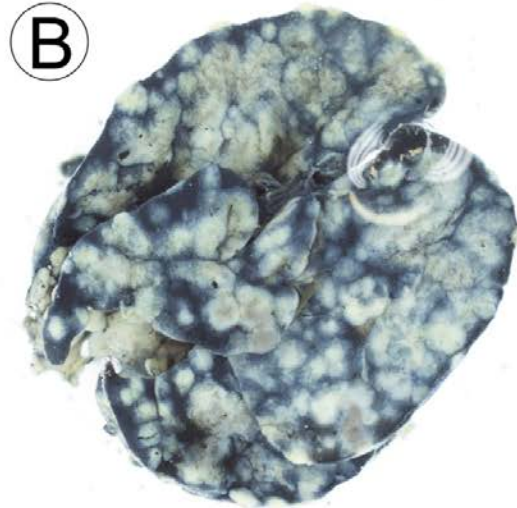
82%

Novērš melanomas metastazēšanu plaušās līdz **82%** (5 mg/kg deva, 18 dienas)  
Toksiskie efekti netika novēroti.

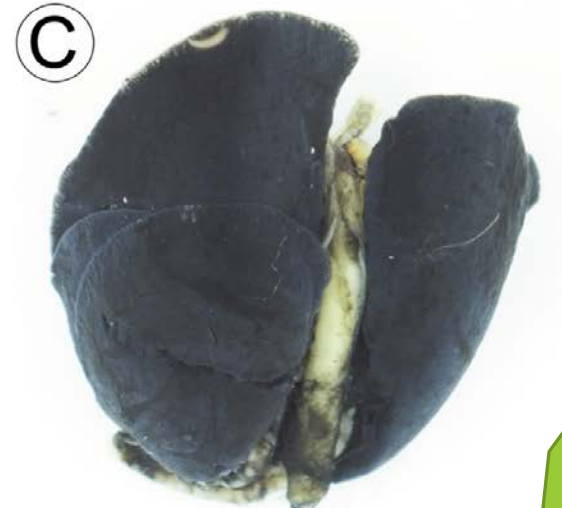
# Selenofenokumarīnu antimetastāžu aktivitāte (krūts vēzis)



Peles plaušas



Kontrole, krūts vēzis 4T1



Se-kumarīns

98%

Novērš krūts vēža metastazēšanu plaušās līdz **98%** (5 mg/kg deva, 18 dienas)  
Toksiskie efekti netika novēroti.

**No vienas puses selēns ir kā pērle, bet no otrās – kā divasmeņu zobens: lai sasniegtu pozitīvu rezultātu tam ir jābūt pareizajā molekulā un pareizajā vietā.**

---



# Pateicības

---

**Latvijas Zinātņu Akadēmijai par atzinību**

**Latvijas Organiskās sintēzes institūta kolektīvam**

**OSI direktoram Dr. O. Pugovičam,  
OSI ZP priekšsedētājam Prof. I. Kalviņam un Prof. G. Veinbergam**

