

WPŁYW SELENU NEUTRALIZUJĄCY CYTOTOKSYCZNE DZIAŁANIE AFLATOKSYN NA LIMFOCYTY W HODOWLI KOMÓRKOWEJ

Julian Aleksandrowicz, Jerzy Lisiewicz, Aleksander B. Skotnicki

Klinika Hematologiczna Instytutu Medycyny Wewnętrznej AM w Krakowie

Rola metabolitów grzybów *Fungi imperfecti* — aflatoksyn w indukcji procesów nowotworowych u zwierząt jest dobrze poznana [6]. W poprzednich badaniach wykazano częstsze występowanie niektórych z tych grzybów jak np. *Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus* i *Penicillium meleagrinum* w domach osób z chorobami nowotworowymi [2]. Stwierdzono nadto, że aflatoksyny wywierają cytotoksyczny wpływ na limfocyty w hodowli *in vitro* i hamują transformację blastyczną w obecności fitohemaglutyniny (PHA) [1].

Poszukując środowiskowych uwarunkowań zachorowań na nowotwory zwrócono uwagę na niedobór w pożywieniu niektórych biopierwiastków jako czynnik sprzyjający rozwojowi procesów nowotworowych [5, 10]. Działanie zmniejszające zapadalność na nowotwory wykazują w doświadczeniach na zwierzętach kobalt, cynk i miedź [5], a także kadm, ołów i nikiel [7]. Również selen zmniejsza częstość występowania u doświadczalnych zwierząt nowotworów wywołanych niektórymi chemicznymi onkogenami jak np. pochodne benzantracenu [8]. Działanie to wiąże się prawdopodobnie z antyoksydacyjnymi właściwościami tego pierwiastka [9]. W związku z tymi danymi wysunięto przypuszczenie, że selen może wywierać działanie ochronne w stosunku do limfocytów eksponowanych w hodowli na cytotoksyczne działanie aflatoksyn. Badania w tym kierunku wydały się szczególnie celowe w świetle danych o roli limfocytów w immunologicznym nadzorze proliferacji nowotworowej w ustroju [4].

MATERIAŁ I METODYKA

Hodowlę limfocytów uzyskanych od zdrowych osobników prowadzono typową metodyką stosowaną w poprzednich badaniach [1]. Jako podłoża użyto płynu Parkera produkcji Lubelskiej Wytwórni Surowic i Szczepio-

nek. Celem pobudzenia transformacji blastycznej limfocytów dodawano do hodowli fitohemaglutyninę (PHA) produkcji Difco Laboratories, Detroit USA. Zastosowano aflatoksynę B₁, pochodzącą ze śruty arachidowej. Otrzymano ją z Food and Drug Administration, Washington USA (Dr A. D. Campbell). Jednocześnie założono 45 hodowli w różnych układach, dodając zmiennych stężeń selenianu sodu oraz aflatoksyny B₁. Stan hodowli oceniono po 72 godzinach.

WYNIKI I OMÓWIENIE

Wyniki hodowli przedstawiono w tabeli. Zawiera ona średnie wartości z 5 różnych doświadczeń. W ocenie blastogenezy podzielono umownie limfocyty na pozostające w: a) początkowym okresie (I), b) zaawansowanej blastogenezie (II) i c) całkowicie dokonanej transformacji (III).

T a b e l a

Wpływ selenu na transformację blastyczną limfocytów w hodowli z fitohemaglutyniną w obecności aflatoksyny B₁

Stężenie aflatoksyny B ₁ μg/ml	Stężenie selenianu sodu mg/ml	Procent transformowanych limfocytów				
		stopień transformacji			ogółem mitozy	
		I	II	III		
—	—	17,6	10,8	41,8	70,2	1,2
—	0,1	18,0	14,2	41,0	73,2	2,6
—	0,5	12,6	10,0	50,4	73,0	1,8
—	1,0	17,8	11,4	35,2	64,4	0,2
0,5	—	24,4	17,8	14,0	56,2	0,0
0,5	0,5	13,6	25,6	32,2	71,4	2,0
0,5	1,0	19,5	23,8	18,5	61,8	3,8
1,0	—	0	0	0	0	0
—	2,0	0	0	0	0	0

Z przedstawionych danych wynika, że selenian sodu w małych stężeniach zwiększa stopień transformacji blastycznej limfocytów oraz indeks mitotyczny. Większe stężenia są jednak toksyczne dla limfocytów. Aflatoksyna B₁ wywierała działanie toksyczne na hodowlę i zależnie od stężenia hamowała całkowicie lub częściowo transformację blastyczną limfocytów. Dodanie selenianu sodu do hodowli limfocytów zawierających aflatoksynę B₁ powodowało zmniejszenie toksycznego działania aflatoksyny, którego stopień zależny był od stężenia selenu.

Wyniki powyższych doświadczeń nawiązują do innych naszych spostrzeżeń dokonanych w toku badań nad środowiskowymi uwarunkowa-

niami onkogenezy. Zaobserwowano m. in., że selen dodany do hodowli grzybów zdolnych do wytwarzania rakotwórczych metabolitów hamuje rozrost tych hodowli [3]. Wykazano nadto, że selenian sodu wprowadzony do zatrutego przez aflatoksynę B_1 środowiska larw *Xenopus laevis* zmniejsza znacznie śmiertelność tych larw i przeciwdziała teratogennym wpływom aflatoksyny [3].

Badania prowadzone na różnych obiektach biologicznych wskazują, że selen w odpowiednich warunkach i stężeniach może przeciwdziałać biologicznym wpływom aflatoksyn i hamować rozwój grzybów rakotwórczych w warunkach zbliżonych do naturalnych.

Wydaje się przedwczesne wyciąganie ostatecznych wniosków z wyników prowadzonych przez nas różnokierunkowych badań, niemniej wskazanie na antagonistyczne działanie selenu w stosunku do aflatoksyn w różnych układach stwarza perspektywy dalszych badań, nad onkogenezą i profilaktyką nowotworów. Mechanizm rakotwórczego działania aflatoksyn jest ciągle dyskutowany. Można wysunąć przypuszczenie, że związany jest on z upośledzeniem immunologicznej reaktywności ustroju warunkowanej stanem układu limfocytów. W tym świetle dalsze badania nad mechanizmem antagonistycznego działania selenu w stosunku do aflatoksyn wydają się w pełni uzasadnione.

LITERATURA

1. Aleksandrowicz J., Urański I., Lisiewicz J., Malkiewicz B.: Prz. lek., 11, 1971, 689.
2. Aleksandrowicz J., Smyk B.: Texas Rep. Biol. Med., 1973, 31, 715.
3. Aleksandrowicz J., Dobrowolski J., Lisiewicz J., Smyk B.: Pol. Arch. Med. wew. 1975, 53, 209.
4. Burnet F. M.: Lancet, 1, 1967, 1171.
5. Falk H. L.: Progr. Exp. Tumor Res., 14, 1971, 105.
6. Goldblatt L. A. i in.: Aflatoxins. Academic Press, New York, 1969.
7. Schroeder H. A., Balassa J. J., Vinton W. H. J.: J. Nutr., 83, 1964, 239.
8. Shamberger R. J.: J. Nat. Cancer Inst., 44, 1970, 931.
9. Shamberger R. J., Baugham F. F., Kalchert S. L., Willis C. E., Hoffman G. C.: Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 70, 1973, 1961.
10. Williams D. R.: Chemical Rev., 72, 1972, 203.