

SÉLÉNIUM ET CHIMIOPRÉVENTION DU CANCER.

Martin Beaulieu PhD, CSPQ

Biochimiste clinique

CHUM Hôpital Saint-Luc

1058, rue Saint-Denis

Montréal, QC, Canada

H2X 3J4

martin.beaulieu.chum@ssss.gouv.qc.ca

SÉLÉNIUM

Les propriétés chimiques et physiques du sélénium (Se) sont très similaires à celles du soufre (S) (1). Ces deux éléments ont une configuration électronique, un poids atomique et un potentiel d'ionisation très similaires. Toutefois deux importantes différences les distinguent dans les systèmes biologiques. Premièrement, le Se est métabolisé vers des états plus réduits alors que le soufre est métabolisé vers des états plus oxydés. La deuxième différence réside dans la force acide de leur hydrure, le séléniure d'hydrogène (H_2Se) étant plus acide que le sulfure d'hydrogène (H_2S). Cette différence se reflète dans la constante de dissociation du groupe sélénohydride de la sélénocystéine et du groupe thiol de la cystéine. En effet, le groupe thiol de la cystéine est principalement sous forme protonée à pH physiologique alors que le groupe sélénohydride de la sélénocystéine est principalement dissocié dans ces conditions (2).

Métabolisme du sélénium chez les plantes

Le métabolisme des composés séléniés chez les plantes a été revu par Terry et al. (3). Le sélérate et le sélénite présents dans le sol sont d'abord captés par les racines puis réduits en H_2Se en plusieurs étapes impliquant entre autres la forme réduite du glutathion. Par la suite, le H_2Se réagit avec l'acétylsérine pour former la sélénocystéine (Secys) de manière analogue au métabolisme du soufre. Les cellules de la plante peuvent ensuite métaboliser la Secys en sélénométhionine (Semet) ou en méthylsélénocystéine (MeSecys). Le Se entre dans la chaîne alimentaire principalement par son incorporation dans les protéines des plantes sous forme de Secys et de Semet. Toutefois à des niveaux élevés de Se dans le sol, la MeSecys peut devenir le composé sélénié prédominant, notamment chez les plantes accumulatrices de Se (2,4). Certaines de ces plantes peuvent contenir une très grande quantité de Se (1 000 à 10 000 mg Se/g) lorsqu'elles croissent sur un sol riche en cet élément. La MeSecys peut représenter alors jusqu'à 80 % du Se total. Les plantes accumulatrices de Se évitent sa toxicité à taux élevé en synthétisant la MeSecys, un acide aminé non constitutif des protéines. L'ail, le brocoli et l'oignon sont les plantes accumulatrices de Se les plus connues (4). D'autres plantes sont dites enrichies en Se parce qu'elles ont poussé sur un sol riche en cet élément, mais, n'ayant pas les mêmes capacités que les plantes accumulatrices, le Se sera emmagasiné dans une proportion beaucoup plus faible sous forme de Semet.

Le contenu en Se des plantes dépend du sol des régions où elles croissent. La distribution globale du Se étant inégale, des désordres reliés à une déficience ou à un excès en Se sont connus chez les animaux de même que chez l'homme. Ainsi la Chine possède

à la fois les régions les plus pauvres et les plus riches en Se de la planète. Des sols pauvres en Se se retrouvent également en Nouvelle-Zélande, en Australie, en Nouvelle-Angleterre ainsi que dans les pays scandinaves (5). Les plantes ayant une importance économique ne requièrent pas de Se pour leur croissance. Cependant le Se qu'elles contiennent est important pour la santé de l'homme et des animaux.

Métabolisme du sélénium chez les animaux

Les voies métaboliques du Se chez les animaux et l'homme sont présentées à la Figure 1. Le sélénite qui est utilisé comme supplément minéral de Se et le Se organique, comme la Semet, peuvent être métabolisés en H_2Se (2,6). Le catabolisme de la Semet peut se faire selon deux voies. La voie principale serait, par analogie au catabolisme de la méthionine, celle de la transamination-décarboxylation. La Semet est alors transformée en plusieurs étapes successives en méthylsélénol. La seconde voie de catabolisme de la Semet est celle de la trans-sulfuration via la formation de la sélénocystathionine. Cette voie produit la Secys qui est ensuite transformée par la β -lyase en H_2Se . Ce composé peut être transformé en séléno phosphate et incorporé dans la chaîne polypeptidique des séléno protéines sous forme de Secys. Le H_2Se peut également être méthylé en méthylsélénol dans un premier temps puis excrété dans l'haleine sous forme de diméthylséléniure ou dans l'urine sous forme d'ion triméthylsélénium. D'autres métabolites urinaires du Se ont été identifiés récemment à l'aide de la technologie de spectrométrie de masse en tandem. Ces métabolites sont le sélénite ainsi que les séléno glucides 1, 2 et 3 qui sont des composés D-gluco-pyranoside ou D-galacto-pyranoside (7). La MeSecys quant à elle est convertie directement en méthylsélénol par la β -lyase.

Contrairement aux plantes, les animaux et l'homme ne peuvent synthétiser la Semet ni la méthionine d'ailleurs. Lorsque le sélénite marqué à l'isotope ^{75}Se est injecté par voie intraveineuse à des rats, le ^{75}Se est retrouvé principalement sous forme de Secys dans les tissus (8). Tel que prévu, aucune trace de Semet marquée n'est retrouvée dans ces conditions. Toutefois, puisque les animaux peuvent convertir la Semet en Secys, si la $^{75}Semet$ est administrée de la même manière à des rats, le ^{75}Se sera retrouvé dans les tissus à la fois sous la forme de Semet et de Secys.

Le Se est présent dans toutes les séléno protéines sous forme de Secys qui ne peut être substituée à la cystéine lors de la synthèse protéique (9). En effet, la Secys est le 21^e acide aminé codé génétiquement (10,11). Le codon UGA sert généralement de signal de terminaison de la traduction de l'ARN messenger sauf lorsqu'une séquence d'insertion d'une Secys est située en aval. Cette

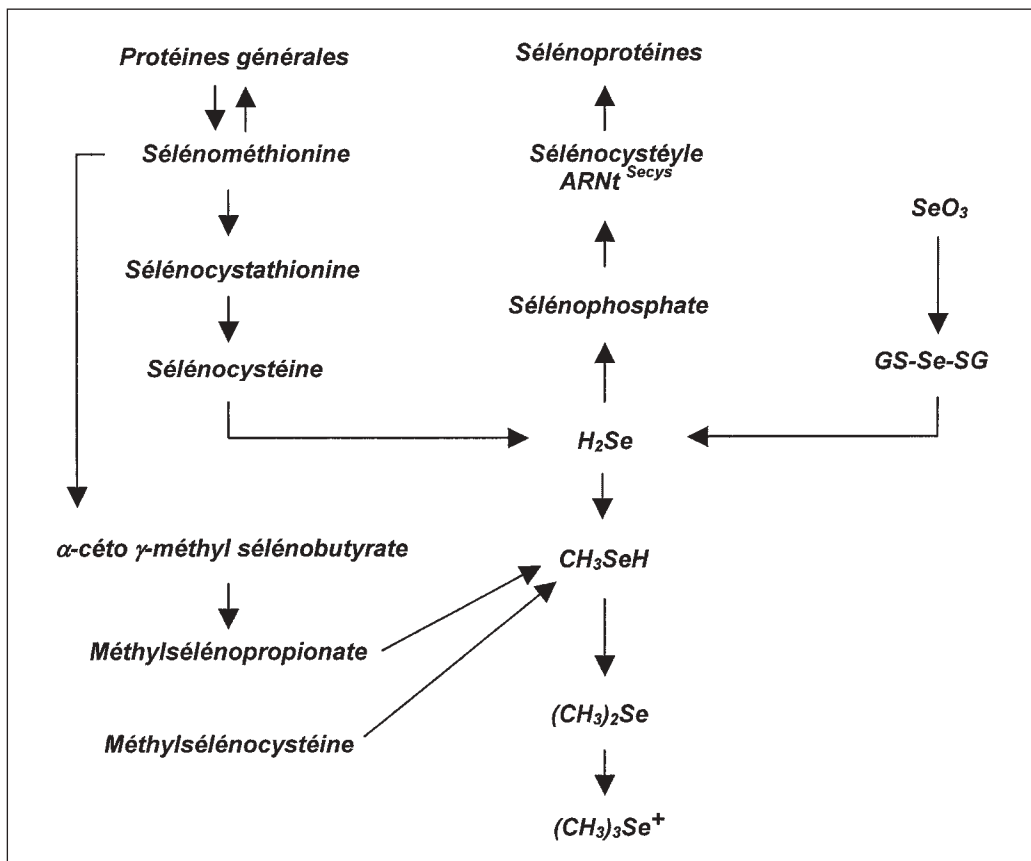
Figure 1

Voies métaboliques proposées du sélénium chez les animaux et l'homme.

ARNt^{Secys}: ARN de transfert de la sélénocystéine; SeO₃ : sélénite; GS-Se-SG : sélénodiglutathion;

H₂Se : séléniure d'hydrogène; CH₃SeH : méthylséléniol; (CH₃)₂Se : diméthylséléniure;

(CH₃)₃Se⁺ triméthylséléniure.



séquence spécifique adopte une structure en boucle et forme de cette manière un signal. Contrairement à la Secys, la Semet est incorporée de manière aléatoire à la place de la méthionine dans les protéines animales.

Fonctions métaboliques du sélénium

En 1973, la glutathion-péroxydase (GSHPx) fut la première sélénoprotéine identifiée au niveau des érythrocytes (12). Plus tard, il fut démontré que la GSHPx n'était pas une enzyme unique mais qu'il en existait diverses isoformes. Les quatre isoformes connues catalysent la réduction d'hydroperoxydes avec le glutathion réduit comme substrat (13,14). Elles sont codées par quatre gènes différents. On retrouve ainsi la GSHPx cytosolique qui est exprimée dans tous les types cellulaires, la GSHPx extracellulaire retrouvée dans le plasma et produite principalement par les reins, la GSHPx des hydroperoxydes de phospholipides qui est associée aux membranes plasmiques et la GSHPx gastro-intestinale.

La famille des sélénoprotéines s'est ensuite agrandie avec la découverte au cours des années 1990 des thiorédoxine réductases et des iodothyronine désiodinases (2,13,14). Avec les GSHPx, elles représentent les sélénoprotéines les mieux connues. Trois isoformes de thiorédoxine réductases ont été identifiées.

Celles-ci jouent un rôle important dans la réduction des liens bisulfures intramoléculaires et dans la régénération de la vitamine C oxydée. A l'instar des thiorédoxine réductases, les iodothyronine désiodinases existent sous trois isoformes. Elles sont impliquées dans le métabolisme thyroïdien. En effet, les iodothyronine désiodinases transforment la thyroxine en triiodothyronine beaucoup plus active. Plus récemment, d'autres sélénoprotéines ont été identifiées. La sélénophosphate synthétase est impliquée dans la synthèse du sélénophosphate, un précurseur de la Secys (14). Les sélénoprotéines W et P, dont le rôle dans la défense antioxydante est encore mal défini, font aussi partie de la famille des sélénoprotéines. La sélénoprotéine W est impliquée dans le métabolisme des muscles squelettiques et cardiaque alors que la sélénoprotéine P qui est retrouvée dans le plasma pourrait avoir également un rôle de transport du Se vers les tissus (13,14). Ainsi 70 % à 80 % du Se plasmatique est retrouvé sous cette forme. La sélénoprotéine P possède une structure inhabituelle comparée aux autres sélénoprotéines connues. Elle contient en effet dix Secys à l'intérieur d'une unique chaîne polypeptidique alors que les sélénoprotéines sont habituellement constituées d'une ou de plusieurs chaînes polypeptidiques contenant chacune une seule Secys.

Plusieurs sélénoprotéines restent encore à découvrir et à caractériser. Toutefois, la double fonction du codon UGA servant à la fois comme triplet codant pour la Secys et comme signal de

terminaison de la traduction rend difficile la tâche d'identification de nouveaux gènes de sélénoprotéines dans le génome humain.

ÉTUDES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

Plusieurs études épidémiologiques sur la relation entre le Se et le cancer ont été effectuées un peu partout dans le monde. En 1969, Shamberger et Frost rapportaient que le statut en Se chez les humains semble être inversement relié au risque de divers types de cancer (15). Deux ans plus tard, une autre étude plus détaillée démontrait que la mortalité causée par les lymphomes et certains types de cancer est plus faible chez les individus résidant dans les régions des États-Unis où les récoltes de fourrage ont une concentration en Se de modérée à élevée par comparaison à ceux résidant dans les régions où le fourrage est pauvre en cet élément (16). Une autre étude comparant 27 pays a révélé que le taux de mortalité totale due au cancer et de mortalité causée par la leucémie et divers cancers (colon, rectum, sein, ovaire et poumon) corrigée en fonction de l'âge varient inversement avec l'apport estimé en Se (17). Des résultats similaires ont aussi été rapportés dans une étude chinoise (18).

Des données démontrant qu'une faible concentration sérique en Se constitue un indicateur de risque augmenté de cancer ont par la suite été obtenues lors d'études impliquant 5 000 à 11 000 individus conduites en Finlande, au Japon et aux États-Unis (19-21). Ces études ont démontré un risque relatif de cancer de 2,0 à 3,1 chez les groupes de sujets ayant un faible taux de Se. Dans d'autres études cas-contrôles, une faible concentration sérique ou plasmatique de Se a été associée à un risque accru de cancer thyroïdien, prostatique, colorectal, cervical et de lésions malignes de la bouche (22-26). Une étude rétrospective cas-contrôles menée sur 8 années dans le Maryland n'a révélé aucune association significative entre le niveau sérique de Se et le risque de cancer, sauf dans le cas du cancer de la vessie (27). Le risque de cancer de la vessie associé au plus bas tertile du taux sérique de Se était 2 fois plus important que celui associé au plus haut tertile. Dans une étude effectuée au Danemark, les patients masculins atteints de cancer avaient un taux de Se plasmatique significativement plus bas que les sujets contrôles masculins, par contre aucune différence significative n'était observée entre les femmes atteintes de cancer et celles du groupe contrôle (28). Aucune association significative n'a également été rapportée entre la concentration sérique de Se et le risque total de cancer dans un groupe d'individus de l'état de Washington aux États-Unis (29) ou avec le risque de cancer de l'estomac ou des poumons dans une étude japonaise (30).

Lors d'une étude prospective auprès de 48 individus mâles subissant une première colonoscopie et n'ayant pas de cancer colorectal, Clark et al. (31) ont observé que les sujets dont la concentration plasmatique initiale de Se était sous la médiane, soit < 128 mg/L, possédaient un risque significatif 4,2 fois plus élevé d'avoir un ou plusieurs polypes adénomateux. De plus, ils avaient 3,5 fois plus de polypes par patient que les sujets avec un taux plasmatique de Se supérieur à la médiane. Les données de cette étude suggèrent que la concentration plasmatique de Se est aussi un important facteur de risque pour les adénomes colorectaux puisque les polypes adénomateux évoluent souvent en adénomes. Dans le cas du carcinome hépatocellulaire, une association inverse significative a été montrée entre la concentration plasmatique de Se et le développement ultérieur de ce cancer dans une cohorte de plus de 7 300 hommes taiwanais ayant une infection chronique d'hépatite B ou C (32).

De plus, un faible taux de Se au niveau des ongles d'orteils était associé à un risque plus élevé de développer un cancer du poumon, de l'estomac, de la prostate et du sein (33-36). Cependant trois autres études n'ont observé aucune relation entre le risque de cancer du sein et le taux de Se au niveau des ongles d'orteils (37-39).

Les résultats de la plupart des études épidémiologiques ont indiqué une association inverse significative entre le statut en Se et le risque de développer divers cancers. Schrauzer a proposé que certaines études n'ont pu démontrer de relation entre le statut en Se et le risque de cancer en partie dû au fait que la majorité des sujets testés dans ces études avaient un apport quotidien en Se inférieur à celui requis pour une protection (40).

ESSAIS CLINIQUES

Huit essais cliniques sur les effets de suppléments de Se sur l'incidence du cancer chez des sujets humains ont démontré des effets positifs. Cependant peu d'essais cliniques ont été réalisés avec un supplément de Se comme unique composé actif. Deux de ceux-ci ont été menés dans la région chinoise de Qidong où l'incidence du cancer hépatique primaire est élevée et un troisième essai a été effectué aux États-Unis. Dans le premier essai, plus de 20 800 sujets ont reçu pendant 8 ans du sel de table fortifié (15 mg sélénite/g) ce qui leur procurait environ 30 à 50 mg de Se par jour (41,42). Environ 110 000 individus des cantons voisins ont servi de contrôles et recevaient du sel de table régulier. L'incidence du cancer hépatique primaire a diminué presque de moitié (27,2/100 000 population traitée versus 50,4/100 000 population contrôle). Suite à l'arrêt du traitement au sel fortifié en Se, l'incidence du cancer hépatique primaire a commencé à progresser. Dans le second essai clinique, les membres de familles à risque de développer un cancer hépatique primaire ont reçu soit 200 mg Se/jour sous forme de levure enrichie en Se ou un placebo (42). Durant les deux années de traitement, 1,26 % des sujets contrôles ont développé un tel cancer par rapport à 0,69 % des sujets recevant le supplément de Se. Une diminution de l'incidence du cancer hépatique primaire de 45 % ($p < 0,05$).

L'essai clinique le plus intéressant sur le Se et le cancer est l'essai *Nutritional Prevention Cancer* (NPC) qui a été conduit aux États-Unis (43). Cet essai a été élaboré afin de vérifier l'hypothèse qu'un supplément nutritionnel en Se peut réduire le risque de cancer. Plus d'un millier ($n = 1312$) de sujets âgés, ayant une histoire de carcinomes basal et/ou squameux de la peau, ont été enrôlés. La prise de suppléments oraux de levure enrichie en Se (220 mg Se/jour) pendant 4,5 ans en moyenne n'a pas modifié le risque de récurrence du cancer de la peau chez ces sujets. Cependant un tel apport en Se a réduit de 50 % ($p = 0,002$) la mortalité due au cancer chez le groupe traité par rapport au groupe contrôle. L'incidence totale du cancer a également diminué de 37 % ($p = 0,001$) par rapport au groupe contrôle, avec une baisse de 63 % des cancers prostatiques, de 58 % des cancers colorectaux et de 46 % des cancers pulmonaires. Les auteurs ont également analysé l'incidence du cancer en fonction du taux plasmatique initial de Se (44). Les sujets qui avaient un taux plasmatique initial de Se dans les deux derniers tertiles, soit < 106 et 106–121 mg/L, ont connu une plus faible incidence du cancer lorsque traités avec un supplément de Se. En effet, l'incidence du cancer a été réduite de 48 % ($p = 0,005$) chez les individus traités du troisième tertile et de 36 % ($p = 0,04$) chez les individus traités du deuxième tertile. Cependant, les sujets dont le

taux de Se se situait dans le premier tertile, soit > 121 mg/L, n'ont pas montré d'effet bénéfique de la prise du supplément de Se sur l'incidence du cancer.

Tableau 1
Apport alimentaire quotidien en sélénium dans divers pays.

Pays	Apport (µg/jour)
Allemagne	35
Angleterre	29 - 39
Belgique	28 - 61
Canada	123 - 220
Danemark	38 - 47
États-Unis	63 - 212
France	29 - 43
Pays-Bas	67
Pologne	11 - 24
Suède	38
Suisse	70

La relation inverse entre le taux plasmatique initial de Se et l'importance de l'effet du traitement avec un supplément concorde avec les résultats des études épidémiologiques. De plus, il semble exister un seuil plasmatique de Se au-dessus duquel aucun bénéfice supplémentaire de prévention du cancer n'est observé. L'essai clinique NPC a été conduit dans une région où l'apport nutritionnel moyen de Se est de 90 mg/jour, ce qui est bien au-dessus de l'apport quotidien recommandé (55 mg/L pour hommes et femmes). Celui-ci correspond au seuil de Se requis pour optimiser l'activité plasmatique de la GSHPx (45). Toutefois, par rapport à l'apport de Se moyen aux États-Unis, un apport de 90 mg Se/jour est faible. Les résultats des essais cliniques n'excluent pas un rôle des sélénocoenzymes dans la prévention du cancer mais elles suggèrent également l'implication d'importants mécanismes additionnels entrant en jeu à des taux élevés de Se.

L'apport nutritionnel quotidien en Se de la population de plusieurs pays, déterminé au cours des années 1990, est présenté au Tableau 1 (45,46). L'apport moyen en Se dans les pays européens est considérablement plus faible qu'au Canada et aux États-Unis. De plus, l'apport quotidien moyen en Se de la région où a été réalisé l'essai NPC étant de 90 mg/jour, il est évident que celui de la population de la majorité des pays européens figurant au Tableau 1 se situe bien en dessous de ce niveau. Par conséquent, on peut présumer que la reprise de l'essai NPC auprès de ces populations européennes pourrait montrer un effet encore plus marqué du traitement sur l'incidence du cancer par rapport à l'étude originale.

À partir des résultats des essais cliniques, il apparaît clairement qu'un apport en Se plus élevé que le niveau nutritionnel moyen de plusieurs pays peut conférer un bénéfice supplémentaire quant à la prévention du cancer. Des données probantes suggèrent qu'un apport supranutritionnel en Se stimule de façon encore plus importante la réponse immunitaire et entraîne la production d'une quantité suffisante de métabolites du Se anti-tumorogènes, comme le méthylsélénol, pour bloquer la division cellulaire et induire l'apoptose chez les cellules cancéreuses.

CONCLUSION

Des résultats prometteurs indiquant qu'un supplément de Se est efficace pour réduire certains types de cancer chez l'homme ont été obtenus lors d'essais cliniques. Ils fournissent un argument de poids en faveur de l'augmentation de l'apport nutritionnel en Se. Celui-ci devrait au moins se situer au niveau recommandé qui vise l'optimisation de l'activité des sélénocoenzymes. Ce niveau minimum n'est actuellement pas atteint chez une grande portion de la population de plusieurs pays.

Dans la majorité des études effectuées chez l'homme, les sujets ont été traités avec un supplément de Se de 200 mg/jour. Mais dans les études où le supplément de Se était de 50 mg/jour, la réduction du risque de cancer était moindre ou nulle. Il n'est pas connu si un apport de Se supérieur à 200 mg/jour apporte une protection additionnelle contre le cancer. Toutefois, l'apport nutritionnel de Se ne devrait pas excéder 400 mg/jour qui est considéré comme étant la limite supérieure sécuritaire.

Avec la peur associée au diagnostic du cancer, la population manifestera un grand intérêt pour ces mesures facilement applicables de prévention, telles qu'une modification de la diète et la prise de suppléments nutritionnels.

RÉFÉRENCES

1. Combs GF, Combs SB. Chemical aspects of selenium. In: The role of selenium in nutrition. San Diego, CA. Academic Press;1986. p.1-8.
2. Whanger PD. Selenium and its relationship to cancer: An update dagger. Br J Nutr 2004;91:11-28.
3. Terry N, Zayed AM, De Souza MP, Tarun AS. Selenium in higher plants. Annu Rev Plant Physiol Plant Mol Biol 2000;51:401-32.
4. Whanger PD. Selenocompounds in plants and animals and their biological significance. J Am Coll Nutr 2002;21:223-32.
5. Combs GF Jr. Selenium in global food systems. Br J Nutr 2001;85:517-47.
6. Ip C. Lessons from basic research in selenium and cancer prevention. J Nutr 1998;128:1845-54.
7. Francesconi KA, Pannier F. Selenium metabolites in urine: a critical overview of past work and current status. Clin Chem 2004;50:2240-53.
8. Beilstein MA, Whanger PD. Glutathione peroxidase activity and chemical forms of selenium in tissues of rats given selenite or selenomethionine. J Inorg Biochem 1988;33:31-46.
9. Gladyshev VN. Identity, evolution and function of selenoproteins and selenoprotein genes. In: Selenium: Its molecular biology and role in human health. Boston, MA. Kluwer academic publishers; 2001. p.99-114.
10. Rayman MP. The argument for increasing selenium intake. Proc Nutr Soc 2002;61:203-15.

11. Kryukov GV, Castellano S, Novoselov SV, Lobanov AV, Zehtab O, Guigo R, et al. Characterization of mammalian selenoproteomes. *Science* 2003;300:1439-43.
12. Rotruck JT, Pope AL, Ganther HE, Swanson AB, Hafeman DG, Hoekstra WG. Selenium: biochemical role as a component of glutathione peroxidase. *Science* 1973;179:588-90.
13. Reilly C. Selenium physiology, dietary sources and requirements. In: *Encyclopedia of human nutrition*. San Diego, CA: Academic press; 1999. p.1752-8.
14. Allan CB, Lacourciere GM, Stadtman TC. Responsiveness of selenoproteins to dietary selenium. *Ann Rev Nutr* 1999;19:1-16.
15. Shamberger RJ, Frost DV. Possible protective effect of selenium against human cancer. *Can Med Assoc J* 1969;100:682.
16. Shamberger RJ, Willis CE. Selenium distribution of human cancer mortality. *CRC Crit Rev Clin Lab Sci* 1971;2:211-21.
17. Schrauzer GN, White DA, Schneider CJ. Cancer mortality correlation studies-III: statistical association with dietary selenium intakes. *Bioinorg Chem* 1977;7:23-31.
18. Li WG, Gong HM, Xie JR, Yu SY, Zhu YJ, Gong XL, et al. Regional distribution of liver cancer and its relation to selenium levels in Qidong County, China. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 1986;8:262-4.
19. Salonen JT, Alfthan G, Huttunen JK, Puska P. Association between serum selenium and the risk of cancer. *Am J Epidemiol* 1984;120:342-9.
20. Ujiiie S, Itoh Y, Kikuchi H. Serum selenium contents and the risk of cancer. *Gan To Kagaku Ryoho* 1998;25:1891-7.
21. Willett WC, Polk BF, Morris JS, Stampfer MJ, Pressel S, Rosner B, et al. Prediagnostic serum selenium and risk of cancer. *Lancet* 1983;2:130-4.
22. Glattre E, Thomassen Y, Thoresen SO, Haldorsen T, Lund-Larsen PG, Theodorsen L, et al. Prediagnostic serum selenium in a case-control study of thyroid cancer. *Int J Epidemiol* 1989;18:45-9.
23. Brooks JD, Metter EJ, Chan DW, Sokoll LJ, Landis P, Nelson WG, et al. Plasma selenium level before diagnosis and the risk of prostate cancer development. *J Urol* 2001;166:2034-8.
24. Russo MW, Murray SC, Wurzelmann JI, Woosley JT, Sandler RS. Plasma selenium levels and the risk of colorectal adenomas. *Nutr Cancer* 1997;28:125-9.
25. Guo WD, Hsing AW, Li JY, Chen JS, Chow WH, Blot WJ. Correlation of cervical cancer mortality with reproductive and dietary factors, and serum markers in China. *Int J Epidemiol* 1994;23:1127-32.
26. Toma S, Micheletti A, Giaccherio A, Coialbu T, Collecchi P, Esposito M, et al. Selenium therapy in patients with precancerous and malignant oral cavity lesions: preliminary results. *Cancer Detect Prev* 1991;15:491-4.
27. Helzlsouer KJ, Comstock GW, Morris JS. Selenium, lycopene, alpha-tocopherol, beta-carotene, retinol and subsequent bladder cancer. *Cancer Res* 1989;49:6144-8.
28. Kok FJ, de Bruijn AM, Hofman A, Vermeeren R, Valkenburg HA. Is serum selenium a risk factor for cancer in men only? *Am J Epidemiol* 1987;125:12-6.
29. Coates RJ, Weiss NS, Daling JR, Morris JS, Labbe RF. Serum levels of selenium and retinol and the subsequent risk of cancer. *Am J Epidemiol* 1998;128:515-23.
30. Kabuto M, Imai H, Yonezawa C, Neriishi K, Akiba S, Kato H, et al. Prediagnostic serum selenium and zinc levels and subsequent risk of lung and stomach cancer in Japan. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994;3:465-9.
31. Clark LC, Hixson LJ, Combs GF, Reid ME, Turnbull BW, Sampliner RE. Plasma selenium concentration predicts the prevalence of colorectal adenomatous polyps. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1993;2:41-6.
32. Yu MW, Horng IS, Chiang YC, Liaw YF, Chen CJ. Plasma selenium levels and risk of hepatocellular carcinoma among men with chronic hepatitis virus infection. *Am J Epidemiol* 1999;150:367-74.
33. van den Brandt PA, Goldbohm RA, van't Veer P, Bode P, Dorant E, Hermus RJ, et al. A prospective cohort study on selenium status and the risk of lung cancer. *Cancer Res* 1993;53:4860-5.
34. van den Brandt PA, Goldbohm RA, van't Veer P, Bode P, Dorant E, Hermus RJ, et al. A prospective cohort study of toenail selenium levels and risk of gastrointestinal cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:224-9.
35. Yoshizawa K, Willett WC, Morris SJ, Stampfer MJ, Spiegelman D, Rimm EB, et al. Study of prediagnostic selenium level in toenails and the risk of advanced prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1219-24.
36. Garland M, Morris JS, Stampfer MJ, Colditz GA, Spate VL, Baskett CK, et al. Prospective study of toenail selenium levels and cancer among women. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:497-505.
37. van Noord PA, Collette HJ, Maas MJ, de Waard F. Selenium levels in nails of premenopausal breast cancer patients assessed prediagnostically in a cohort-nested case-referent study among women screened in the DOM project. *Int J Epidemiol* 1987;16:318-22.
38. Hunter DJ, Morris JS, Stampfer MJ, Colditz GA, Speizer FE, Willett WC. A prospective study of selenium status and breast cancer risk. *JAMA* 1990;264:1128-31.
39. van't Veer P, van der Wielen RP, Kok FJ, Hermus RJ, Sturmans F. Selenium in diet, blood, and toenails in relation to breast cancer: a case control study. *Am J Epidemiol* 1990;131:987-94.
40. Schrauzer GN. Anticarcinogenic effects of selenium. *Cell Mol Life Sci* 2000;57:1864-73.

41. Yu SY, Zhu YJ, Li WG, Huang QS, Huang CZ, Zhang QN, et al. A preliminary report of the intervention trials of primary liver cancer in high-risk populations with nutritional supplementation of selenium in China. *Biol Trace Elem Res* 1991;29:289-94.
42. 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;56:117-24.
43. Clark LC, Combs GF Jr, Turnbull BW, Slate EH, Chalker DK, Chow J, Davis LS, 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;276:1957-63.
44. Clark LC, Dalkin B, Krongrad A, Combs GF Jr, Turnbull BW, Slate EH, et al. Decreased incidence of prostate cancer with selenium supplementation: results of a double-blind cancer prevention trial. *Br J Urol* 1998;81:730-4.
45. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Selenium. In: *Dietary reference intakes for vitamin C, vitamin E, selenium, and carotenoids*. Washington, DC: National academy press; 2000. p.284-324.
46. Rayman MP. The importance of selenium to human health. *Lancet* 2000;356:233-41.

ABRÉVIATIONS

GSHPx	glutathion peroxydase
MeSecys	méthylsélénocystéine
Se	sélénium
Secys	sélénocystéine
Semet	sélénométhionine