

O PAPEL DAS SELENOPROTEÍNAS NO CÂNCER

KALUCE GONÇALVES DE SOUSA ALMONDES^{1*}, GREISSE VIERO DA SILVA LEAL², SILVIA MARIA FRANCISCATO COZZOLINO³, SONIA TUCUNDUVA PHILIPPI⁴, PATRÍCIA HELEN DE CARVALHO RONDÓ⁴

Trabalho realizado na Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP

RESUMO

Evidências têm demonstrado que distúrbios do metabolismo são comuns em células tumorais, levando ao aumento do estresse oxidativo. A elevação na produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) associada à baixa atividade antioxidante tem sido relacionada a vários tipos de câncer. O selênio, micronutriente antioxidante, pode funcionar como um agente antimutagênico, prevenindo transformações malignas de células normais. Realizou-se um levantamento bibliográfico no período 2000 a 2009 mediante consulta à base de dados PubMed (*National Library of Medicine's Medline Biomedical Literature, USA*), selecionando-se 39 artigos que avaliaram a relação entre câncer, estresse oxidativo e suplementação com selênio. O efeito protetor desse mineral é especialmente associado à sua presença na glutatona peroxidase e na tioredoxina redutase, enzimas protetoras do DNA e outros componentes celulares contra o dano oxidativo causado pelas EROs. Vários estudos têm demonstrado a expressão reduzida destas enzimas em diversos tipos de câncer, principalmente quando associados a uma baixa ingestão de selênio, que pode acentuar os danos causados. A suplementação de selênio parece ocasionar redução do risco de alguns tipos de câncer diminuindo o estresse oxidativo e o dano ao DNA. No entanto, mais estudos são necessários para esclarecer as doses de selênio adequadas para cada situação (sexo, localização geográfica e tipo de câncer).

UNITERMOS: Selênio. Selenoproteínas. Suplementação alimentar. Neoplasias. Estresse oxidativo.

*Correspondência:

Rua Valdemar Ferreira,
359 - Butantã
São Paulo – SP
CEP: 05501-000
Tel/Fax: (11) 6720-3261 /
3815-4410

INTRODUÇÃO

Evidências têm demonstrado que distúrbios do metabolismo são comuns em células tumorais, levando ao aumento do estresse oxidativo. Segundo Cutler¹, este é definido como um desequilíbrio entre antioxidantes e espécies reativas de oxigênio (EROs) a favor dos últimos. As EROs, que incluem radicais livres, são continuamente produzidas no corpo e têm importante papel fisiológico em baixas concentrações.

Em altas concentrações, devido a sua alta reatividade, as EROs causam lesões irreversíveis através de alterações oxidativas em lipídios, proteínas e no DNA. Suspeita-se que alterações nestas estruturas estejam ligadas ao desenvolvimento de várias patologias humanas incluindo o câncer¹.

Para limitar os efeitos maléficos das EROs, um sistema antioxidante de alta performance composto por um sistema enzimático e não enzimático pode interagir com EROs e regular sua produção, diminuindo a limites fisiológicos. Se esta defesa

antioxidante for superada pela produção de EROs ou não suficientemente provida via dieta ou suplementação, ocorre o estresse oxidativo¹.

O selênio (Se), um micronutriente com importante ação antioxidante, funciona como um agente antimutagênico, prevenindo transformações malignas de células normais. Este efeito protetor do selênio foi primeiramente associado com sua presença na glutatona peroxidase e na tioredoxina redutase, enzimas que são conhecidas por proteger o DNA e outros componentes celulares do dano oxidativo^{2,3}.

Alguns mecanismos têm sido sugeridos para explicar o efeito anticarcinogênico do selênio: a ação de selenoenzimas na redução de danos ao DNA, redução do estresse oxidativo, redução de inflamação, detoxificação, melhora da resposta imune, aumento da proteína supressora de tumor p53, inativação da proteína C quinase, alteração na metilação do DNA, bloqueio do ciclo celular, indução da apoptose de células cancerígenas e inibição da angiogênese³⁻⁶.

1. Graduação em Nutrição - mestranda em Nutrição Experimental no departamento de Alimentos e Nutrição Experimental da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP
2. Mestre em Saúde Pública - doutoranda em Nutrição e Saúde Pública no departamento de Nutrição da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP
3. Livre-Docente em Nutrição - professora titular e chefe do departamento de Alimentos e Nutrição Experimental da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP
4. Livre-Docentes em Nutrição – professoras associadas do departamento de Nutrição da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP

Este trabalho tem como objetivo reunir informações a respeito da relação entre câncer, estresse oxidativo e suplementação com selênio. Para tanto, foi feita uma abordagem geral sobre o selênio e as principais selenoproteínas, seus comportamentos ante a determinados tipos de cânceres e questões relacionadas à suplementação.

Metodologia

Realizou-se levantamento bibliográfico no período 2000 a 2009 mediante consulta à base de dados Pubmed (*National Library of Medicine's Medline Biomedical Literature, USA*) utilizando "selenium" e "cancer" como termos livres. Localizou-se 1263 artigos, selecionando-se os artigos em inglês, em animais e humanos, que se referiam à ação antioxidante do selênio e sua suplementação no câncer, totalizando-se 39 artigos.

Selenoproteínas e suas ações

O selênio é um elemento traço essencial para as funções normais do corpo e pode apresentar-se na forma inorgânica, metálica (Se^0) ou oxianions como selenito ($\text{SeO}(\text{OH})_2$) e selenato ($\text{SeO}_2(\text{OH})_2$), e também na forma orgânica, selenocisteína (Sec) e selenometionina (SeMet), análogos dos aminoácidos sulfurados cisteína e metionina, respectivamente⁷.

Uma vez que os compostos de selênio são reconhecidas como espécies de selênio, eles são transformados em selenido, um metabólito intermediário em comum, e então, utilizados para a síntese de selenoproteínas (selenoenzimas) ou excretados após serem gradualmente metilados. A SeMet é um composto de selênio excepcional, pois quando é reconhecido como espécie de selênio, ela pode ser transformada para selenocisteína por meio de uma trans-selenação, e então ser lisada por β -liase ou γ -liase para selenido. Entretanto, ao mesmo tempo, SeMet pode ser utilizada para a síntese de proteínas sem distinção no organismo entre selenometionina e metionina⁷, pela metionina-tRNA⁸.

A selenocisteína está presente como um resíduo de aminoácido em selenoproteínas em plantas e animais, a qual é incorporada dentro de uma sequência de aminoácidos de selenoproteínas por um códon específico para o resíduo. A selenometionina está presente na forma de um resíduo de SeMet em proteínas em geral. Assim, proteínas contendo selênio na forma de Sec são chamadas de selenoproteínas, enquanto que aquelas que contêm selênio na forma de SeMet são chamadas simplesmente de proteínas contendo selênio⁷.

Atualmente, cinco isoenzimas glutatona peroxidase (GPx) humanas contendo selenocisteínas são conhecidas, exibindo expressões tecido-específico e diferentes especificidades a substratos⁹. São elas: GPx-1, encontrada no citosol; GPx-2, enzima específica do trato gastrointestinal; GPx-3, secretada em proteínas encontradas no plasma, GPx-4; atua em lipídios oxidizados, é chamada de glutatona peroxidase fosfolipídio hidroperóxido e a GPx-sn, enzima específica do núcleo de espermatozoides¹⁰. Todas estas isoenzimas GPx têm em comum uma tríade catalítica no seu centro ativo consistente de selenocisteína, glutamina e resíduos de triptofano¹¹. Sua capacidade antioxidante é devido a redução de peróxidos de hidrogênio, hidroperóxidos orgânicos e fosfolipídio hidroperóxido (somente a GPx-4), usualmente requerendo dois equivalentes de glutatona (GSH) como cossubstrato¹².

Em adição a glutatona peroxidase, a família de selenoenzimas da tioredoxina redutase (TrxRs) é também capaz de degradar hidroperóxidos, como demonstrado pela redução de

peróxido de hidrogênio e hidroperóxidos de lipídios pela TrxR da placenta humana¹³. A TrxR catalisa a redução principalmente da tioredoxina, mas em humanos ela pode também reduzir outros substratos, como a vitamina C. A tioredoxina catalisa a redução de proteínas dissulfetos e está envolvida em inúmeros processos vitais, como a síntese de DNA e a regulação da apoptose¹⁴. Todas as três isoenzimas TrxR humanas contêm um resíduo de selenocisteína essencial no seu carbono-terminal: a TrxR-1 citosólica, TrxR-2 mitocondrial e a TrxR-3 glutatona/tioredoxina redutase específica de testículo^{15,16}.

Independente da redução direta de hidroperóxidos, TrxRs estão envolvidas na proteção contra espécies reativas de oxigênio por meio do controle do estado redox da tioredoxina¹⁷. Portanto, a tioredoxina reduzida pode servir como um doador de elétrons de hidrogênio de inúmeras enzimas antioxidantes intra e extracelulares: tioredoxina reduz muitas peroxiredoxinas oxidadas, uma larga família de enzimas citoprotetoras que degradam hidroperóxidos e peroxinitritos, e por meio disso, restaurando sua atividade enzimática¹⁸. A metionina sulfóxido redutase, que repara resíduos de metionina oxidada em proteínas¹⁹, requer tioredoxina para sua subsequente redução²⁰.

No ambiente extracelular, onde os níveis de glutatona são geralmente baixos em comparação ao compartimento intracelular²¹, a tioredoxina pode substituir a glutatona como um doador de elétrons de hidrogênio para reações redox¹⁰. A glutatona peroxidase plasmática (GPx-3), a mais importante selenoenzima de detoxificação das EROs no plasma humano, catalisa a redução extracelular de peróxido de hidrogênio e hidroperóxidos de lipídios e pode aceitar a tioredoxina bem como a glutatona como cossubstrato de redução²².

A selenoproteína P (SeP), a segunda selenoproteína a ser descoberta, foi designada "P" por ser encontrada no plasma sanguíneo. Isoformas incompletas desta proteína foram encontradas e podem conter de 1 a 17 Secs, dependendo da espécie animal. A SeP é expressada em muitos tecidos, mas é produzida primeiramente no fígado e é secretada dentro do plasma. SeP é a maior forma de selênio no plasma e está envolvida em seu transporte^{23,24}. Há indicações que ela também atua como um antioxidante no espaço extracelular. É localizada no endotélio, ligada a heparina e associada a carboidratos²⁴. Ela pode reduzir peroxinitritos e hidroperóxidos de fosfolipídios^{25,26}, pode também formar complexos com mercúrio e cádmio²⁷, e pode estimular a sobrevivência de células de nervos em cultura²⁸.

Há evidências experimentais para um papel adicional da SeP como enzima de detoxificação de EROs. Duas atividades enzimáticas da SeP foram demonstradas *in vitro*: SeP reduziu hidroperóxidos de fosfolipídios usando glutatona ou tioredoxina como cossubstrato^{26,29} e protegeu proteínas plasmáticas contra oxidação e nitração induzido por peroxinitritos ou peroxidação de lipoproteínas de baixa densidade (LDL)^{25,30}. Além disso, foi mostrado que SeP também protege astrócitos humanos e células endoteliais contra danos oxidativos^{31,32}.

Selenoproteínas e a prevenção contra o câncer

Como o dano genotóxico causado pela acumulação de modificações oxidativas nas bases do DNA e a quebra da vertente única ou dupla da coluna vertebral do DNA são características marcantes no desenvolvimento de muitas formas de câncer, o selênio tem sido sugerido para exercer suas funções anticarcinogênicas por meio de selenoenzimas de detoxificação das EROs.

Em humanos, evidências indiretas para a ligação entre o risco de câncer e um padrão de expressão alterada de selenoproteínas têm sido providas por dados genéticos como a proliferação de expressões de tecidos de câncer⁹.

Uma variante alélica do gene da GPx1, com alta prevalência entre caucasianos causada por um polimorfismo no nucleotídeo simples no códon 198, foi associado com o risco aumentado do câncer de pulmão³³. Em adição, a perda de um alelo na GPx-1 (perda de heterozigosidade) é frequentemente observada no DNA de tecidos com câncer de pulmão³⁴. Uma redução significativa na regulação dos níveis de RNAm da selenoproteína P foi encontrada em tecidos cancerígenos colorretal e na próstata^{35,36}. Durante a progressão do câncer colorretal, a expressão da GPx-1, GPx-3 e selenoproteína P reduzem, enquanto a expressão da GPx-2 aumenta³⁷. A expressão elevada da TrxR-1 é também característica de várias formas de câncer³⁸.

Estudos em animais e em culturas celulares corroboraram com o papel anticarcinogênico de várias selenoenzimas. A carcinogênese da próstata acelerada foi observada em ratos transgênicos exibindo prejudicada biossíntese de selenoproteínas³⁹, e o status de selênio foi demonstrado estar inversamente correlacionado com o dano na extensão do DNA na próstata de cachorros de caça com idade avançada⁴⁰. A expressão elevada de GPx-1 bem como a suplementação com selênio protegeu as células de mamíferos contra o dano do DNA causado pela indução de raios UV⁴¹. A expressão elevada de GPx-4 suprimiu o crescimento do tumor sólido de células de fibrossarcoma L929 tumorigênico e aumentou a sensibilidade de células de melanoma B16BL6 tumorigênica na terapia angio destrutiva⁴².

O papel anticarcinogênico GPx-1, GPx-4 e selenoproteína P parece contar em sua maior parte com suas funções como enzimas de degradação de hidroperóxidos. Em contraste, GPx-2 e TrxR-1 certamente atuam como uma “faca de dois gumes” exibindo propriedades anti e procarcinogênicas. Este duplo papel da GPx-2 foi recentemente destacado por uma abordagem utilizando uma pequena interferência do RNA (siRNA) para enfraquecer a expressão de GPx-2, a qual inibiu a migração e invasão de células adenocarcinoma humanas, mas suportou o crescimento de tumores em ratos⁴³.

A mesma abordagem experimental foi usada antes para avaliar o papel da TrxR-1 na carcinogênese: o enfraquecimento da TrxR-1 induzido por uma pequena interferência no RNA em células de carcinoma de pulmão de ratos causou uma reversão do fenótipo do tumor e uma inibição do crescimento e metástase⁴⁴. Por outro lado, TrxR-1 auxilia na prevenção do câncer pela degradação de hidroperóxidos¹³, pelo fornecimento de tioredoxina reduzida para a redução de peroxidoredoxinas oxidadas¹⁸, bem como pelo controle do estado redox de muitos fatores de transcrição^{45,46}.

Outros selenocompostos afetam o trajeto dos sinais de transdução em células tumorais, como foi demonstrado pelo ácido metilselênico (MSeA). Em células de fibrossarcoma, MSeA inibiu a ativação da matriz metaloproteinase 2 (MMP-2) pela promoção de 12-O-tetra-decanoilforbol-13-acetato (PMA) no tumor por meio da supressão do trajeto de sinais do fator nuclear kappa B (NF- κ B)⁴⁷. A proteína C quinase (PKC), que é ativada pela PMA e envolvida na carcinogênese, foi mostrada ser inativada pela MSeA gerada localmente⁴⁸.

A redução de PKC é ligada a hidroperóxidos de lipídios pelo selenocomposto metilselenol gerado por MSeA, o qual inativa a

PKC por meio da oxidação específica do agrupamento do grupo sulfidril no seu domínio catalítico. A modificação redox de PKC pode ser reversível pela TrxR-1 usando tioredoxina como um cossustrato de redução. Este modelo sofisticado explica a inter-relação entre as ações de selenocompostos e a selenoenzima TrxR-1 no controle da atividade da PKC, e pode futuramente contribuir para o entendimento do complexo efeito anti e pro-oxidativo do selênio na prevenção do câncer⁴⁸.

Suplementação de selênio como agente quimiopreventivo

O selênio é um nutriente essencial com potencial anticarcinogênico, particularmente quando suplementado. As principais formas de suplementos encontradas são selenometionina e selenocisteína. Em pequenas doses, o selênio funciona como um componente essencial da Sec em várias selenoproteínas específicas e promove proliferação celular, importante para a resposta imune. Em altas doses, mas ainda não tóxicas, o selênio pode reduzir o risco de câncer, impedindo o ciclo celular tumoral, estimulando a apoptose e inibindo a migração e invasão celular tumoral⁴⁹.

Em revisão realizada por Navarro-Alcarón et al.,⁵⁰ foram encontrados 14 trabalhos mostrando níveis significativamente baixos de selênio em pacientes com câncer quando comparados ao grupo controle. Baixa concentração de selênio sérico também foi correlacionada com maior risco de câncer. Além disso, Czebot et al.⁵¹ encontraram uma redução da atividade da GPx no carcinoma hepato celular quando comparado ao tecido normal adjacente. Esta diminuição pode causar a intensificação da peroxidação lipídica e aumento de produtos finais da peroxidação como o malondialdeído (MDA). Concomitantemente, níveis aumentados de MDA em tecidos carcinogênicos também foram encontrados. Portanto, alguns pesquisadores recomendam Se como uma profilaxia nutricional contra o câncer nas doses de 50 a 100 μ g Se/dia. O Se tem sido também recomendado como coadjuvante para a quimioterapia no tratamento de câncer em altas doses de 200 μ g Se/dia^{52, 53}.

O primeiro estudo duplo-cego utilizando selênio como agente quimiopreventivo, *Nutritional Prevention of Cancer (NPC)*, foi publicado em 1996 por Clark et al.⁵⁴. Foram estudados 1312 indivíduos de ambos os sexos e não foi observado efeito significativo na incidência de câncer de pele não-melanoma após suplementação diária com 200 mcg/dia de selênio. Utilizando dados deste mesmo estudo comparou-se 457 homens que receberam esta suplementação de Se com 470 homens que receberam placebo (estudo de seguimento por sete anos), observou-se incidência significativamente menor de câncer de próstata, pulmão, cólon e reto entre aqueles suplementados^{55,56}.

Dados mais recentes utilizando-se a suplementação com selênio relacionada ao câncer têm sido observados. Em estudo randomizado duplo-cego com indivíduos com alto risco de desenvolver câncer de próstata, os pacientes receberam suplementação de selênio por seis meses. Após este período, observou-se um aumento de 80% da atividade da tioredoxina redutase. No entanto, não houve alteração na atividade da glutatona peroxidase⁵⁷.

Observando o efeito da suplementação de selênio na expressão da glutatona peroxidase em diferentes linhagens de células de câncer de pulmão (H460, H1703, H1944), Romanowska et al.⁵⁸ encontraram que para a expressão completa da GPx-1 e GPx-4 nestas células é necessária a presença de pelo menos 100nM de selênio. O impacto da suplementação de

selênio variou conforme o tipo de célula carcinogênica pulmonar e o tipo de GPx. Em duas linhagens de células carcinogênicas a deficiência de selênio reduziu os níveis da GPx-1, mas não teve efeito sobre a GPx-4. Em uma terceira linhagem, a GPx-1 apresentou expressão mínima independente da concentração de selênio, mas a GPx-4 foi altamente responsiva à suplementação.

Estudos em animais têm mostrado efeito protetor de várias formas de selênio contra muitos tipos de cânceres, incluindo de fígado, pele, glândula mamária e cólon. Em particular, o desenvolvimento de câncer de mama induzido pelo 7,12-dimetilbenzantraceno (DMBA) e câncer de pele induzido por raios ultravioleta foram significativamente reduzidos em animais alimentados com selênio^{59,60}. Em ratos modelos, a suplementação de selênio também reduziu significativamente o processo carcinogênico em câncer de fígado induzido quimicamente quando administrado durante as fases de promoção e progressão⁶¹.

Em revisão realizada por Bardia et al.⁶², os autores concluíram que a suplementação de Se parece reduzir o risco de câncer, principalmente entre os homens, mas os resultados devem ser interpretados com cautela devido às variações nas concentrações de Se segundo gênero e localização geográfica. Homens apresentaram níveis de selênio sérico superiores ao das mulheres após suplementação e a maioria dos estudos foi realizada em áreas com indivíduos que apresentavam deficiência nutricional de selênio.

Um maior número de estudos epidemiológicos de intervenção utilizando a suplementação com selênio no tratamento do câncer poderá fornecer subsídios para uma melhor definição a respeito dos benefícios e riscos de diferentes tipos e doses de selênio a serem utilizados¹⁴.

Além disso, os estudos que avaliam a importância do selênio no tratamento do câncer em humanos referem-se mais ao papel desse mineral no câncer de próstata e colorretal⁶³⁻⁶⁹ sendo menos referenciado nos casos de câncer de bexiga^{70,71}.

CONCLUSÃO

Baixas concentrações de Se bem como a reduzida expressão de selenoproteínas são associadas com um alto risco de câncer.

Estudos com animais e humanos têm demonstrado que o selênio tem efeito protetor na prevenção e no tratamento do câncer, observando-se que a suplementação com esse mineral tem mostrado bons resultados na redução do processo carcinogênico. No entanto, é necessário um maior número de estudos para elucidar o efeito de selenoproteínas nos diversos tipos de câncer, não enfatizando apenas os de próstata e colorretal, os mais citados na literatura. Além disso, deve-se investigar as doses de Se adequadas para cada situação (sexo, localização geográfica e tipo de câncer).

Conflito de interesse: não há

AGRADECIMENTO

Agradecemos à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pelo apoio financeiro.

SUMMARY

THE ROLE OF SELENOPROTEINS IN CANCER

There are evidences that metabolic disorders are common in tumoral cells, leading to increased oxidative stress. The rising in the production of reactive oxygen species associated to low antioxidant

activity have been associated to different types of cancer. Selenium, an antioxidant micronutrient can work as an anti-cancer agent preventing malignant modification in healthy cells. A literature review was carried out in the period 2000-2009 in the database PubMed selecting 39 articles which assessed the relationship between cancer, oxidative stress, and supplementation with selenium. The protective effect of selenium is specially associated to the presence of glutathione peroxidase and of thioredoxin reductase enzymes and with other cell components which protect the tissues against the oxidative damage caused by reactive oxygen species - ROS. Several studies have shown a decrease of these enzymes in many types of cancer, mainly when associated with low selenium consumption, increasing the damage caused by ROS. Selenium supplementation seems to reduce the risk of some types of cancer by stress oxidative reduction and by limiting the damage to DNA. Nevertheless, more studies are necessary to clarify the adequate selenium doses in each situation (gender, geographic localization and type of cancer). [Rev Assoc Med Bras 2010; 56(4): 484-8]

KEY WORDS: Selenium. Selenoproteins. Neoplasms. Oxidative stress. Supplementary feeding.

REFERÊNCIAS

1. Cutler RG. Oxidative stress profiling: part I. Its potential importance in the optimization of human health. *Ann N Y Acad Sci.* 2005;1055:93-135.
2. Trueba GP, Sanchez GM, Giuliani A. Oxygen free radical and antioxidant defense mechanism in cancer. *Front Biosci.* 2004;9:2029-44.
3. Schrauzer GN. Anticarcinogenic effects of selenium. *Cell Mol Life Sci.* 2000;57:1864-73.
4. Rayman MP. Selenium in cancer prevention: a review of the evidence and mechanism of action. *Proc Nutr Soc.* 2005;64:527-42.
5. Naithani R. Organoselenium compounds in cancer chemoprevention. *Mini Rev Med Chem.* 2008;8:657-68.
6. Kim YS, Milner J. Molecular targets for selenium in cancer prevention. *Nutr Cancer.* 2001;40:50-4.
7. Suzuki KT. Metabolomics of selenium: Se metabolites based on speciation studies. *J Sci.* 2005;51:107-44.
8. Schrauzer GN. Selenomethionine: a review of its nutritional significance, metabolism and toxicity. *J Nutr.* 2000;130:1653-6.
9. Steinbrenner H, Sies H. Protection against reactive oxygen species by selenoproteins. *Biochim Biophys Acta.* 2009;1790:1478-85.
10. Ottaviano FG, Handy DE, Loscalzo J. Redox regulation in the extracellular environment. *Circ J.* 2008;72:1-16.
11. Maiorino M, Aumann KD, Brigelius-Flohé R, Doria D, Van den Heuvel J, McCarthy J, et al. Probing the presumed catalytic triad of selenium-containing peroxidases by mutational analysis of phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase (PHGPx). *Biol Chem Hoppe Seyler.* 1995;376:651-60.
12. Brigelius-Flohé R. Tissue-specific functions of individual glutathione peroxidases. *Free Radic Biol Med.* 1999;27:951-65.
13. Björnstedt M, Hamberg M, Kumar S, Xue J, Holmgren A. Human thioredoxin reductase directly reduces lipid hydroperoxides by NADPH and selenocystine strongly stimulates the reaction via catalytically generated selenols. *J Biol Chem.* 1995;270:11761-4.
14. 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.
15. Papp LV, Lu J, Holmgren A, Khanna KK. From selenium to selenoproteins: synthesis, identity, and their role in human health. *Antioxid Redox Signal.* 2007;9:775-806.
16. Gladyshev VN, Jeang KT, Stadtman TC. Selenocysteine, identified as the penultimate C-terminal residue in human T-cell thioredoxin reductase, corresponds to TGA in the human placental gene. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1996;93:6146-51.
17. Rubartelli A, Bajetto A, Allavena G, Wollman E, Sitia R. Secretion of thioredoxin by normal and neoplastic cells through a leaderless secretory pathway. *J Biol Chem.* 1992;267:24161-4.
18. Rhee SG, Chae HZ, Kim K. Peroxiredoxins: a historical overview and speculative preview of novel mechanisms and emerging concepts in cell signaling. *Free Radic Biol Med.* 2005;38:1543-52.
19. Moskovitz J, Singh VK, Requena J, Wilkinson BJ, Jayaswal RK, Stadtman ER. Purification and characterization of methionine sulfoxide reductases from mouse and *Staphylococcus aureus* and their substrate stereospecificity. *Biochem Biophys Res Commun.* 2002;290:62-5.

20. Arnér ES, Holmgren, A. Physiological functions of thioredoxin and thioredoxin reductase. *Eur J Biochem.* 2000; 267:6102-9.
21. Jones DP, Carlson JL, Mody VC, Cai J, Lynn MJ, Sternberg P. Redox state of glutathione in human plasma. *Free Radic Biol Med.* 2000;28:625-35.
22. Björnstedt M, Xue J, Huang W, Akesson B, Holmgren A. The thioredoxin and glutaredoxin systems are efficient electron donors to human plasma glutathione peroxidase. *J Biol Chem.* 1994;269:29382-4.
23. Akesson B, Bellew T, Burk RF. Purification of selenoprotein P from human plasma. *Biochim Biophys Acta.* 1994;1204 243-9.
24. Burk RF, Hill KE, Motley AK. Selenoprotein metabolism and function: evidence for more than one function for selenoprotein P. *J Nutr.* 2003;133(Suppl 1):1517S-20S.
25. Artee GE, Mostert V, Oubrahim H, Briviba K, Abel J, Sies H. Protection by SeP in human plasma against peroxynitrite-mediated oxidation and nitration. *J Biol Chem.* 1998;379:1201-5.
26. Saito Y, Hayashi T, Tanaka A, Watanabe Y, Suzuki M, Saito E, et al. Selenoprotein P in human plasma as an extracellular phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase. Isolation and enzymatic characterization of human selenoprotein P. *J Biol Chem.* 1999;274:2866-71.
27. Suzuki KT, Sasakura C, Yoneda S. Binding sites for the (Hg-Se) complex on selenoprotein P. *Biochem Biophys Acta.* 1998;1429:102-12.
28. Yan J, Barrett JN. Purification from bovine serum of a survival-promoting factor for cultured central neurons and its identification as selenoprotein-P. *J Neurosci.* 1998;18:8682-91.
29. Takebe G, Yurimizu J, Saito Y, Hayashi T, Nakamura H, Yodoi J, et al. A comparative study on the hydroperoxide and thiol specificity of the glutathione peroxidase family and selenoprotein P. *J Biol Chem.* 2002;277:41254-8.
30. Traulsen H, Steinbrenner H, Buchczyk DP, Klotz LO, Sies H. Selenoprotein P protects low-density lipoprotein against oxidation. *Free Radic Res.* 2004;38:123-8.
31. Steinbrenner H, Alili L, Bilgic E, Sies H, Brenneisen P. Involvement of selenoprotein P in protection of human astrocytes from oxidative damage. *Free Radic Biol Med.* 2006; 40:1513-23.
32. Steinbrenner H, Bilgic E, Alili L, Sies H, Brenneisen P. Selenoprotein P protects endothelial cells from oxidative damage by stimulation of glutathione peroxidase expression and activity. *Free Radic Res.* 2006;40:936-43.
33. Ratnasinghe D, Tangrea JA, Andersen MR, Barrett MJ, Virtamo J, Taylor PR, et al. Glutathione peroxidase codon 198 polymorphism variant increases lung cancer risk. *Cancer Res.* 2000;60:6381-3.
34. Moscow JA, Schmidt L, Ingram DT, Gnarr J, Johnson B, Cowan KH. Loss of heterozygosity of the human cytosolic glutathione peroxidase I gene in lung cancer. *Carcinogenesis.* 1994;15:2769-73.
35. Al-Taie OH, Uceyler N, Eubner U, Jakob F, Mörk H, Scheurlen M, et al. Expression profiling and genetic alterations of the selenoproteins GPx and SePP in colorectal carcinogenesis. *Nutr Cancer.* 2004;48:6-14.
36. Calvo A, Xiao N, Kang J, Best CJ, Leiva I, Emmert-Buck MR, et al. Alterations in gene expression profiles during prostate cancer progression: functional correlations to tumorigenicity and down-regulation of selenoprotein-P in mouse and human tumors. *Cancer Res.* 2002;62:5325-35.
37. Murawaki Y, Tsuchiya H, Kanbe T, Harada K, Yashima K, Nozaka K, et al. Aberrant expression of selenoproteins in the progression of colorectal cancer. *Cancer Lett.* 2008;259:218-30.
38. Urig S, Becker K. On the potential of thioredoxin reductase inhibitors for cancer therapy. *Semin Cancer Biol.* 2006;16:452-65.
39. Diwadkar-Navsariwala V, Prins GS, Swanson SM, Birch LA, Ray VH, Hedayat S, et al. Selenoprotein deficiency accelerates prostate carcinogenesis in a transgenic model. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006;23:8179-84.
40. Waters DJ, Shen S, Glickman LT, Cooley DM, Bostwick DG, Qian J, et al. Prostate cancer risk and DNA damage: translational significance of selenium supplementation in a canine model. *Carcinogenesis.* 2005;26:1256-62.
41. Baliga MS, Wang H, Zhuo P, Schwartz JL, Diamond AM. Selenium and GPx-1 overexpression protect mammalian cells against UV-induced DNA damage. *Biol Trace Elem Res.* 2007;115:227-42.
42. Heirman I, Ginneberge D, Brigelius-Flohé R, Hendrickx N, Agostinis P, Brouckaert P, et al. Blocking tumor cell eicosanoid synthesis by GPx 4 impedes tumor growth and malignancy. *Free Radic Biol Med.* 2006;40:285-94.
43. Banning A, Kipp A, Schmitmeier S, Löwinger M, Florian S, Krehl S, et al. Glutathione peroxidase 2 inhibits cyclooxygenase-2-mediated migration and invasion of HT-29 adenocarcinoma cells but supports their growth as tumors in nude mice. *Cancer Res.* 2008;68:9746-53.
44. Yoo MH, Xu XM, Carlson BA, Gladyshev VN, Hatfield DL. Thioredoxin reductase 1 deficiency reverses tumor phenotype and tumorigenicity of lung carcinoma cells. *J Biol Chem.* 2006;281:13005-8.
45. Lillig CH, Holmgren, A. Thioredoxin and related molecules—from biology to health and disease. *Antioxid Redox Signal.* 2007;9:25-47.
46. Cassidy PB, Edes K, Nelson CC, Parsawar K, Fitzpatrick FA, Moos PJ. Thioredoxin reductase is required for the inactivation of tumor suppressor p53 and for apoptosis induced by endogenous electrophiles. *Carcinogenesis.* 2006;27:2538-49.
47. Park JM, Kim A, Oh JH, Chung AS. Methylseleninic acid inhibits PMA-stimulated pro-MMP-2 activation mediated by MT1-MMP expression and further tumor invasion through suppression of NF-kappaB activation. *Carcinogenesis.* 2007;28:837-47.
48. Gundimeda U, Schiffman JE, Chhabra D, Wong J, Wu A, Gopalakrishna R. Locally generated methylseleninic acid induces specific inactivation of protein kinase C isoenzymes: relevance to selenium-induced apoptosis in prostate cancer cells. *J Biol Chem.* 2008;283:34519-31.
49. Zeng H, Combs Jr GF. Selenium as an anticancer nutrient: roles in cell proliferation and tumor cell invasion. *J Nutr Biochem.* 2008;19:1-7.
50. Navarro-Alcaron M, Cabrera-Vique C. Selenium in food and the human body: A review. *Sci Total Environ.* 2008;400:115-41.
51. Czczot H, Scibior D, Skrzycki M, Podsiad M. Glutathione and GSH-dependant enzymes in patients with liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Acta Biochim Pol.* 2006;53:237-41.
52. Simonoff M, Simonoff G, editors. *Le selenium.* Paris: Masson; 1991.
53. Reid ME, Duffield-Lillico AJ, Slate E, Natarajan N, Turnbull B, Jacobs E, et al. The nutritional prevention of cancer: 400 mcg per day selenium treatment. *Nutr Cancer.* 2008;60:155-63.
54. Clark LC, Combs GF, 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;276:1957-63.
55. Duffield-Lillico AJ, Reid ME, Turnbull BW, Combs GF Jr, Slate EH, Fischbach LA, et al. Baseline characteristics and the effect of selenium supplementation on cancer incidence in a randomized clinical trial: a summary report of the nutritional prevention of cancer trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2002;11:630-9.
56. Duffield-Lillico AJ, Dalkin BL, Reid ME, Turnbull BW, Slate EH, Jacobs ET, et al. Selenium supplementation, baseline plasma selenium status and incidence of prostate cancer: an analysis of the complete treatment period of the Nutritional Prevention of Cancer Trial. *BJU Int.* 2003;91:608-12.
57. Karunasinghe N, Ferguson LR, Tuckey J, Masters J. Hemolysate thioredoxin reductase and glutathione peroxidase activities correlate with serum selenium in a group of New Zealand men at high prostate cancer risk. *J Nutr.* 2006;136:2232-35.
58. Romanowska K, Kikawa KD, Fields JR, Maciag A, North SL, Shioa YH, et al. Effects of selenium supplementation on expression of glutathione peroxidase isoforms in cultured human lung adenocarcinoma cell lines. *Lung Cancer.* 2007;55:35-42.
59. Kocdor H, Cehreli R, Kocdor MA, Sis B, Yilmaz O, Canda T et al. Toxicity induced by the chemical carcinogen 7,12-dimethylbenz[*a*]anthracene and the protective effects of selenium in Wistar rats. *J Toxicol Environ Health A.* 2005;68:693-701.
60. Rafferty TS, Walker C, Hunter JA, Beckett GJ, McKenzie RC. Inhibition of ultraviolet B radiation-induced interleukin 10 expression in murine keratinocytes by selenium compounds. *Br J Dermatol.* 2002;146:485-9.
61. Bjorkhem-Bergman L, Torndal UB, Eken S, Nystrom C, Capitano A, Larsen EH, et al. Selenium prevents tumor development in a rat model for chemical carcinogenesis. *Carcinogenesis.* 2005;26:125-31.
62. Bardia A, Tleyjeh IM, Cerhan JR, Sood AK, Limburg PJ, Erwin PJ, et al. Efficacy of antioxidant supplementation in reducing primary cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2008;83:23-34.
63. Peters U, Takata Y. Selenium and the prevention of prostate and colorectal cancer. *Mol Nutr Food Res.* 2008;52:1261-72.
64. Nadiminty N, Gao AC. Mechanisms of selenium chemoprevention and therapy in prostate cancer. *Mol Nutr Food Res.* 2008;52:1247-60.
65. Rudolf E, Králová V, Cervinka M. Selenium and colon cancer—from chemoprevention to new treatment modality. *Anticancer Agents Med Chem.* 2008;8:598-602.
66. Reid ME, Duffield-Lillico AJ, Sunga A, Fakh M, Alberts DS, Marshall JR. Selenium supplementation and colorectal adenomas: an analysis of the nutritional prevention of cancer trial. *Int J Cancer.* 2006;118:1777-81.
67. Etminan M, FitzGerald JM, Gleave M, Chambers K. Intake of selenium in the prevention of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Causes Control.* 2005;16:1125-31.
68. Meulillet E, Stratton S, Cherukuri DP, Goulet AC, Kagey J, Porterfield B, et al. Chemoprevention of prostate cancer with selenium: an update on current clinical trials and preclinical findings. *J Cell Biochem.* 2004;91:443-58.
69. Al-Taie OH, Seufert J, Karvar S, Adolph C, Mörk H, Scheurlen M, et al. Selenium supplementation enhances low selenium levels and stimulates glutathione peroxidase activity in peripheral blood and distal colon mucosa in past and present carriers of colon adenomas. *Nutr Cancer.* 2003;46:125-30.
70. Brinkman M, Buntinx F, Muls E, Zeegers MP. Use of selenium in chemoprevention of bladder cancer. *Lancet Oncol.* 2006;7:766-74.
71. Sjeja K, Talaczkyk M. Selenium as an element in the treatment of ovarian cancer in woman receiving chemotherapy. *Gynecol Oncol.* 2004;93:320-7.

Artigo recebido: 8/10/09
 Aceito para publicação: 12/4/10
