



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
EGAS MONIZ**

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

A IMPORTÂNCIA DO SELÊNIO NA SAÚDE HUMANA

Trabalho submetido por
Iolanda Pereira da Costa Rolo
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Prof. Doutor Carlos Manuel Lopes Monteiro

outubro 2015

AGRADECIMENTOS

Agradeço, principalmente, ao meu Orientador de tese, do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, Prof. Doutor Carlos Monteiro, pelas indicações, pela disponibilidade, pela sabedoria e por acreditar em mim e nas minhas capacidades.

À instituição, Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz por permitir este percurso académico.

Aos meus colegas de faculdade, *Bruna Matias, Bruna Bento, Paulo Miguel, Miguel Pimenta, Inês Santos e Filipa Romão* pela amizade, afecto, por todas as horas passadas em conjunto na sala de estudo e na biblioteca do Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz, pela paciência, pelos risos, pelos choros e por todo companheirismo ao longo deste percurso. Muito Obrigada.

À minha família, em especial aos meus pais, aos meus irmãos e aos meus tios, um enorme obrigada por acreditarem sempre em mim, pela força, pelo apoio e pela motivação. Espero que esta etapa, que agora termino, possa, de alguma forma, retribuir e compensar todo o carinho e dedicação que, constantemente, me oferecem. A eles, dedico todo este trabalho.

Outras pessoas que apoiaram e contribuíram na leitura do trabalho e nas sugestões apresentadas. O apoio desses colegas e familiares foi fundamental.

RESUMO

O selênio é um micronutriente essencial com enorme importância na saúde humana. As suas funções biológicas encontram-se associadas a selenoproteínas que possuem este oligoelemento na forma selenocisteína (Sec), o vigésimo primeiro aminoácido, uma vez que é inserido na cadeia polipeptídica nascente em resposta ao codão UGA, cuja função, normalmente é terminar a tradução. Para descodificar o codão UGA como Sec, os seres vivos desenvolveram um processo de inserção que permite a incorporação deste aminoácido num mecanismo que necessita de um elemento de sequência de inserção da Sec (SECIS). Das 25 selenoproteínas identificadas no proteoma humano, quase todas são enzimas envolvidas em reacções de oxidação-redução. Cinco são glutathione peroxidases. Estas enzimas regulam os níveis dos peróxidos de hidrogénio e de outros hidroperóxidos, afectando a sinalização celular e protegendo os seres vivos contra lesões oxidativas, são, ainda usadas noutros processos fisiológicos, incluindo espermatogénese e desenvolvimento cerebral. Três são tioredoxina reductases sendo que estas regulam o estado redox dos grupos tiol. Três são iodotironina desiodases pelo que, colectivamente, regulam a forma activa das hormonas da tiróide. Duas selenoproteínas estão envolvidas no próprio metabolismo do selênio, a selenofosfato sintetase 2 e a selenoproteína P. Outras estão presentes no reticulo endoplasmático, envolvidas na síntese de proteínas. O baixo nível de selênio está associado a um risco aumentado de mortalidade, função imunitária deficiente e declínio cognitivo. Concentrações elevadas de selênio ou suplementações de selênio têm efeitos antivirais, são essenciais para a fertilidade masculina e reprodução feminina e reduz o risco de doença auto-imune da tiróide. O aumento dos níveis de selênio parece diminuir o risco de cancro, mas os resultados de alguns ensaios parecem ser inconclusivos. A suplementação adicional em indivíduos que já têm uma ingestão adequada em selênio parece aumentar o risco de diabetes tipo 2. Assim, a compreensão das vias bioquímica do selênio em condições fisiológicas normais é, então, um requisito importante para elucidar os efeitos prevenção/ terapêuticos para as doenças humanas.

No presente trabalho foi, ainda referido as formas dietéticas (formas orgânicas) e de suplementação de selênio (formas inorgânicas) devido à sua influência na quantidade absorvida.

Palavras-chave: selênio, saúde, suplementação, selenoproteínas.

ABSTRACT

Selenium is an essential micronutrient with great importance to the human health. Its biological functions are associated to selenoproteins which possess this trace element in its selenocysteine form (Sec), the 21st amino acid, since it is inserted in the nascent polypeptide chain in response to the UGA codon, whose function is usually to end the translation. To decode the UGA codon as Sec, the living beings developed an insertion process which allows for the incorporation of this amino acid on a mechanism that requires an insertion sequence element Sec (SECIS). Of the 25 selenoproteins identified in the human proteome, almost all enzymes are involved in oxidation-reduction reactions. Five of them are glutathione peroxidases. These enzymes regulate the levels of hydrogen peroxide and other hydroperoxide, while affecting cell signaling and protecting living organisms against oxidative damage. They are also used in other physiological processes, including spermatogenesis and brain development. Additionally, three are thioredoxin reductase and these regulate the redox status of thiol groups. Three are the iodothyronine deiodinases, thus, these regulate the active form of thyroid hormones. Two selenoproteins are involved in selenium metabolism itself, the selenophosphate synthetase 2 and selenoprotein P. Finally, others are present in the endoplasmic reticulum, involved in protein synthesis. The low level of selenium is associated with an increased risk of mortality, impaired immune function, and cognitive decline. High concentrations of selenium or selenium supplementation have antiviral effects. This is essential for male fertility, female reproduction and reduces the risk of autoimmune thyroid disease. The increase in selenium levels seems to diminish the risk of cancer but the results of several tests remain inconclusive. Furthermore, additional supplementation in individuals who already have an adequate intake of selenium appears to increase the risk of diabetes type 2. Therefore, understanding the biochemical pathways of selenium under normal physiological conditions is an important requirement in order to elucidate the effects of prevention/therapeutics for human diseases.

In this present work it was also referred the dietary forms (organic forms) and the selenium supplementation (inorganic forms), due to its influence on the amount absorbed.

Keywords: selenium, health, supplementation, selenoproteins

ÍNDICE GERAL

1. Introdução	11
1.1 Breve história do Selênio	11
1.2 Aspectos Químicos do Selênio	13
1.3 Selênio no meio ambiente	15
1.3.1 Fontes alimentares de Selênio	15
1.3.2 Ingestão de selênio	16
2. Absorção e metabolismo do selênio	18
2.1 Absorção	18
2.2 Metabolismo	20
3. Deficiência de selênio	23
4. Selênio e toxicidade	24
5. Biossíntese de selenoproteínas	27
6. Selenoproteínas	29
6.1 Glutationo peroxidases	30
6.1.1 Glutationo peroxidase 1	30
6.1.2 Glutationo peroxidase 2	31
6.1.3 Glutationo peroxidase 3	31
6.1.4 Glutationo peroxidase 4	32
6.1.5 Glutationo peroxidase 5	33
6.1.6 Glutationo peroxidase 6	34
6.1.7 Glutationo peroxidase 7	34
6.1.8 Glutationo peroxidase 8	34
6.2 Iodotironina desiodases	36
6.3 Tiorredoxina redutases	37
6.4 Selenofosfato sintetase 2	39
6.5 Selenoproteína P	40
6.6 Selenoproteína W	41
6.7 Selenoproteína 15	42
7. A importância do selênio na saúde humana	43
7.1 Doenças cardiovasculares	43
7.2 Doenças cancerígenas	45
7.3 Selênio na função cerebral	47
7.4 Doenças infecciosas	49
7.5 Diabetes	50
7.6 Reprodução e fertilidade	52
7.7 Funções do selênio na tireóide	55
8. Conclusão	59
9. Referências Bibliográficas	61
Anexos	76

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 – A evolução da imagem do selénio.	11
Figura 2- Estruturas dos resíduos da Cisteína e Selenocisteína dentro das proteínas.	14
Figura 3- Ciclo do selénio intracelular.	21
Figura 4- Modelo geral para a distribuição de selénio ingerido na dieta por diferentes compartimentos: fígado, pâncreas, rim, intestino, músculos e outros tecidos e sangue.	22
Figura 5- Toxicidade do selénio em homens e ratos.	26
Figura 6- Mecanismo da biossíntese e incorporação da selenocisteína.	28
Figura 7– Representação esquemática do ciclo de oxidação-redução da glutathione peroxidase.	30
Figura 8- Esquema do metabolismo dos hormonas da tiróide mediadas por IDs.	37
Figura 9 –Reacções e funções celulares dos tioredoxina redutases.	39

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1- Propriedades químicas do selênio.	14
Tabela 2 - Níveis de selênio em diferentes produtos alimentares e estimativa média ingestão de selênio no Reino Unido.	15
Tabela 3- Características estruturais e substratos comprovados de GPxS em vertebrados.	35

LISTA DE ABREVIATURAS

DAC	doença arterial coronária
DCC	doença cardíaca coronária
DCV	doença coronária vascular
DM2	diabetes mellitus tipo 2
GPx	glutathione peroxidases
ID	iodotironina desiodase
mRNA	RNA mensageiro
RE	retículo endoplasmático
ROS	espécies reativas de oxigénio
SBP2	selenofosfato sintetase 2
Se	selénio
Sec	selenocisteína
SECIS	selenocysteine insertion sequence
SelW	selenoproteína W
SNC	sistema nervoso central
Sep15	Selenoproteína 15
Sepp1	selenoproteína P
tRNA	RNA transferência
TrxR	tiorredoxina redutases

1. INTRODUÇÃO

1.1 Breve história do Selénio

No início do século XIX (1817), o selénio foi descoberto (Se) pelo químico sueco Jons Jacob Berzelius, que deu o nome em homenagem à deusa grega da lua, Selene (Rayman, 2000).

Do início dos anos 30 até meados dos anos 60, a imagem do selénio evoluiu muito rapidamente, passando de um elemento altamente tóxico e cancerígeno no início até a um elemento essencial e possivelmente anti-cancerígeno. No entanto, a Organização Mundial de Saúde (OMS) considerou o selénio um oligoelemento essencial para o homem apenas, após os trabalhos independentes de Rotruck e Flohé, 1973, que mostraram que o elemento é um componente da glutationato peroxidase (Flohé, 1989).

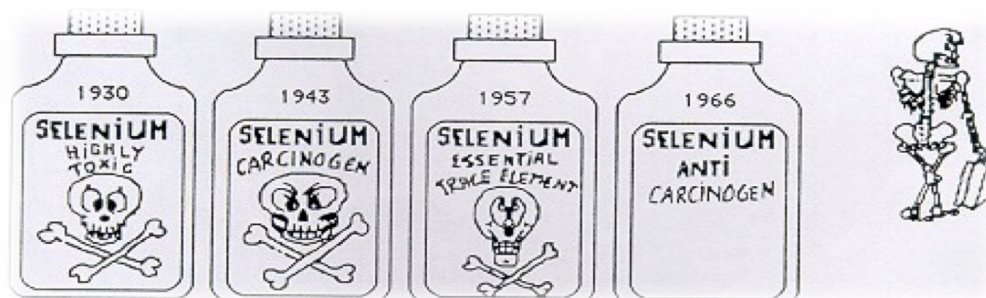


Figura 1 – A evolução da imagem do selénio (Vernie, 1984).

Actualmente, o selénio está estabelecido como um mineral essencial e de importância fundamental para a saúde humana (Rayman, 2000). É um componente essencial de várias vias metabólicas importantes, incluindo o metabolismo da hormona da tiróide, os sistemas de defesa antioxidantes e a função imunitária (Brown & Arthur, 2001). É também conhecido pela sua actividade anticancerígena, anti-inflamatória e pelas suas propriedades antivirais (Rayman, 2000).

Brown & Arthur (2001) referem que uma diminuição da concentração de selénio no sangue no Reino Unido e outros países da União Europeia tem, várias implicações na

saúde pública, especialmente em relação à prevalência de doenças crônicas do mundo ocidental, como o cancro e doenças cardiovasculares. Porém consideram ainda que, as implicações na saúde, da redução da ingestão de selênio a longo prazo, ainda não foram exaustivamente analisadas, apesar da importância implícita do selênio para a saúde humana ser reconhecida universalmente.

A grande contribuição benéfica do selênio na saúde humana é atribuída à sua presença em pelo menos 25 proteínas (Kryukov et al., 2003). Ao contrário de outros elementos que interagem com as proteínas na forma de cofactores, o selênio está incorporado na cadeia de polipéptido como selenocisteína (Papp, Lu, Holmgren & Khanna, 2007).

Nos seres humanos, as funções nutricionais do selênio são obtidas a partir de 25 selenoproteínas que contêm selenocisteína no seu centro ativo. A inserção de selenocisteína para formar uma selenoproteína é especificado pelo codão UGA do mRNA sob condições específicas (Rayman, 2012).

1.2 Aspectos químicos do selênio

O selênio (Se) é um elemento nutritivo essencial, com o número atômico 34, um peso atômico de 78,94 e ocupa uma posição no grupo 16 (VIA) da tabela periódica entre o telúrio e o enxofre. Devido à sua localização possui tanto propriedades metálicas como não metálicas, conferindo-lhe assim propriedades bioquímicas e químicas próprias (Martens, 2003).

As propriedades fundamentais dos elementos, nomeadamente, a sua biodisponibilidade e toxicidade, vão depender da sua forma química ou espécie iónica. A especiação química envolve a quantificação das formas químicas, ou espécies que compõem a concentração total de elementos. O selênio possui 6 electrões de valência, sendo que pode existir em quatro estados de oxidação: selenato (+6), selenito (+4), selênio elementar(0) e seleneto (-2). A distribuição dos estados de valência vai depender da actividade microbiana, do pH da solução, e das condições redox (Martens, 2003).

O selênio existe em três tipos de compostos, os compostos orgânicos (selenometionina, selenocisteína e selenocistina), os compostos inorgânicos (selenato, seleneto e selenito) e os compostos voláteis de selênio (como o dimetilseleneto obtido a partir da metabolização do selênio).

É notável que apesar das semelhanças entre o selênio e o enxofre, que pertencem ao mesmo grupo da tabela periódica, o selênio tenha propriedades químicas únicas. A selenocisteína tem um pKa (≈ 5.2) inferior ao da cisteína (≈ 8.5) é um nucleófilo mais forte (Poole, 2015). O que faz com que esta seja uma característica exclusiva da selenocisteína. Embora exibam propriedades químicas semelhantes, a reactividade de ambos os aminoácidos é diferente, uma vez que a forma desprotonada da selenocisteína encontra-se estabilizada a pH neutro (Wessjohann, Schneider, Abbas & Brandt, 2007) .

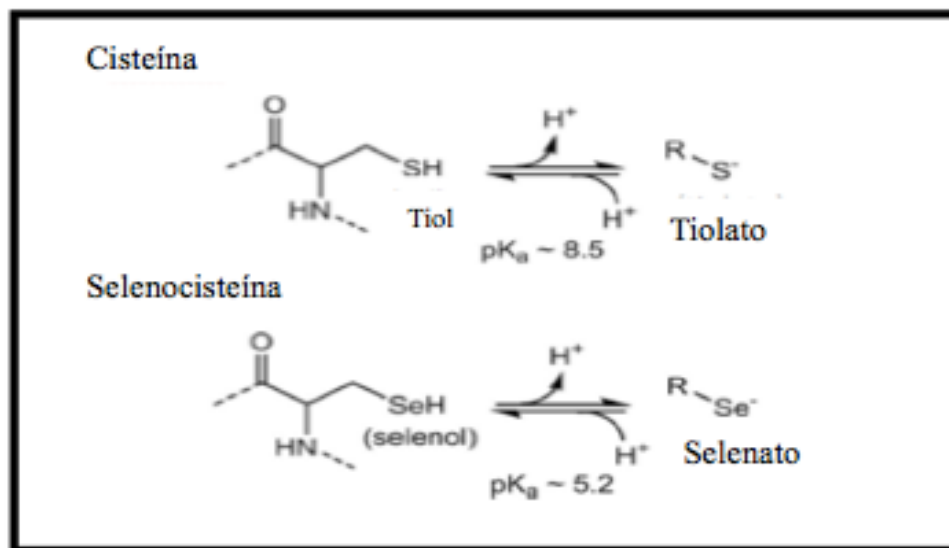


Figura 2- Estruturas dos resíduos da Cisteína e Selenocisteína dentro das proteínas (Poole, 2015).

As propriedades químicas e físicas da cisteína (Cys), da selenocisteína (Sec) e dos grupos tiol em geral, são essenciais para as funções biológicas dos resíduos (Arner, 2010).

Tabela 1- Propriedades químicas do selênio (Martens, 2003).

Propriedades	
Número atômico	34
Massa atômica	78,96
Densidade (gcm^{-3})	4,79
Ponto de fusão ($^{\circ}\text{C}$)	217
Ponto de ebulição ($^{\circ}\text{C}$)	685,4
Raio atômico (μm)	0,117
Dureza, unidades relativas	2
Eletronegatividade	2,4
Calor latente de fusão, $\text{Jg}^{-1}(\text{cal g}^{-1})$	6,91 (16,5)
Calor de vaporização (Jg^{-1})	272,98 (65,2)
A condutividade térmica, $\text{W (m}^{\circ}\text{C)}$	0.293-0.766

1.3. SELÉNIO NO MEIO AMBIENTE

1.3.1 Fontes alimentares do selénio

Os alimentos, constituem a principal via do selénio para a população em geral. O selénio é eficientemente transferido do solo para o humano pela cadeia alimentar (solo-planta-animal-humano) sendo que as diferenças geográficas na disponibilidade do selénio no solo para absorção pelas plantas resultam numa variação substancial no teor de selénio nos alimentos (Expert Group on Vitamins and Minerals, 2002).

Tabela 2 - Níveis de selénio em diferentes produtos alimentares e estimativa média ingestão de selénio no Reino Unido (Expert Group on Vitamins and Minerals, 2002).

Grupo de alimentos	Conteúdo de Se (mg/Kg)	Ingestão de Se (mg/pessoa/dia)
Pão	0.05	0.006
Vários cereais	0.02	0.002
Carne da carcaça	0.08	0.002
Miudezas	0.44	0.000
Produtos de carne	0.08	0.004
Aves	0.14	0.003
Peixe	0.3	0.004
Óleos e gorduras	<0.007	0.003
Ovos	0.19	0.004
Açúcares/conservas	0.007	0.000
Vegetais verdes	0.009	0.003
Batatas	0.014	0.001
Vegetais enlatados	0.009	0.000
Outros vegetais	0.018	0.002
Frutas	<0.006	0.000
Produtos derivados de frutas	<0.006	0.000
Bebidas	<0.003	0.001
Leite	0.010	0.002
Produtos diários	0.53	0.002
Nozes	-	0.001
Total		0.034
Total ingerido (µg/dia)		34

Os níveis mais elevados médios são encontrados em nozes (0,53 mg / kg), miudezas (0,44 mg / kg), peixe (0,3 mg / kg) ovos (0,19 mg / kg) e aves (0,14 mg / kg) (Tabela nº2) com pão, produtos de carne, peixe, aves e ovos contribuem na maior ingestão total de selénio na dieta Reino Unido (EMV, 2002). Os níveis de selénio em pães e cereais diversos são de 0,05 mg / kg e 0,02 mg / kg, respectivamente. Nos EUA, os níveis de selénio no pão são mais elevados (0,32 mg / kg em pão branco e 0,44 em pão de trigo) (ATSDR, 1996). Este facto, enfatiza o aspecto importante de que a quantidade de selénio nos alimentos varia muito, uma vez que dependem do teor de selénio no solo local e composição a partir da qual os alimentos crescem (Rayman, 2008). Para além de que, o selénio pode existir num número de formas diferentes ou espécies químicas, e estas espécies diferentes podem estar presentes em diferentes níveis nos diferentes alimentos (Sneddon, 2012).

As formas de selénio incluem formas ligadas organicamente como a selenometionina, a selenocisteína e Se-metil-selenocisteína, bem como em formas inorgânicas tais como selenito e selenato (Sneddon, 2012). Por exemplo, o selénio em alimentos como o pão, cereais, nozes, carnes, peixes e outros frutos do mar é encontrado predominantemente como selenometionina e selenocisteína (Rayman, 2008). No entanto, em algumas plantas, incluindo nas folhas de beterraba, nas couves e na cebola, o selénio pode estar presente sob a forma de selenato, até 50% da sua composição (Rayman, 2008). O conhecimento sobre os níveis e diferentes espécies de selénio que estão presentes em diversos alimentos até há pouco tempo era limitada, especialmente no que diz respeito aos alimentos derivados de animais (Sneddon, 2012).

1.3.2 Ingestão de selénio

Em contraste com outros micronutrientes, a ingestão de selénio varia em todo o mundo, que pode variar desde concentrações deficientes a concentrações tóxicas que podem provocam respiração com odor a alho, perda de cabelo e enfraquecimento das unhas, desordens a nível do sistema nervoso e da pele, má saúde oral e em determinados casos pode causar paralisias (Johnson, Fordyce & Rayman, 2010).

A ingestão de selênio varia de 7µg a 4990 µg por dia, com valores médios de 40µg por dia na Europa e 93 (em mulheres) a 134 µg por dia (em homens) nos EUA (Rayman, 2008; Fairweather-Tait et al., 2011).

São utilizados suplementos que contêm selênio de modo a aumentar a ingestão deste, em especial nos EUA, onde 50% da população toma suplementos dietéticos (Fairweather-Tait et al., 2011).

A quantidade de selênio sérico ou plasmático, varia de país para país de acordo com a quantidade ingerida (Rayman, 2000). A ingestão de selênio é mais elevada em países como a Venezuela, Canadá, EUA e Japão e muito menor na Europa especialmente na Europa Oriental. A China tem regiões em que há uma deficiência de consumo de selênio e outras em que tem um excesso de consumo. A ingestão na Nova Zelândia, que anteriormente era baixa, tem vindo a melhorar após o aumento da importação de trigo australiano com alta concentração de selênio (Rayman, 2008). É recomendado uma ingestão de selênio com valores médios de 60 µg por dia para homens e 53 µg por dia para as mulheres (Rayman 2004).

As razões para a variabilidade da ingestão de Se estão relacionadas não apenas com o teor de selênio no solo, como também com factores que determinam a disponibilidade de selênio na cadeia alimentar, incluindo a espécie iónica do selênio, o pH do solo, o conteúdo de matéria orgânica e a presença de iões que formam complexos com o selênio (Johnson et al, 2010).

2. ABSORÇÃO E METABOLISMO DO SELÊNIO

2.1 Absorção

Algumas formas químicas, selenometionina, selenocisteína, selenito e selenato, correspondem praticamente a todo o selênio presente na dieta. Todas estas formas são absorvidas sem regulação, e todos apresentam alta biodisponibilidade (Burk & Hill, 2015).

A selenometionina é a principal forma química do selênio na maioria das dietas de humanos e animais. É sintetizado pelas plantas e é incorporado nas suas proteínas nas posições de metionina. Cerca de 90% do selênio presente nas plantas está na forma de selenometionina, sendo que a maior parte do restante, aproximadamente 10%, representa compostos de selênio análogos aos de enxofre (Cubadda, Aureli, Ciardullo, D'Amato & Raggi, 2010). Uma vez ingerida, a selenometionina é absorvida via intestinal através de transportadores de metionina e entra no corpo através do *pool* de metionina (Wolffram, Berger, Grenacher & Scharrer, 1989). Um dos seus destinos nesse *pool* é a inserção ao acaso nas proteínas na posição da metionina, esta inserção ocorre em proporção da sua concentração relativamente à da metionina (Burk, Hill & Motley, 2001). A elevada ingestão de selenometionina resulta na acumulação de selênio nos tecidos podendo ser muito superior à quantidade de selênio em outras selenoproteínas (Martin & Hurlbut, 1976.). A degradação das proteínas contendo selenometionina liberta selenometionina para reentrar no *pool* de metionina.

O outro grande destino de selenometionina é o seu metabolismo, principalmente no fígado, através do ciclo da selenometionina e da via de transsulfuração, dando origem à selenocisteína (Esaki et al., 1981). A selenocisteína está num ponto de entrada para uma via metabólica regulada e específica para o selênio (regulado) uma vez que, a liase da selenocisteína distingue-a do seu análogo de enxofre da cisteína e cataboliza-a a selenito e alanina (Esaki et al., 1982). A detecção de selenocisteína não tem sido registada em homogenatos de tecidos, sugerindo que a sua concentração nos tecidos é muito baixo (Esaki et al., 1981). Assim, a selenocisteína, altamente reactiva é mantida a concentrações muito baixas, ao passo que a selenometionina menos reactiva é metabolizada como se fosse metionina (Burk & Hill, 2015).

A actividade de γ -liase no fígado foi observada a actuar na selenometionina para produzir metil-selenol contudo, o significado biológico desta via com subsequente desmetilação para produzir seleneto é questionável (Okuno, Motobayashi, Ueno & Nakamuro, 2005). Assim, através a via de transsulfuração parece ser responsável pela libertação de selénio a partir de selenometionina sob condições fisiológicas (Burk & Hill, 2015). A produção de metil-selenol pela actividade γ -liase em selenometionina também pode ocorrer, mas as condições metabólicas não foram determinadas (Burk & Hill, 2015).

A única função biológica conhecida da selenometionina nas proteínas é ser usada como reserva no *pool* de selénio (Waschulewski & Sunde, 1988). Durante o *turnover* do *pool* da metionina, o selénio é libertado para entrar na via específica de selénio.

A Selenocisteína é muito menos abundante nas proteínas vegetais que a selenometionina (Olson, Novacek, Whitehead & Palmer, 1970). A selenocisteína, provavelmente, não atinge concentrações necessárias para a ligação eficiente ao tRNA da cisteína, e, uma vez incorporada nas proteínas, conduz estas à sua degradação (Sabbagh & Van, 2012). Alguns membros de um grupo pouco comum de acumuladores de selénio nas plantas desintoxicam selenocisteína por metilação, eliminando-a e reduzindo a produção de selenometionina (Burk & Hill, 2015). A metilação produz S-metilselenocisteína, que não pode ser incorporada em proteínas e tem pouca toxicidade para a planta (Neuhierl, Thanbichler, Lottspeich & Bock, 1999). Mas a sua biodisponibilidade pode torná-la tóxica para os animais que consomem plantas que a contenham.

A selenocisteína está presente em dietas contendo produtos de origem animal. Há menos conhecimento sobre a sua absorção do que sobre a selenometionina, mas a selenocisteína, inibe a absorção de cistina (Wolffram et al., 1989) e é captada nas células intestinais pelos transportadores para aminoácidos dibásicos e neutros (Nickel et al., 2009). O destino de selenocisteína captada pelas células da mucosa intestinal não foi relatado, mas possivelmente é reduzido e entra no *pool* de selénio nessas células (Burk & Hill, 2015).

O selénio inorgânico é usado na maioria da suplementação em selénio. As duas formas mais usadas, selenito e selenato, apresentam diferentes propriedades

metabólicas. Ambas são eficientemente absorvidas, mas a absorção de selenito varia entre 50 a 90%, sendo afectado pelos constituintes da dieta, ao passo que a absorção de selenato é quase completa (Van, Davidsson, Munoz-Box, Fay & Barclay, 2001). Uma vez absorvido, o selenato deve ser reduzido a selenito antes de ser posteriormente metabolizado, ou então é perdido na urina, tornando a biodisponibilidade de selénio como selenito e selenato aproximadamente equivalente (Burk & Hill, 2015). O selenito é reduzido a seleneto pela TrxR ou pela reacção com o glutatióno. Assim selénio sob a forma de selenito, ingerido em quantidades fisiológicas, seria de esperar ser reduzido nas células da mucosa intestinal e não estar presente na forma de selenito noutros tecidos (Bansal, Oborn, Danielson & Medina, 1989).

2.2 Metabolismo

O selénio é reciclado dentro da célula para manter a síntese de selenoproteínas (Figura 2). A selenocisteína obtida por degradação proteolítica das selenoproteínas, é fundamental para a manutenção dos níveis de selénio. A selenocisteína liase é específica para metabolizar a selenocisteína em seleneto e alanina (Esaki et al., 1982). Estudos *in vivo* indicam que a selenocisteína liase é importante para a manutenção da síntese de selenoproteína em condições deficientes de selénio presumivelmente para facilitar a reutilização do selénio. Estas enzimas também podem manter os níveis de selenocisteína baixos, minimizando as reacções secundárias indesejadas (Burk & Hill, 2015).

O seleneto, resultante da selenocisteína por acção da selenocisteína liase é o substrato preferido para a produção de monoselenofosfato numa reacção catalizada pelo selenofostato sintetase 2 (Figura 3). Estas descobertas mostram que a selenocisteína liase transfere o seleneto directamente para o selenofosfato sintetase 2, ou para um transportador intermediário, evitando reacções secundárias do seleneto, aumentando desta forma, a eficácia da sua utilização para a síntese de monoselenofosfato. No entanto, o seleneto também pode ser metabolizado a monoselenofosfato, e estudos recentes indicam que compete com sulfureto nesta reacção (Xu et al., 2010). Mostrando que o selenofosfato sintetase 2 não é específico para o seleneto (Burk & Hill, 2015). O monoselenofosfato é a fonte de selénio utilizado para conversão de fosfoseril-tRNA^{[Ser]^{sec}} a selenocisteilo-tRNA^{[Ser]^{sec}}, o dador de selenocisteína para inserção nas selenoproteínas durante a tradução, como será abordado mais à frente no capítulo 5

(Biossíntese de Selenoproteínas). Esta regeneração de selênio permite que a célula sintetize selenoproteínas em condições deficientes de selênio (Burk & Hill, 2015).

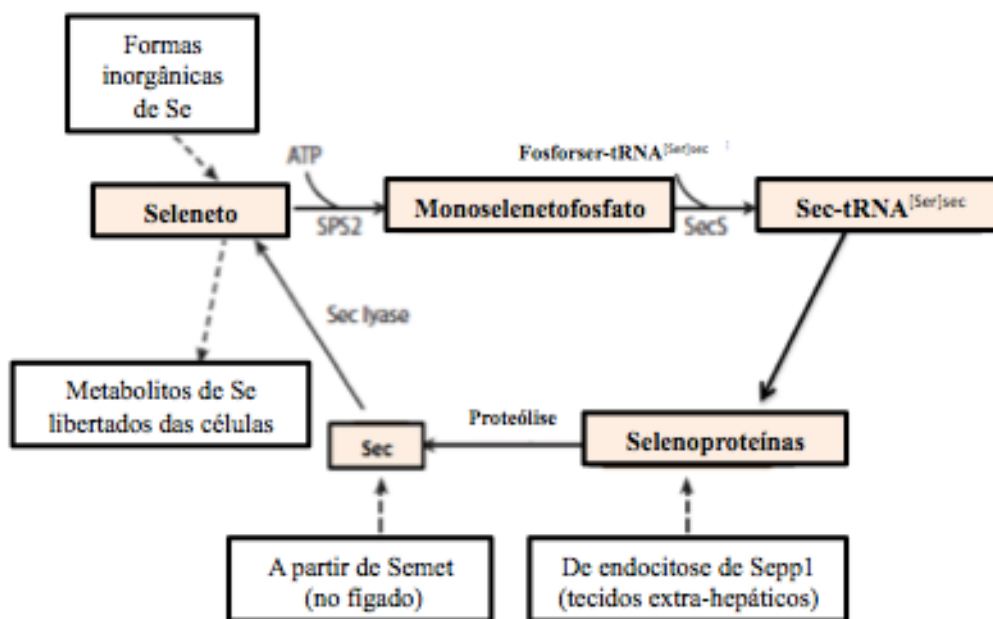


Figura 3- Ciclo do selênio intracelular (adaptado a partir de Burk & Hill, 2015).

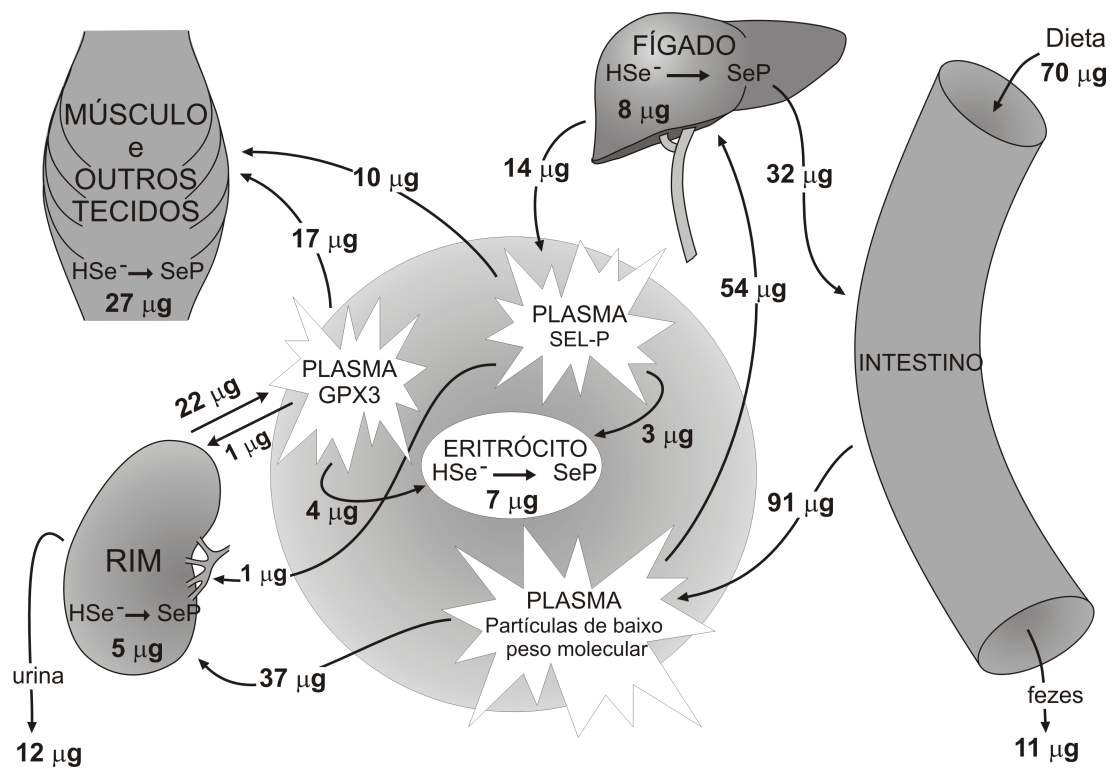


Figura 4- Modelo geral para a distribuição de selênio ingerido na dieta por diferentes compartimentos: fígado, pâncreas, rim, intestino, músculos e outros tecidos e sangue. (adaptado a partir de Sunde, 2000).

3. DEFICIÊNCIA DE SELÊNIO

Em indivíduos com uma dieta deficiente ou ausente em selênio, a síntese das proteínas que requerem selênio no corpo pode estar comprometida resultando em sinais e em sintomas de deficiência. A deficiência de selênio torna-se evidente num consumo abaixo de 30 µg por dia. Nos animais, a deficiência produz sintomas que incluem atraso do crescimento, falha reprodutiva e disfunção. Nos seres humanos, a deficiência de selênio pode resultar em doença de Keshan, uma cardiomiopatia juvenil, existente na região de Keshan, que parece ser devida a baixos níveis de ingestão de selênio (<15 ug / dia) (Yang & Xia, 1995). Há também evidências para a deficiência de selênio estar envolvida na função imunitária no aumento da incidência de cancro, nas doenças cardiovasculares e em outras doenças degenerativas, assim como na mortalidade global (Brown & Arthur, 2001). Nas regiões da China em que a ingestão de selênio é baixa, também têm sido relatada uma alta incidência de infecções do vírus da hepatite B (Yu, Zhu & Li, 1997).

4. SELÊNIO E TOXICIDADE

Embora muito menos comum do que em deficiência, a intoxicação por selênio, pode afectar indivíduos devido ao excesso de ingestão (acidental ou deliberada) de suplementos de Se, (MacFarquhar et al., 2010) ou através de elevado consumo de alimentos com alto teor de selênio (Lech, 2002). Aspectos característicos de toxicidade de Se podem ocorrer em grupos populacionais que incluem níveis anormalmente elevados de selênio na dieta, e apresentam características como enfraquecimento capilar, respiração com odor a alho e enfraquecimento das unhas como referido anteriormente (Capítulo 1.3.2-Ingestão de selênio) (MacFarquhar et al., 2010; Rayman, 2008). Indivíduos com um nível de intoxicação mais aguda por selênio apresentam sintomas como vômitos e edema pulmonar (Lech, 2002).

Em Enshi, província chinesa, foi relatado um surto de doença entre 1961 e 1964, que afectou quase metade da população, em que os sintomas mais notáveis e prevalentes, foram precisamente o enfraquecimento de unhas e perda de cabelo. Esta condição foi posteriormente diagnosticada como toxicidade severa, atribuída aos solos com alto teor de selênio (Yang, Wang, Zhou & Sun, 1983). Foi verificado que o período de pico de prevalência da toxicidade foi devido à seca, causando assim falhas na cultura do arroz, levando a consumo de culturas alternativas, com maior teor de selênio. A análise de legumes e cereais cultivados na área após o período de pico de prevalência confirmaram altos níveis de selênio, nomeadamente até 1500 vezes superiores aos dos níveis medidos nos mesmos alimentos noutras áreas próximas com défice de selênio, onde a doença de Keshan era endémica. A ingestão média diária de selênio foi estimada como sendo 4990 µg. A Análise realizada com amostras de cabelo humano, sangue e urina de moradores da zona afectada revelou que as concentrações de Se eram muito superiores às concentrações medidas em amostras de indivíduos residentes em áreas com níveis de selênio adequado (Fairweather-Tait et al., 2011).

Em algumas partes do Estado de Punjab, na região noroeste da Índia, é de notar que, os níveis mais elevados de selênio e níveis tóxicos são observados em bovinos. Os sinais resultantes de toxicidade por selênio foram observados em pessoas que consomem alimentos produzidos localmente (Hira, Partal & Dhillon, 2004). As políticas impostas para gerir a situação incluem o não consumo da produção de culturas pelos

agricultores, produção em regiões não endêmicas, e aplicação de adubos para reduzir a acumulação de selénio em culturas (Dhillon, Dhillon & Dogra, 2010)

Os níveis de exposição alimentar em que torna o selénio tóxico são difíceis de estabelecer, uma vez que a toxicidade é afectada pela biodisponibilidade do selénio no abastecimento de alimentos e, provavelmente, também por combinação com outros componentes da dieta. Altos níveis de selénio na dieta baseada predominantemente em carne parecem ser particularmente bem tolerados, como exemplificado pela elevada ingestão diária de selénio no norte da Groenlândia, cerca de 193-5885 μg (Hansen & Pedersen, 1986). Os resultados de concentrações de selénio no sangue na ordem de 1000 $\mu\text{g/L}$, não estão associadas a sintomas de toxicidade (Rayman, 2008). O suicídio por exposição a níveis muito elevados de selénio tem sido associado geralmente, à ingestão de selenito ou selenato (Lech, 2002). Esta observação reflecte que provavelmente estas formas de selénio são utilizadas em tentativas de suicídio, por serem absorvidas mais eficazmente.

Os mecanismos subjacentes à toxicidade do selénio permanecem desconhecidos; porém são sugeridos mecanismos que incluem a indução do *stress* oxidativo e a substituição de enxofre por selénio na queratina do cabelo, levando a defeitos estruturais (Valdiglesias, Pasaro, Mendez & Laffon, 2010). A eventual evolução de abordagens para descrever os sistemas biológicos baseados num metabolismo e nas interacções celulares e tecidulares nortearão os sistemas experimentais mais relevantes para a compreensão da toxicidade do Se a um nível molecular e corporal (Fairweather-Tait et al., 2011).

O corpo humano é capaz de tolerar níveis altos de selénio sem sofrer efeitos adversos. No entanto, em doses elevadas, superiores a 900 μg por dia, este elemento pode provocar efeitos tóxicos com sintomas como desconforto gastrointestinal, perda de cabelo, náuseas, irritabilidade e fadiga (US Department of Health and Human Services, 2003). Embora a ingestão de níveis elevados de selénio sejam normalmente difíceis de ingerir a partir de fontes de alimentos isoladas, a toxicidade causada pelo Se tem vindo a ser observada em certas regiões da China, onde existem elevadas quantidades de selénio nos solos locais sendo associadas à ingestão de selénio até 5000 $\mu\text{g/dia}$. Nestes casos, os indivíduos recuperaram após a mudança da área de residência e conseqüente mudança da dieta. Muitos estudos em animais mostraram também que as espécies inorgânicas de

selênio, apresentaram mais toxicidade do que as formas orgânicas, sendo o selenito considerada a mais tóxica (Barceloux, 1999).

A natureza anti-carcinogénica do Se foi investigada durante várias décadas. No entanto, os investigadores descreveram a existência de uma relação inversa do conteúdo em Se com o risco de cancro. Por exemplo, Whanger (2004) relatou que a ingestão de Se de 100-200 µg/dia contribuiu para a diminuição de lesões genéticas e desenvolvimento de cancro em seres humanos. Porém, em quantidades iguais ou superiores a 400µg/dia há possibilidade de indução de cancro.

Um excesso de Se gera espécies reactivas de oxigénio, o que está estreitamente relacionado com o processo de carcinogénese (Stewart et al., 1999). Assim, a produção de espécies reactivas de oxigénio induzidas pelo excesso de Se é uma via que contribui para a carcinogénese. Kim e colaboradores demonstraram que compostos de Se como o selenito, selenocisteína induzem a transição de permeabilidade mitocondrial (MPT) mediada por *stress* oxidativo das células HepG2, provocando cancro (Kim, Yun & Kim, 2003). Stewart e colaboradores também descobriram que os compostos Se (selenito e selenocisteína) induzem a apoptose através da geração de espécies reactivas de oxigénio (Stewart et al.,1999).

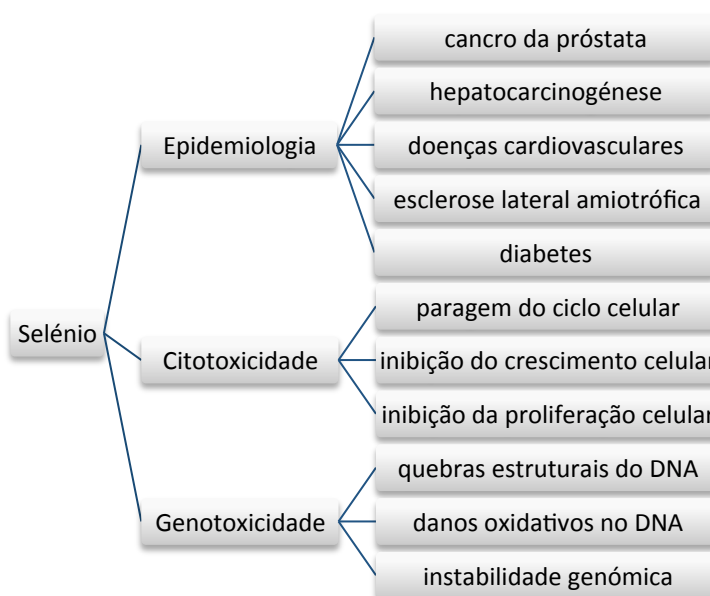


Figura 5- Toxicidade do selênio em homens e ratos (adaptado a partir de Sun et al., 2014).

5. BIOSÍNTESE DE SELENOPROTEÍNAS

A incorporação de selénio como Sec numa selenoproteína requer um mecanismo específico para descodificar o codão UGA no mRNA, que normalmente opera na terminação da tradução (Squires & Berry, 2008).

A incorporação de selénio necessita da formação de um selenofosfato dador de selénio. A formação deste selenofosfato, a partir do seleneto e do ATP é catalisada pelo selenofosfato sintetase 2 (SPS2). Ao contrário de todos os outros aminoácidos a Sec é sintetizada directamente no próprio tRNA designado por $\text{sec-tRNA}^{(\text{Ser})\text{sec}}$ pelo mecanismo mostrado na figura 6 (Squires & Berry, 2008).

O $\text{tRNA}^{(\text{Ser})\text{sec}}$ é inicialmente esterificado pela serina dando origem ao seril- $\text{tRNA}^{(\text{Ser})\text{sec}}$ numa reacção catalisada pela seril-tRNA sintetase. O fosfoseril- $\text{tRNA}^{(\text{Ser})\text{sec}}$ cinase (PSTK) catalisa a fosforilação do grupo hidroxilo da serina do seril- $\text{tRNA}^{(\text{Ser})\text{sec}}$ produzindo fosfoseril- $\text{tRNA}^{(\text{Ser})\text{sec}}$. Finalmente, a selenocisteína sintase, dependente de piridoxal fosfato, catalisa a troca do grupo fosfato pelo selenofosfato para formar a selenocisteíl $\text{tRNA}^{(\text{Ser})\text{sec}}$ (Hoffmann & Berry, 2005).

O $\text{sec-tRNA}^{(\text{Ser})\text{sec}}$ lê o codão UGA, usado para a integração da Sec na sequência de aminoácidos para formar as selenoproteínas. Deste modo, a Sec é identificada como o 21º aminoácido porque a síntese destas proteínas é geneticamente codificada no ribossoma. Como o codão UGA é, geralmente um codão de terminação na síntese proteica, tem de haver um mecanismo responsável pela identificação do UGA como um codão de introdução da selenocisteína em vez de terminação. Este mecanismo envolve uma estrutura secundária em *stem loop* do mRNA localizada na região não traduzida, 3'UTR (do inglês, untranslated region) do mRNA, denominado por elemento da sequência de inserção SECIS (do inglês, selenocysteine insertion sequence) (Berry, Banu & Larsen, 1991), uma proteína de ligação ao SECIS, designada por SBP2 (do inglês, SECIS-binding protein 2) e um factor de alongamento específico para o $\text{tRNA}^{(\text{Ser})\text{sec}}$ da selenocisteína, EFsec (do inglês, elongation factor specific for Sec-tRNA^{[ser]sec}). Para além da ligação ao EFsec, a SBP2 tem um local de ligação ao elemento SECIS e ao ribossoma (Copeland, Stepanik & Driscoll, 2001). Este complexo supra molecular funciona assim em conjunto para incorporar a Sec num polipéptido nascente em resposta ao codão UGA (Squires & Berry, 2008). Detalhes adicionais deste

processo complexo e da sua regulação tem sido descrito em cultura de células e em estudos *in vitro* (Labunskyy et al., 2014).

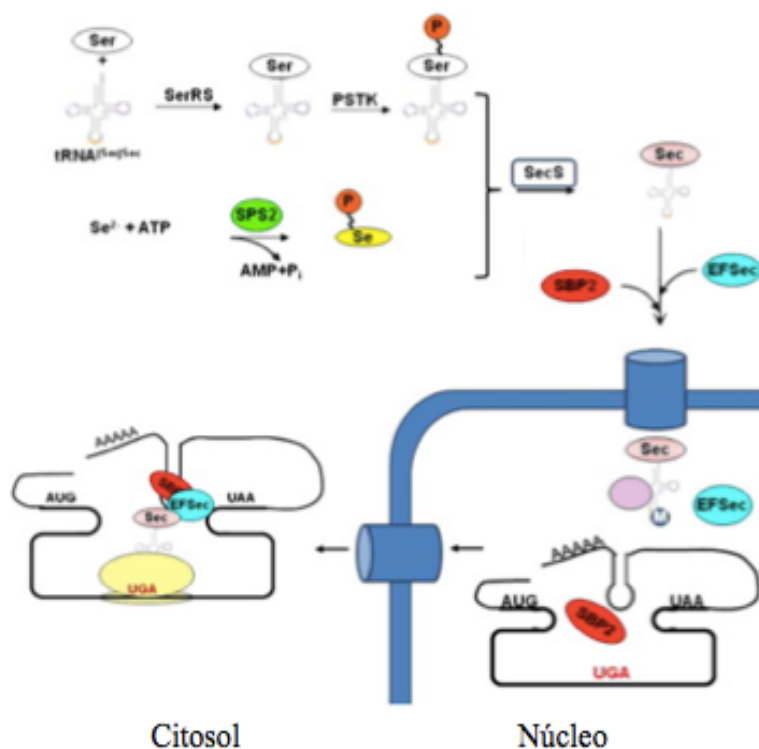


Figura 6- Mecanismo da biossíntese e incorporação da selenocisteína. A Sec-tRNA^[Ser]Sec transporta inicialmente a serina, que é posteriormente fosforilado pela PSTK. A SPS2 facilita a síntese da selenofosfato, o composto dador de selênio. A selenocisteína sintetase catalisa então a formação da cisteína. O complexo constituído pela Sec-tRNA^[Ser]Sec, SBP2 e EFsec liga-se ao elemento SECIS, localizado na região não traduzida 3' do mRNA das selenoproteínas. Após a translocação para o citosol, o complexo proteico suporta a interação com o ribossoma e ocorre a incorporação da selenocisteína (adaptado a partir de Kasaikina, Hatfield & Gladyshev, 2012).

6. SELENOPROTEÍNAS

As muitas funções biológicas de selénio são realizadas por selenoproteínas. Estas selenoproteínas são codificadas por 25 genes humanos e 24 genes de rato, todas elas possuem resíduos de selenocisteína nas suas estruturas primárias (Kryukov et al., 2003). Praticamente quase todas as selenoproteínas são enzimas redox, das quais 5 são glutationo peroxidases nos humanos (GPx). Estas enzimas encontram-se em diferentes compartimentos celulares, dentro e fora das células e têm diferentes especificidades para o substrato (Brigelius-Flohé & Maiorino, 2013). As glutationo peroxidases regulam os níveis de peróxido de hidrogénio e de outros hidroperóxidos, afectando a sinalização celular e a protecção contra lesões oxidativas. As suas diversas propriedades actuam em diversos processos fisiológicos, incluindo a espermatogénese e o desenvolvimento do cérebro (Wirth et al., 2010).

As três tiorredoxina redutases (TrxR) são selenoproteínas. Estas enzimas participam na regulação redox do sulfidril por redução da tiorredoxina, que por sua vez reduz dissulfuretos proteicos, que muitas vezes fornecem redutores equivalentes às enzimas (Arnér & Holmgren, 2000). As TrxR também protegem as células contra lesões oxidativas.

Todas as três iodotironina desiodases são selenoproteínas (Köhrle, Jakob, Contempré & Dumont, 2005). Colectivamente, estas enzimas regulam a forma activa da hormona da tiróide nos tecidos. Duas outras selenoproteínas estão directamente envolvidos no metabolismo do selénio: selenofofato sintetase 2 que converte o seleneto em monoselenofofato, usado na síntese de selenocisteína, e a selenoproteína P (Sepp1) que transporta o selénio do fígado para outros tecidos. Várias selenoproteínas estão presentes no retículo endoplasmático e estão envolvidas no processamento de síntese de novas proteínas (Labunskyy et al., 2014). Existem ainda um número de selenoproteínas cujas funções bioquímicas continuam por determinar (Labunskyy et al., 2014) (ver tabela 1, em anexo).

6.1 Glutathione peroxidases

A família Gpx tem 8 proteínas homólogas conhecidas (Gpx1-Gpx8) e em seres humanos, Gpx1, GPX2, GPx3, GPx4, e Gpx6 estão contidas na selenocisteína (Kurokawa & Berry, 2013). A sua função principal é reduzir o peróxido de hidrogénio e hidroperóxidos orgânicos nos compartimentos intracelulares e extracelulares com o glutathione (GSH) como dador de electrões (Mehdi et al., 2013). A regeneração do glutathione na forma reduzida, redução do GSSG ao GSH, é catalisada pelo glutathione redutase com o $\text{NADPH} + \text{H}^+$ proveniente, da via dos fosfatos de pentose (figura 7). Há oito formas de GPxs que são caracterizadas por possuírem características semelhantes. Apresentam diferentes modos e locais de acção e diferentes formas químicas. Protegem as células, em sinergia com a vitamina E, da acumulação de H_2O_2 ou hidroperóxidos orgânicos e asseguram a integridade das membranas celulares. A sua actividade enzimática é directamente proporcional à ingestão de selénio, especialmente nas formas de GPx1 a GPx4, uma vez que a sua síntese é dependente de selénio, a fim de realizar a neutralização dos peróxidos (Mehdi et al., 2013). Há, portanto, uma forte ligação entre a deficiência de selénio e o *stress* oxidativo (Meschy, 2010).

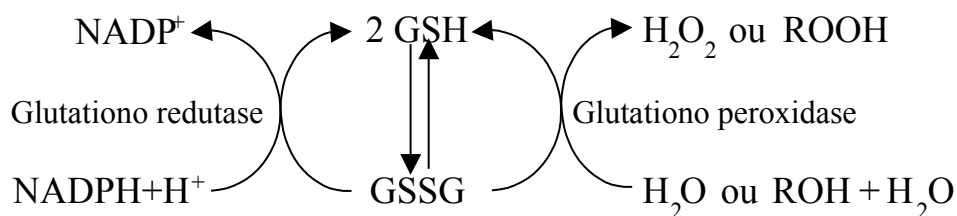


Figura 7– Representação esquemática do ciclo de oxidação-redução da glutathione peroxidase (Pinto & Bartley, 1969)

6.1.1 Glutathione peroxidase 1

No início do ano 1970, a glutathione peroxidase 1 foi identificado como a primeira verdadeira selenoproteína. Inicialmente era conhecida como glutathione peroxidase citosólica ou clássica. A Glutathione peroxidase 1 (GPx1) é expressa em todas as células, porém tem níveis muito elevados nos eritrócitos, fígado, rins e pulmões (Kurokawa & Berry, 2013). Localiza-se no citosol e nas mitocôndrias, e reage

com o peróxido de hidrogénio e hidroperóxidos solúveis de baixo peso molecular tais como hidroperóxido de t-butilo, hidroperóxido de cumeno e mesmo com, hidroperóxidos de ácidos gordos mas não com hidroperóxidos de lípidos mais complexos que são o substrato para o domínio do GPx4 (Flohé, 1989). Em tecidos, que não expressam GSH sintetase, enzima necessária para a síntese do GSH, a GPx1 pode usar γ -glutamilcisteína como redutor do H_2O_2 . A sua principal actividade é antioxidante e é a primeira enzima a ser afectada em casos de deficiência de selénio (Fairweather-Tait et al., 2010).

6.1.2 Glutathione peroxidase 2

A glutathione peroxidase 2 (GPx2) também conhecida por glutathione peroxidase gastro-intestinal, está localizada predominantemente nos tecidos gastro-intestinais e no fígado humano. Apresenta a capacidade de protecção contra danos oxidativos e apresenta 65% de analogia com o GPx1 (Chu et al., 1993). A GPx2 é regulada positivamente em epitélios derivados de tumores, que incluem adenocarcinoma do cólon, esófago de Barrett, carcinoma de células escamosas, e adenocarcinomas do pulmão de fumadores (Mörk et al., 2003). Actua como uma barreira contra a absorção de hidroperóxidos derivados de produtos alimentares. Desde que se verificou que a suplementação de selénio impede a apoptose, a GPx1 poderá compensar a depleção de GPx2 (Hahn et al., 2008).

6.1.3 Glutathione peroxidase 3

A glutathione peroxidase 3 (GPx3) ou glutathione peroxidase plasmática, também estruturalmente semelhante ao GPx1, é uma proteína tetrâmera e contém dois dos quatro resíduos de argininas responsáveis pela ligação a GSH, a Arg 103 e 185 (Aumann et al., 1997). É sintetizada principalmente em células do túbulo proximal do rim e é segregada para o plasma. A GPx3 produzida pelo rim liga-se aos túbulos proximais renais, às membranas basais das células epiteliais ao longo do intestino delgado, epidídimo, brônquios, pulmões e pneumócitos tipo II (Burk et al., 2011). O epidídimo sintetiza GPx3 e liberta-a no seu lúmen (Burk et al., 2011). A GPx3 tem sido sugerida como sendo um supressor tumoral, uma que vez, a sub-regulação desta enzima é observada

em muitos tipos de cancro e a hipermetilação do seu promotor é detectada em pacientes com cancro do esófago de Barrett e com cancro da próstata (Yu et al., 2007). Estudos de cinética enzimática mostraram que a GPx3 é uma peroxidase tão eficiente quanto a GPx1 (Brigelius-Flohé & Maiorino, 2013). Estudos anteriores tinham indicado que a GSH é um bom substrato, pelo menos *in vitro* (Takebe et al., 2002), mas também foi demonstrado reactividade com a tiorredoxina e a glutoredoxina (Maiorino et al., 2007). A GPx3 é caracterizada por uma sequência líder N-terminal típica, porém não tem um sinal de retenção no retículo endoplasmático (RE), sugerindo que GPx3 transita para o RE mas não permanece lá. Na verdade GPx3 é uma enzima extracelular activamente libertada no plasma onde é encontrado sem sequência líder como uma proteína glicada (Brigelius-Flohé & Maiorino, 2013). Tem como principal função ser antioxidante no plasma e reduzir os hidroperóxidos lipídicos.

6.1.4 Glutationo peroxidase 4

A Glutationo peroxidase 4 (GPx4) também conhecida como glutatióno peroxidase do núcleo do espermatozóide (SnGPx), é amplamente difundida no corpo humano. Apresenta uma forte actividade nos testículos sendo importante para a fertilidade masculina e maturação, função e mobilidade do esperma (Mehdi et al, 2013). Está localizada no citoplasma, nas mitocôndrias e nos núcleos das células (Maiorino et al., 2003). Para além da sua actividade antioxidante, que protege as membranas da degradação oxidativa, converte também o colesterol e hidroperóxidos de ésteres de colesterol em derivados menos tóxicos e actua como protector de lesões provocados pela oxidação do DNA (Papp et al., 2010). A GPx4 desempenha um papel nas vias regulação da 15-lipoxigenase e da 5-lipoxigenase (Mehdi et al, 2013). A GPx4 é uma proteína monómera, perdendo os aminoácidos envolvidos na ligação ao glutatióno, ao contrário das anteriores que são tetrâmeras (Aumann et al., 1997). Apesar da perda dos locais de ligação, a GPx4 ainda reage com GSH e mas não com a tiorredoxina (Takebe et al., 2002). A GPx4 inicialmente tinha sido caracterizado como uma proteína de inibição da peroxidação lipídica (PIP), devido à sua capacidade única para reduzir, além do H₂O₂ e de pequenos hidroperóxidos em geral, os hidroperóxidos de lípidos complexos, tais como fosfolípidos, colesterol e hidroperóxidos de ésteres de colesterol, mesmo quando eles se encontram inseridos nas biomembranas ou nas lipoproteínas

(Ursini, 2003). A observação mais marcante relacionada com a especificidade do substrato foi que os tióis da proteína podem assumir a função de GSH como redutores quando este se torna limitado. Isso tem sido demonstrado para a cromatina, para as proteínas ricas em cisteína associadas às mitocôndrias dos espermatozoides e mesmo à GPx4 e até a própria GPx4 (Mauri et al., 2003). Assim, dependendo da disponibilidade de GSH, GPx4 pode agir como uma peroxidase de GSH ou uma peroxidase tiol.

A GPx4 tem 3 isoformas (citosólica, nucleares do espermatozoide e mitocondrial), que catalisam a redução de peróxidos lipídicos e hidroperóxidos de ésteres de colesterol dentro das membranas celulares (Kurokawa & Berry, 2013). Todas as três isoformas são derivadas do mesmo gene que compreende 7 exões (Brigelius-Flohe et al., 1994).

6.1.5 Glutathione peroxidase 5

A glutathione peroxidase 5 (GPx5), uma enzima com actividade da glutathione peroxidase em que o resíduo da selenocisteína é substituído por cisteína (CysGPx) é específico do epidídimo de ratinhos, de ratos, de porcos, de macacos e de seres humanos (Brigelius-Flohé & Maiorino, 2013). É o homólogo mais próximo de GPx3. Juntamente com a GPx3, a GPx5 representam mais de 95% da proteína epididimal (Brigelius-Flohé & Maiorino, 2013). A proteína encontra-se nas células epiteliais e no lúmen do epidídimo, porém é também associada à região da cabeça dos espermatozoides em trânsito através do epidídimo para os canais deferentes. Apenas os resíduos de aminoácidos, Arg103 e 185, da GPx1 que se ligam ao GSH são mantidos na GPx5. No entanto, o papel da GPx5 permanece desconhecido (Fairweather-Tait et al., 2010).

6.1.6 Glutationo peroxidase 6

A glutatióno peroxidase 6 (GPx6) é um homólogo mais próximo de GPx3, é uma selenoproteína em seres humanos, mas uma CysGPx em roedores e em outras espécies (Kryukov et al., 2003). Com base na análise filogenética da CysGPx, propõe-se ser a forma ancestral das GPxS (Toppo et al., 2008). Como a GPx3, a GPx6 é um homotetrâmero. A GPx6 foi descoberta através de uma análise computacional e de enzimas de metabolização e secreção do muco nasal. A clonagem da sequência revelou uma estreita relação com as glutatióno peroxidases (Kryukov et al., 2003). A GPx6 não foi purificada e são desconhecidas análises cinéticas (Brigelius-Flohé & Maiorino, 2013). Assim, o conhecimento sobre esta GPx é muito limitado.

6.1.7 Glutationo peroxidase 7

A glutatióno peroxidase 7 (GPx7) foi descrita pela primeira vez como uma glutatióno peroxidase com uma cisteína em vez de Sec no centro catalítico em fibroblastos embrionários de rato (Utomo et al., 2004). Devido à sua homologia com GPx dos hidroperóxidos dos fosfolípidos, foi nomeada como uma GPx sem selenocisteína (NPGPx) (Brigelius-Flohé & Maiorino, 2013). Como a GPx4, a NPGPx é um monómero com uma massa molecular de cerca de 22 kDa. Ao contrário da GPx4, ela apresenta pouca actividade de GPx, quando expressa e purificada a partir de *E. Coli* (Brigelius-Flohé & Maiorino, 2013). Foi colocada a hipótese de que o tamanho da proteína foi reduzida após a tradução para ser possível a distribuição intracelular. De facto, a GPx7 localiza-se no lúmen do retículo endoplasmático (Nguyen et al., 2010).

6.1.8 Glutationo peroxidase 8

A glutatióno peroxidase 8 (GPx8) foi detectada numa análise filogenética como um novo membro que pertence à família da GPx em mamíferos e anfíbios. Sendo o último representante detectado foi nomeado por GPx8 (Toppo et al., 2008). Por conter um péptido de sinal N-terminal e um sinal de localização C-terminal da membrana, a GPx8 é uma proteína da membrana do retículo endoplasmático (Nguyen et al., 2010). No entanto, a sua função é pouco conhecida (Brigelius-Flohé & Maiorino, 2013).

6. Selenoproteínas

Tabela 3- Características estruturais e substratos comprovados de GPxS em vertebrados (Brigelius-Flohé & Maiorino, 2013).

Tipo de GPx	Resíduo do centro activo^(*1)	Homotetrâmero	Substratos reduzidos	Substratos oxidantes
GPx1	Sec	Sim	GSH	H ₂ O ₂ LOOH ROOH Peroxinitrito
GPx2	Sec	Sim	-	-
GPx3	Sec	Sim	GSH Com baixa taxa de Trx e GRX	H ₂ O ₂ , LOOH, ROOH, PLOOH
GPx4	Sec	Não	GSH , DTT, Mercaptoetanol, cisteína em particular tióis proteicos	H ₂ O ₂ , LOOH, ROOH, PLOOH ChOOH, CEOOH Peroxonitrito
GPx5	Cys	Sim	-	-
GPx6	Sec em humanos Cys em ratos	Sim	-	-
GPx7	Cys	Não	GSH, PDI	H ₂ O ₂
GPx8	Cys	Não	GSH, PDI?	H ₂ O ₂

(*1)- Resíduo do centro activo envolvido na redução de peróxidos.

6.2 Iodotironina desiodases

As iodotironina desiodases (EC 3.8.1.4) estão envolvidas na regulação das hormonas tiroideias ao catalisarem a desiodação, isto é, a remoção do iodo do anel externo fenólico ou interno tirosilo das iodotironinas. Nos mamíferos, as iodotironina desiodases fazem parte de uma família constituída por três selenoenzimas homólogas (ID1, ID2 e ID3) (Labunsky et al., 2014).

A observação de que animais deficientes em selênio apresentavam, no plasma, concentrações elevadas de 3,3',5,5'-tetraiodotironina ou tiroxina (T4) e reduzidas de 3,3',5-triodotironina (T3) deu origem ao interesse nas interacções entre o selênio e o iodo (Beckett et al., 1987). A clonagem da ID1 mostrou que a enzima contém um resíduo de selenocisteína no centro activo, codificado por um codão de stop (Berry et al., 1991). Trabalhos realizados *in vitro* mostraram que a presença de selenocisteína parece ser absolutamente necessária na IDs ao mostrarem que a actividade catalítica diminuiu mais de três vezes quando a selenocisteína é substituída pela cisteína (Berry, Kieffer, Harney & Larsen, 1991).

As IDs apresentam algumas características estruturais comuns, são proteínas integrais da membrana que adoptam uma estrutura semelhante ao enrolamento da tiorredoxina com uma selenocisteína no centro activo, apesar de possuírem uma sequência de aminoácidos diferente (Bianco & Larsen, 2005). Estas enzimas apresentam, ainda outros aspectos distintos, como por exemplo a localização subcelular e a expressão tecidual. Enquanto, a ID1 e a ID3 estão localizadas na membrana plasmática, a ID2 encontra-se no reticulo endoplasmático (Baqui et al., 2003). Quanto à expressão tecidual, as IDs têm padrões diferentes durante o desenvolvimento e em tecidos adultos (St Germain et al., 2005). Por exemplo a ID1 é expressa principalmente no fígado, rim, tiróide e hipófise, a ID2 na tiróide, no sistema nervoso central na hipófise e músculo-esquelético, enquanto a ID3 é a que tem expressão com mais destaque no útero de grávidas, placenta, fígado embrionário, cérebro embrionário e neonatal e pele neonatal (Papp et al., 2007).

A maior parte das iodotironinas produzidas pela glândula tiroideia é secretada na sua forma inactiva, T4 uma vez que a sua afinidade aos receptores da hormona é cerca de dez vezes inferior comparativamente à da T3 (Larsen et al. 1979). A T4 pode ser convertida na hormona biologicamente activa, T3, por desiodação do anel exterior numa

reacção catalisada pela ID1 e ID2 (Bianco et al., 2002.). Por sua vez a T3 e a T4 podem ser inactivadas pela ID3 e em condições específicas pela ID1 ao catalisarem a remoção do iodo no anel interior, dando origem respectivamente à formação da T2 e a um isómero inactivo, a T3 reversa (rT3) .

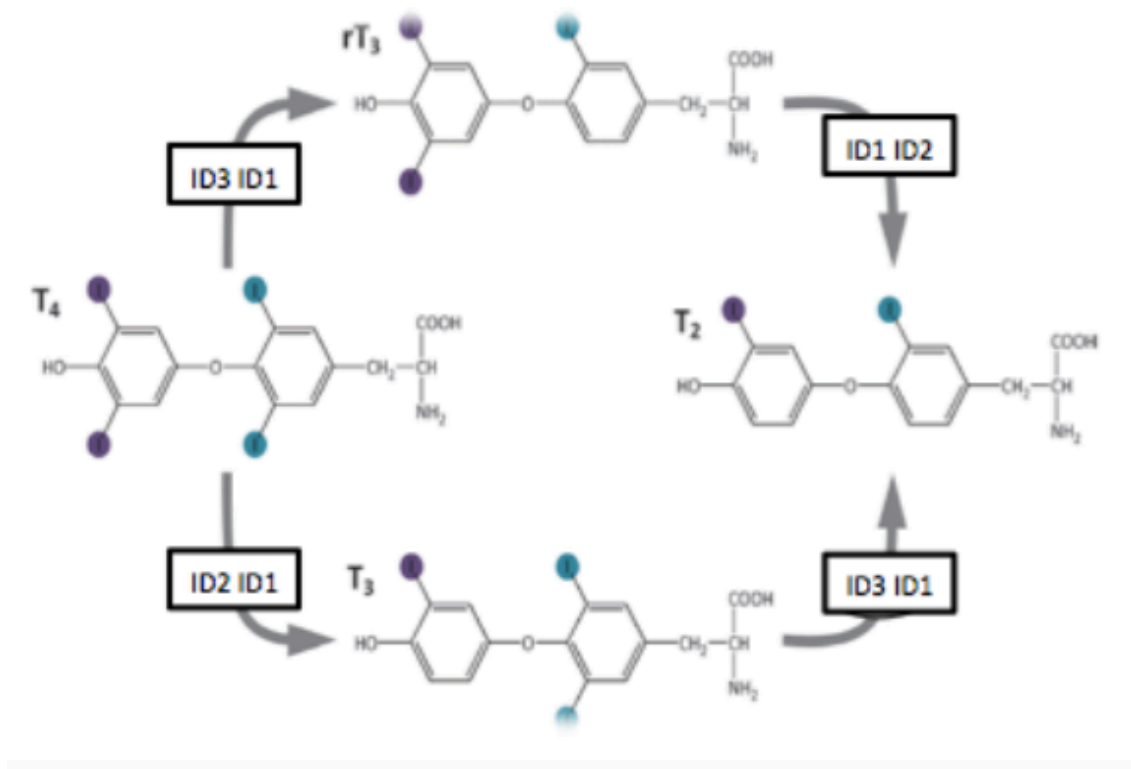


Figura 8- Esquema do metabolismo dos hormonas da tiróide mediadas por ID's. A ID2 catalisa a desiodação do anel exterior do núcleo de iodotironina (a partir de T4 para T3, rT3 e para a T2), ao passo que a ID3 catalisa a desiodação do anel interior (entre T4 e rT3 e de T3 e T2). A DIO1 catalisa desiodações inespecíficas (adaptado de Roman, Jitarub & Barbante, 2014).

6.3 Tiorredoxina redutases

As tiorredoxina redutases (EC 1.8.1.9) são oxirredutases que conjuntamente com a tiorredoxina (Trx) e o NADPH completam o sistema redox da tiorredoxina e constituem o principal sistema de redução de persulfuretos na célula (Arner & Holmgren, 2000). Apesar de ambos sistemas redox encontrados nas células, glutationato redutase/glutationato (referido anteriormente) e tiorredoxina redutase/tiorredoxina,

usarem o NADPH como fonte de equivalentes redutores, não há interações funcionais conhecidas entre os dois sistemas (Mustacich & Powis, 2000). Contudo, Mustacich e Powis descrevem algumas características comuns e diferenças entre ambos sistemas redox (Mustacich e Powis, 2000).

Nos mamíferos, são conhecidos três isoenzimas da tiorredoxina redutases: A tiorredoxina redutase 1 (TrxR1) encontra-se principalmente localizada no citosol e no núcleo. Tal como a TrxR1, a Trx também é expressa no citosol como a principal isoforma, tiorredoxina 1 (Trx1), e constitui o principal substrato para a TrxR1, embora este enzima também possa reduzir compostos de baixo peso molecular (Arner & Holmgren, 2000). O segundo membro da família das TrxRs é a tiorredoxina redutase 2 (TrxR2) encontra-se na mitocôndria, onde está envolvido na redução da tiorredoxina mitocondrial (Trx2) e, por último a tiorredoxina 3 (TrxR3), também conhecida por TGR (tiorredoxina glutathione redutase), indicando a actividade de tiorredoxina/glutathione redutase (Lu & Holmgren, 2009). Esta TrxR está presente principalmente nos testículos, sendo importante na maturação dos espermatozóides (Su et al., 2005).

Muitos processos celulares são dependentes da actividade destas enzimas. O sistema TrxR/Trx fornece equivalentes redutores para a redução de persulfuretos nas proteínas, tais como a ribonucleótido redutase – uma enzima essencial para a síntese de DNA, a tiorredoxina peroxidases (peroxiredoxinas) - enzimas envolvidos na protecção contra o stress oxidativo, a proteína persulfureto isomerase (PDI) – principal enzima que catalisa a formação de ligações persulfureto no enrolamento das proteínas no retículo endoplasmático (Rhee, Chae & Kim, 2005).

O sistema TrxR/Trx desempenha, ainda um papel fundamental no mecanismo de regulação da redox envolvida na ligação dos factores de transcrição ao DNA (expressão genética) como NF-kB, Ref-1, AP-1, p53, receptor dos glucocorticóides, cinases reguladoras da apoptose. Deste modo regulam indirectamente as actividades celulares, tais como a proliferação celular, a apoptose e activação da resposta imune (Mustacich & Powis, 2000; Papp et al., 2007). Para além destas funções, nos mamíferos o sistema TrxR/Trx usa outros substratos, como por exemplo hidroperóxidos, desidroascorbato e vários enzimas e proteínas (Holmgren & Björnstedt, 1995).

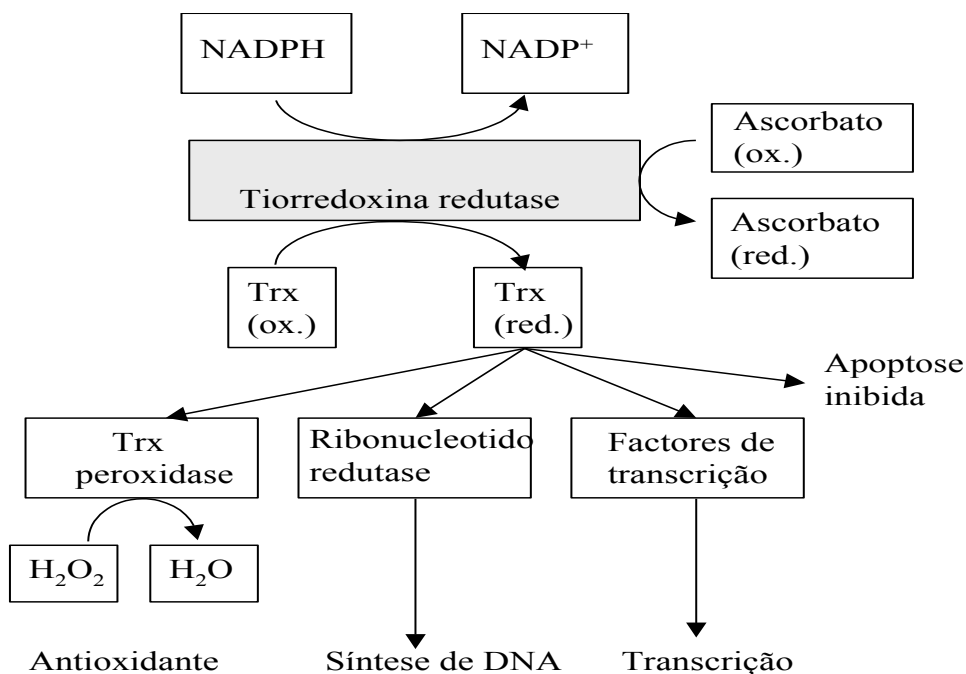


Figura 9 –Reações e funções celulares dos tioredoxina redutases (Mustacich e Powis, 2000).

6.4 Selenofosfato sintetase 2

A selenofosfato sintetase 2 (EC 2.7.9.3) é curiosamente uma selenoproteína envolvida na biossíntese da Sec que é necessária para a sua própria síntese. A SPS2 catalisa especificamente a conversão de seleneto e ATP a selenofosfato que actua como dador de selénio na biossíntese da selenocisteína (Guimaraes et al., 1996). Também tem sido demonstrado que a SPS2 usa como substrato preferencial para a sua actividade o seleneto derivado do selenito em vez do seleneto derivado da Sec (Tamura et al., 2004.). Embora não haja muito conhecimento sobre o papel fisiológico da SPS2 e das suas implicações nos seres vivos, é claramente um componente essencial no mecanismo complexo da biossíntese da Sec (Papp et al., 2007).

Para além da SPS2, foi identificada outra forma da enzima, a selenofosfato sintetase 1, que não é interveniente na síntese do selenofosfato, que não necessita de Sec para a sua própria síntese (Guimaraes et al, 1996), mas pode ter um papel na

regeneração da selenocisteína através de um sistema de recuperação do selênio (Tamura et al., 2004).

6.5 Selenoproteína P

A selenoproteína P (Sepp1, SelP) é das principais selenoproteínas no plasma depois da GPx3 e é estimado que contenha 50% do selênio do plasma (Read et al., 1990). A SelP é secretada para o plasma pelo fígado numa forma glicosilada; no entanto, a sua expressão é detectada em todos os tecidos (Burk & Hill, 1994). A SelP é diferente de todas as outras selenoproteínas, uma vez que incorpora múltiplos resíduos de Sec (Burk & Hill, 2005; Kryukov et al., 2003). Em vários estudos, o principal papel proposto para SelP desde a sua identificação tem sido no transporte e distribuição de selênio aos tecidos. A SelP distribui o selênio para os órgãos onde são expressos os receptores 2 da apolipoproteína E e megalina (Olson et al., 2007). Para além de transporte de selênio, a SelP pode servir como um agente quelante de metais pesados, presumivelmente por formação de complexos não tóxicos Se-metal, impedindo assim a neurotoxicidade e a protegendo contra a oxidação mediada pelo peroxinitrito e pela nitração (Sasakura & Suzuki, 1998). Uma vez que, pode reduzir hidroperóxidos de fosfolípidos directamente *in vitro*, a SelP pode também ter funções antioxidantes (Takebe et al., 2002). Foi de facto demonstrado que a SelP protege as células endoteliais e os astrócitos de danos oxidativos e também inibe a oxidação de lipoproteínas de baixa densidade (LDLs) (Steinbrenner et al., 2006). Ainda não foi reportado qualquer ligação clara entre SelP e patologias embora exista, alguma evidência para que certos níveis de SelP diminuam a cirrose hepática; no entanto, esta pode ser uma consequência da função hepática em vez de um efeito causal (Burk & Hill, 2005). Xia e colaboradores, observaram que a suplementação com SelP é um marcador mais preciso para os níveis de saturação de selênio do que a GPx3 utilizado anteriormente (Xia et al., 2005). A SelP pode também desempenhar um papel de protecção contra o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, protegendo as células endoteliais vasculares dos danos oxidativos (Hara et al., 2001). A partir dos estudos realizados até ao momento, é claro que SelP desempenha um papel importante na saúde humana; no entanto, estudos futuros terão que estabelecer a sua participação em condições patológicas específicas.

6.6 Selenoproteína W

A selenoproteína W (SelW) foi identificada em 1993 como uma proteína de 6 kDa, a selenoproteína de menores dimensões em mamíferos (Vendeland, 1993). A SelW é expressa principalmente no músculo, sendo que o nível de expressão em vertebrados é altamente sensível à ingestão dietética de Se (Kurokawa & Berry, 2013). A SelW parece estar envolvida na regulação do estado redox, funcionando como uma proteína antioxidante (Kim et al., 2005). Foi a primeira selenoproteína a ser associada a desordens musculares.

A deficiência de selénio causa redução do SelW em músculos esqueléticos, no coração, no intestino, na próstata, no esófago e na pele; no entanto, a sua expressão no cérebro permanece preservada durante a deficiência de selénio (Whanger, 2000). No interior da célula, a SelW está localizada predominantemente no citoplasma, e uma pequena fracção está ligada à membrana celular (Yeh et al., 1995). A SelW liga-se à glutationo com uma afinidade muito elevada, o que em estudos anteriores sugeriu uma função potencialmente antioxidante (Beilstein et al., 1996). A expressão excessiva de SelW em culturas de células mostrou uma maior protecção celular contra o *stress* oxidativo, e os seus níveis são regulados positivamente em resposta a oxidantes exógenos em células musculares. Ambos os resíduos de ligação à glutationo e Sec foram necessários para a protecção anti-oxidante. O factor de transcrição de metal-1 (MTF-1), foi mostrado ser regulador da expressão SelW no fígado (Wimmer et al., 2005).

A SelW foi originalmente identificada como uma selenoproteína presente no músculo de ovino deficiente em selénio conhecida como a doença do músculo branco. Apesar de sua função permanecer desconhecida, foi proposto um envolvimento de SelW na doença muscular (Papp et al., 2007). Consistente com este facto, dados recentes mostram um padrão de expressão no desenvolvimento precoce de células progenitoras em SelW musculares e níveis elevados de expressão em mioblastos em proliferação, o que sugere um papel específico do SelW no músculo (Papp et al., 2007). São necessários estudos genéticos em modelos animais com tecidos específicos de SelW para demonstrar o papel da SelW no músculo e no desenvolvimento do cérebro, assim

como em doenças relacionadas com o músculo e doenças neurológicas (Papp et al., 2007).

6.7 Selenoproteína 15

A Sep15 foi originalmente chamada de selenoproteína 15-kDa com base na sua massa molecular (Behne et al., 1997). É expressa em vários tecidos, mas possui níveis mais elevados no cérebro, pulmão, testículos, fígado, tiróide e rins (Kumaraswamy et al., 2000). A sua expressão é regulada em resposta ao selénio na dieta (Ferguson et al., 2006). A função exacta da Sep15 permanece indefinida. No entanto, com base na sua localização no RE, e a sua interacção com o UDP-glucose: glicoproteína glucosiltransferases (GTS) foi proposto um envolvimento na formação da dobra desta glicoproteína no RE (Labunskyy et al., 2005). Alguns estudos mostraram que Sep15 é um membro da superfamília das proteínas tiorredoxina, homólogos à isomerase de dissulfido de proteína (PDI) do RE, contendo um motivo redox contendo Sec (- CXU-) (Ferguson et al., 2006). Estes dados reforçam ainda mais, a evidência que Sep15 pode ser uma isomerase do tioldissulfido, envolvida na formação de ligação persulfureto no RE.

A Sep15 também pode desempenhar um papel na regulação da apoptose. Em linhas celulares de mesotelioma maligno, foi demonstrado que a apoptose induzida por selenito depende da presença da Sep15 (Apostolou et al., 2004). Existem vários estudos que sugerem uma associação de Sep15 com o cancro, mas os estudos são contraditórios relativamente a saber se promove ou restringe o crescimento do cancro (Kurokawa & Berry, 2013). Os primeiros estudos mostraram que a expressão Sep15 foi reduzida substancialmente numa linha de células malignas na próstata e em hepatocarcinoma (Kumaraswamy et al., 2000). Porém, tem vindo a ser observado, um aumento da expressão Sep15 no cancro do cólon, e baixo regulação de Sep15 que inibe o crescimento de células de cancro do cólon (Irons et al., 2010). Assim, é necessário continuar a estudar as funções da Sep15 e de outras selenoproteínas para determinar o seu envolvimento no cancro, bem como o seu papel na mediação dos efeitos quimiopreventivos (Papp et al., 2007).

7. A IMPORTÂNCIA DO SELÊNIO NA SAÚDE HUMANA

Actualmente, é evidente que níveis deficientes de selênio podem originar efeitos adversos no estado de saúde óptimo aumentando assim, a susceptibilidade de surgir um número variado de patologias.

O selênio, mineral essencial, é fundamental para a saúde humana, como componente das selenoproteínas, por apresentar funções estruturais e enzimáticas, sendo conhecido como um potente antioxidante, anti-inflamatório e catalisador na produção da hormonas tiroideias (Rayman, 2000). Sem o selênio, a função das selenoproteínas pode estar comprometida o que resulta em sinais e sintomas de deficiência (Flores-Mateo, Navas-Acien, Pastor-Barriuso & Guallar, 2006). Nos últimos anos, a descoberta de doenças associadas aos polimorfismos das selenoproteínas apelou a atenção para a relevância destas na saúde sendo que, baixos níveis de selênio têm sido associados a um aumento do risco de mortalidade, deficiência da função imunitária e declínio cognitivo (Rayman, 2012).

Assim, pequenas quantidades de selênio são necessários para manter a saúde em animais e seres humanos optimizada, sendo que este elemento é maioritariamente obtido através de fontes alimentares (Sneddon, 2012). Portanto, níveis essenciais de selênio podem induzir efeitos antivirais, é essencial na reprodução do sexo masculino e feminino e reduz ainda, o risco de doença auto-imune da tiróide (Rayman 2012).

Contudo, os resultados dos estudos realizados têm sido ambíguos na associação do selênio com o risco de doença cardiovascular, embora outras condições que envolvem *stress* oxidativo e inflamação têm demonstrado ter benefício para níveis óptimos de selênio (Rayman, 2000).

7.1 Doenças cardiovasculares

O selênio é essencial no processo das enzimas antioxidante como a GPxs, TXNRD, SePP, e outros selenoproteínas. Devido às propriedades antioxidantes do selênio, foi colocada a hipótese de que o Se pode prevenir doenças cardiovasculares (Fairweather-Tait et al., 2011). Em termos teóricos esta hipótese é suportada pela capacidade da glutathione peroxidase (GPxs) impedir a modificação oxidativa de lípidos,

inibir a agregação plaquetária e reduzir a inflamação (Rayman, 2000; Rayman 2011). O GPx reduz hidroperóxidos de fosfolípidos e ésteres de colesterol associados às lipoproteínas e pode, portanto, reduzir os níveis de oxidação das lipoproteínas de baixa densidade (LDL) (Néve, 1996). O GPx é necessária no metabolismo de hidroperóxidos produzidos na síntese dos eicosanóides (Spallholz, Boylan & Larsen, 1990). Em condições que se verifique deficiência dos níveis de selênio, a acumulação desses hidroperóxidos inibe o enzima prostaciclina sintetase que é responsável pela produção de prostaciclina vasodilatadora pelo endotélio, mas estimula a produção de tromboxano, que está associada com a vasoconstrição e a agregação das plaquetas (Néve, 1996).

Vários estudos sobre a associação de baixas concentrações de selênio e doenças cardiovasculares e a realização de ensaios clínicos aleatórios mostraram que os suplementos em selênio não tinham qualquer efeito na prevenção da doença cardíaca coronária (DCC) (Fairweather-Tait et al., 2011).

Os estudos de observação concluíram a existência de uma relação inversa entre as concentrações de selênio e a incidência de doenças cardíacas coronárias, porém os dados precisam de uma validação adicional, enquanto que ensaios aleatorizados foram inconclusivos em relação ao efeito da suplementação de selênio (Flores-Mateo et al., 2006).

Mais recentemente, Xun e colaboradores ao examinarem a associação longitudinal entre os níveis de selênio nas unhas e aterosclerose subclínica durante um período de 18 anos, observaram uma associação entre o níveis de selênio nas unhas e os marcadores de aterosclerose subclínica em jovens adultos americanos (Xun, Liu, Morris, Daviglus & He, 2010). O Se parece não reduzir o risco de DCC em indivíduos saudáveis. Suplementos de 200 µg/dia em indivíduos com baixa predisposição de terem doença coronária vascular (DCV) no início do estudo não foram significativamente associados com quaisquer *endpoints* de DCV durante o período de acompanhamento (cerca de 7 anos) de toda a fase cega do Ensaio de Prevenção Nutricional do Cancro (Stranges et al., 2006).

Embora pareça que a suplementação de selênio não tem nenhum efeito sobre o risco de DCC em indivíduos saudáveis, um recente estudo AtheroGene, verificou que baixa concentração de selênio está associado a morte cardiovascular em pacientes com síndrome coronário agudo, embora não se tenha verificado nenhum efeito sobre a

angina pectoris estável. Além disso, um estudo da terapia de selênio em pacientes com doença coronária arterial concluiu que a suplementação com selenito de sódio aumentou a actividade da GPx1 nas células endoteliais na doença arterial coronária (DAC). Um estudo cruzado entre a associação de selênio sérico com a prevalência de doença arterial periférica em 2062 homens dos EUA e mulheres com idade igual ou superior a 40 anos ou mais velhos que participam no Serviço Nacional de Exame de Saúde e Nutrição, de 2003-2004, sugere que os efeitos de Se em arteriosclerose não são lineares e pode seguir uma relação em forma de U (Bleys et al., 2009).

Vários estudos transversais têm mostrado uma associação entre níveis elevados de selênio e aumento do colesterol plasmático (Rayman, 2011). No estudo randomizado, UK PRECISE, 501 idosos com baixo nível de selênio, verificou que os níveis de colesterol total e colesterol não-HDL reduziram significativamente após a suplementação durante seis meses com 100 µg a 200 µg de selênio por dia, embora com 300 µg de selênio por dia embora esta dose aumente o nível de colesterol HDL significativamente. Com o aumento da dose de selênio, a razão de colesterol total: colesterol HDL diminuiu de forma significativa, o que sugere um efeito benéfico da suplementação no risco cardiovascular (Luoma, Sotaniemi, Korpela & Kumpulainen, 1984)

Em resumo, os níveis baixos de selênio estão associados ao risco cardiovascular. Há incerteza sobre causa e efeito; portanto são necessários estudos prospectivos em diferentes contextos patológicos. Além disso, quando se investiga a relação entre selênio e o risco de doenças, é necessário determinar em estudos futuros, não apenas os níveis de selênio, mas também os efeitos específicos do genótipo das selenoproteínas (Rayman et al., 2009).

7.2 Doenças cancerígenas

Há uma infinidade de estudos que investigam o efeito do selênio como anticancerígeno; vários resultantes recentes focam os potenciais mecanismos de ação utilizando resultados de estudos em cultura de células *in vitro* e *in vivo*, principalmente modelo de estudo em animais (Zhuo & Diamond, 2009). Os mecanismos propostos sobre os efeitos do selênio no cancro, incluem a regulação do ciclo celular e apoptose, o

efeito antioxidante através da acção de selenoproteínas, em particular, GPx1, GPx4, Sep15, Sepp1, e TXNRD1 (Rayman, 2009; Zhuo & Diamond, 2009), modulação da angiogénese e da matriz extracelular (Hurst, Elliott, Goldson & Fairweather-Tait, 2008), desintoxicação de agentes cancerígenos, a indução de GSTs, alteração de danos no DNA, e os mecanismos de reparação assim como também, na modulação do sistema imunitário (Zhuo & Diamond, 2009). No entanto, os efeitos anticancerígenos são específicos para cada espécie, específico para a dose e também específicos para o tipo de cancro.

Estudos prospectivos têm fornecido alguma evidência do efeito benéfico de selénio sobre o risco de cancro de pulmão, da bexiga, colorrectal, fígado, esofágico, e da tiróide (Weijl, Elsendoorn, Lentjes & Hopman, 2004), e cancro da próstata (Rayman, 2009).

Dois estudos subsequentes não mostraram associações significativas entre a ingestão de selénio e o risco de cancro do pulmão, apesar de uma significativa tendência inversa nos homens num estudo caso-controle com base no consumo alimentar do selénio (Mahabir et al., 2010).

Uma revisão sistemática e análise de suplementos antioxidantes para a prevenção de cancros intestinais, em Qidong, China, onde 15% da população é hepatite B positivo; porém a suplementação reduziu significativamente a incidência de carcinoma hepatocelular em 50% dos casos (Bjelakovic, Nikolova, Simonetti & Gluud, 2008).

Willett et al. (1983) relataram uma associação entre o Se e o cancro em que o risco relativo de cancro foi maior em indivíduos com baixas concentrações plasmáticas de selénio (<115 ng = ml em comparação com 128 a > 154 ng = ml). Um estudo da Prevenção Nutricional do Cancro conclui que suplementos enriquecidos com levedura de selénio (200 mg = dia) tem um efeito protector sobre a mortalidade total de cancro, e na incidência deste também, porém apenas nos homens com concentrações de selénio no plasma baixas (< 121,6 ng = ml no início do estudo) (Duffield-Lillico et al., 2002).

Um dos grandes ensaios de intervenção nutricional em Linxian, China, com mais de 20000 participantes a tomarem suplementos durante 5 anos com 15mg de β -caroteno,

30mg de α -tocoferol e 50 μ g/dia de selênio mostraram uma redução significativa na mortalidade por cancro (Blot et al., 1995).

A associação de Prevenção Nutricional de cancro, do Sudeste dos EUA, recrutou 1312 voluntários com histórias prévias de não-melanoma. O tratamento realizado com 200 μ g de selênio por dia durante 4-5 anos não teve qualquer efeito no cancro da pele não-melanoma, mas levou a uma redução significativa na mortalidade por cancro (50%) e na incidência do total (37%), e nos cancros da próstata (67%), colo-rectal (58%) e do pulmão (46%). No entanto, em análises posteriores, somente a redução da incidência do total (25%) e do cancro da próstata (52%) permaneceu significativa (Duffield-Lillico et al., 2002), excepto para aqueles com níveis inferiores de selênio no plasma ($<106 \mu$ g/L) (Reid et al., 2002).

Há evidências promissoras do papel do selênio como terapia adjuvante no tratamento de radiação ou quimioterapia, como protector da toxicidade e outros efeitos indesejáveis da quimioterapia e da radioterapia em pacientes com cancro. Vários estudos têm demonstrado os efeitos benéficos da suplementação de selênio (principalmente selenito), na protecção contra a toxicidade e efeitos colaterais dos tratamentos de radioterapia e quimioterapia, em particular na terapia com cisplatina (Muecke et al.; 2010). No entanto, o efeito do selênio e outros antioxidantes só pode ser benéfico na redução dos efeitos colaterais da quimioterapia para certos tipos de cancro em certas combinações. Por exemplo, Weijl et al. (2004) não encontraram nenhuma associação entre a redução na toxicidade do órgão ou outros marcadores de toxicidade com um regime de suplementação de selênio. Os potenciais efeitos benéficos da suplementação de selênio enquanto adjuvante no tratamento da terapia para pacientes com cancro também são susceptíveis da dose de selênio e espécies específicas, e são também específicos do tipo de tratamento e cancro (Fairweather-Tait et al., 2011).

7.3 Selênio na função cerebral

Selênio parece ter um papel multifacetado no sistema nervoso, com um número de estudos que mostram a sua importância na função fisiológica normal do cérebro. A actividade antioxidante do selenoproteínas no SNC está bem estabelecido e níveis mais baixos de selênio têm sido associados a danos cerebrais (Fang et al., 2013). Para além

do papel do selênio como componente essencial do sistema antioxidante no cérebro, estudos mostraram também que o selênio pode actuar em resposta ao *stress* oxidativo por meio da regulação de canais de Ca^{2+} e biogénese mitocondrial (Cardoso, Roberts, Bush & Hare, 2015).

A posição do cérebro na hierarquia dos órgãos que necessitam de selênio em condições de deficiência do elemento, é uma indicação que este elemento é crucial neste tecido (Chen & Berry, 2003).

O selênio é um elemento importante para o cérebro; durante a depleção de selênio, os níveis são mantidos à custa de outros tecidos enquanto que a deficiência de selênio pode causar lesões cerebrais irreversíveis (Burk & Hill, 2009). A selenoproteína P (Sepp1) tem um papel essencial na entrega de selênio no cérebro através da ligação a um receptor, apoER2 (membro da família do receptor nas lipoproteínas) (Burk & Hill, 2009). Num estudo em ratos, verificou-se que os que não conseguem sintetizar Sepp1 desenvolveram movimentos anormais de espasticidade e convulsões espontâneas (Burk & Hill, 2009). Evidências de estudos em seres humanos sugerem que o selênio tem um papel na apreensão, na coordenação, na doença de Parkinson e no declínio cognitivo (Rayman, 2012).

Níveis séricos significativamente mais baixos de selênio foram observados em crianças e adultos com crises epilépticas e em crianças que tinham convulsões e estados febris (Amiri, Farzin, Moassesi & Sajadi, 2010).

No estudo de coorte InCHIANTI com 1012 participantes com idades entre 59-65 anos, foram feitas avaliações em que se concluiu que eram piores nos participantes com níveis reduzidos de selênio no plasma, apresentavam uma pior *performance* de coordenação pelo do que naqueles que tinham concentrações mais elevadas (Rayman, 2012).

A selenoproteína, Sepp1, tem um papel fundamental como neuroprotectora, reforço da sobrevivência neuronal e na prevenção da morte celular por apoptose em resposta ao estado oxidativo induzido pela β -amiloide (Takemoto, Berry & Bellinger, 2010).

Os resultados de estudos em seres humanos associaram o risco da doença de Alzheimer a níveis deficientes de selênio. No estudo de coorte francês, EVA, com a

participação de 1116 pessoas com idades entre 60-70 anos, em participantes com baixos níveis de selênio no plasma, verificou-se um aumento significativo do agravamento do declínio cognitivo ao longo de 4 anos (Berr, Balansard, Arnaud, Roussel & Alperovitch, 2000)

No entanto, no contexto da função cognitiva em indivíduos idosos, com baixos níveis de selênio no plasma pode indicar, em parte, uma baixa produção de GPx3 ou redução da síntese de selenoproteína que resulta da acção de citocinas inflamatórias (Hesse-Bahr, Dreher & Kohrle, 2000)

7.4 Doenças infecciosas

A deficiência de selênio tem sido associada à diminuição da sobrevivência em pacientes infectados por HIV (Rayman, 2000). No entanto, a associação níveis reduzidos de selênio no plasma ou soro, com baixa contagem de células CD⁴⁺ e carga viral elevada pode também ser atribuída à redução da concentração de selênio no sangue por resposta à fase aguda em indivíduos com infecção HIV-1 mais avançada (Drain et al., 2006).

Dois ensaios clínicos têm demonstrado melhorias aparentes em indivíduos afectados por HIV, com suplementação de selênio (Burbano et al., 2002). Em adultos americanos HIV positivos que consomem drogas, a suplementação de selênio (200 µg / dia) diminuiu significativamente os internamentos hospitalares e a percentagem de admissão causados por esta infecção (Burbano et al., 2002). Em adultos norteamericanos infectados por HIV, registou-se que quanto maior a concentração de selênio no soro menor seria a carga viral prevista mesmo após ajuste do regime da terapia anti-retroviral aderência, estágio da doença HIV e duração (Hurwitz et al., 2007). Porém, verificou-se num ensaio com 913 indivíduos infectados por HIV, na Tanzânia, que a toma de suplementação com 200 µg por dia de selênio em mulheres grávidas durante os períodos pré-natal e pós-parto em quem o uso de terapia anti-retroviral era incomum, não teve efeito sobre carga viral ou contagem de células CD⁴⁺ (Kupka et al., 2008).

A deficiência de selênio tem sido associada com a incidência, a virulência, a progressão do HIV ou de outras infecções virais, (Rayman et al, 2000). Beck, Handy & Levander, (2004) mostraram que a deficiência de selênio em ratinhos, com baixa ou

ausente actividade de GPx1, provoca mutações no RNA viral que levam ao desenvolvimento de estirpes virulentas. Esta conclusão poderia explicar as mutações indutoras miocardite no vírus Cosackie que resultam em doença de Keshan.

7.5 Diabetes

A insulina tem um papel chave no controlo da homeostase de lípidos e hidratos de carbono, induzindo o armazenamento de combustíveis metabólicos após a ingestão de alimentos. Os principais efeitos da insulina sobre o metabolismo de hidratos de carbono incluem a estimulação da captação de glucose no músculo-esquelético e no tecido adiposo e a supressão da gliconeogénese hepática e a degradação de glicogénio (Steinbrenner, 2013). No metabolismo lipídico, a insulina estimula a biossíntese de triacilgliceróis a partir da glucose e aminoácidos no fígado e no tecido adiposo, e inibe a lipólise. Os efeitos metabólicos da insulina são mediados principalmente através da activação (fosforilação) da proteína cinase B (AKT) (Taniguchi, Emanuelli & Kahn, 2006). A desregulação da via de sinalização da insulina pode levar à resistência da insulina no fígado, tecido adiposo e no músculo esquelético, o que representa um aspecto fundamental no diabetes mellitus tipo 2 (Schinner, Scherbaum, Bornstein & Barthel, 2005). O Selénio tem sido descrito com propriedades anti-diabéticas semelhantes às da insulina, porém estudos epidemiológicos mais recentes têm sugerido que a ingestão supranutricional de Se nos seres humanos apresenta potenciais efeitos pro-diabéticos, o que mostra a sua controvérsia (Stranges et al., 2007). Por um lado, concentrações de Se na dieta habitual e em suplementos dietéticos são provavelmente insuficientes para induzir diabetes clínico em indivíduos saudáveis, e por outro lado, níveis elevados de Se e de selenoproteína P plasmáticos (Sepp1) pode haver a possibilidade de serem considerados biomarcadores de homeostase dos hidratos de carbono e dos lípidos nos seres humanos (Steinbrenner, 2013). Para além disso, a expressão abundante de selenoproteínas antioxidantes devido ao excesso selénio dietético resultou em hiperinsulinemia e numa sensibilidade diminuída à insulina em modelos animais (Steinbrenner, 2013). Os níveis de Se e expressão GPx1 têm sido estudados para verificar a actividade das fosfatases antagonistas da insulina que são reguladas pela oxidação reversível do peróxido de hidrogénio mediada por resíduos catalíticos de cisteína. A GPx1 e/ou fosforilação Sepp1 inibida (activação) de

mediadores chave no metabolismo da energia, tais como proteína cinase B (AKT) e AMP- proteína cinase activada (AMPK) no fígado e/ou músculo esquelético. Por outro lado, um metabolismo de carboidratos desregulado na diabetes pode afetar os níveis de plasma Se e Sepp1, como a biossíntese hepática de Sepp1 é suprimida pela insulina e estimulada sob condições hiperglicémicas (Steinbrenner, 2013).

Em 2007, a discussão sobre a segurança da suplementação de Se na dieta em relação à diabetes foi iniciado por um análise secundária de um estudo da U.S. National Prevention of Cancer, em que participantes a tomarem suplementos de selénio com níveis plasmáticos elevados deste elemento (>122ng / mL) eram mais propensos a desenvolver DM2 do que aos que foi atribuído placebo (Stranges et al., 2007). Desde então, diversos estudos randomizados controlados produziram resultados inconsistentes e estudos longitudinais não apoiaram um papel causal de Se na diabetes mellitus tipo 2, enquanto a maioria dos estudos transversais encontraram associações significativas entre os níveis de Se no soro / plasma com a DM2 / hiperglicemia (Rayman & Stranges, 2013). O selénio exerce grande parte das suas funções biológicas através selenoproteínas contendo selenocisteína, sendo que muitas delas actuam como enzimas antioxidantes (Papp et al., 2007; Fairweather-Tait et al., 2011). Tanto a sinalização da insulina como a sua secreção estão ligadas ao estado redox celular justificando assim a interferência de selénio e selenoproteínas antioxidantes nas vias metabólicas reguladas por insulina (Pi et al., 2011). Alternativamente, as associações transversais observadas podem surgir a partir de alterações na homeostase do selénio e na biossíntese das selenoproteínas como uma desregulação do metabolismo energético na diabetes mellitus tipo 2 (Steinbrenner, 2013).

As espécies reactivas de oxigénio, como por exemplo, o peróxido de hidrogénio (H_2O_2), cumprem uma dupla função no metabolismo celular: H_2O_2 em níveis baixos é necessária como um segundo mensageiro nas cascatas de sinalização intracelular, onde, o excesso de geração pode resultar em disfunção, danos e morte das células (Sies & Jones, 2007).

O debate sobre o selénio como factor de risco no desenvolvimento de DM2 inspirou a procura de potenciais mecanismos subjacentes da ligação ente o selénio, as selenoproteínas e a regulação de hidratos de carbono pela insulina e metabolismo lipídico. As principais conclusões dos estudos, forneceu evidências experimentais na

influência dos compostos dietéticos de selênio e das selenoproteínas na secreção de e acção da insulina (Steinbrenner, 2013). De acordo com o estado actual dos conhecimentos, parece improvável que o Se ingerido através de suplementos dietéticos seja suficiente para induzir DM2 em animais saudáveis ou humanos. Porém, não é recomendado para indivíduos com elevados níveis de Se ou diabetes consumirem suplementos dietéticos deste elemento. A desregulação do metabolismo dos hidratos de carbono na DM2 também pode ter consequências na homeostase de Se, como destaque por observações de elevada biossíntese hepática de Sepp1 sob condições hiperglicémicas. A Sepp1 na regulação nas enzimas gluconeogénicas, fornece uma explicação provável para as associações transversais de elevados níveis plasmáticos de Se / Sepp1 com hiperglicemia / DM2 (Steinbrenner, 2013).

7.6 Reprodução e fertilidade

O uso de suplementos de selênio para problemas de fertilidade em algumas espécies de animais domésticos necessitam de uma investigação sobre a relação do selênio e as perturbações da fertilidade em homens e mulheres, e respectivos resultados reprodutivos (Fairweather-Tait et al., 2011). Grande parte das evidências tem-se centrado no papel do selênio no processo da espermatogénese masculino e qualidade do sémen (a contagem de esperma, volume de sémen e morfologia), porém as evidências também estão focadas nas questões reprodutivas femininas, tais como pré-eclampsia e aborto (Rayman, 2000). As provas que sustentam um papel do selênio na fertilidade feminina é limitado, apesar de existirem dados que sugerem que as mulheres com infertilidade inexplicada têm níveis inferiores de selênio no fluido folicular do que aqueles com infertilidade explicada (Paszkowski, Traub, Robinson & McMaster, 1995). Um estudo em que os casais foram avaliados durante um período de 5 anos concluiu que a taxa de gravidez foi maior com estados médios de selênio; no entanto, os níveis só foram medidos no sémen dos homens e, portanto, estes resultados exigem uma interpretação cautelosa uma vez que a exposição de ambos os parceiros não seria necessariamente similar (Bleau, Lemarbre, Faucher, Roberts & Chapdelaine. 1984).

Há um conjunto de provas que sustentam o potencial do selênio e antioxidantes em geral, na fisiologia pós-concepção e gestações complicadas. Verificou-se que, recém-nascidos de mães com menores níveis de selênio nos primeiros estágios da

gravidez têm pesos significativamente mais baixos à nascença do que aqueles nascidos de mães com maior estado de selênio (Bogden et al., 2006).

Atamer e colaboradores, sugere que as mulheres com pré-eclâmpsia têm menores estados de selênio nas últimas fases da gestação e níveis mais baixos de placenta GPx no parto do que as mulheres grávidas saudáveis (Atamer, Kocyigit, Yokus, Atamer & Erden, 2005). A pré-eclâmpsia caracteriza-se por um aumento nas respostas inflamatórias comuns que ocorrem durante a gravidez (Arthur, McKenzie & Beckett, 2003). Posteriormente, uma análise genética retrospectiva, identificou um aumento do risco de pré-eclâmpsia em mulheres portadoras do alelo associado à expressão selenoproteína que se encontra danificada (Moses et al., 2008).

O aborto também tem sido associado ao estado de selênio. Barrington et al. (1996) constatou que as mulheres que sofrem de aborto espontâneo no primeiro trimestre da gravidez tinham estados de selênio significativamente menores do que as mulheres grávidas com a mesma idade gestacional, pelo que uma diminuição na actividade da enzima antioxidante (particularmente o GPxs) têm sido atribuído a este efeito (Zachara, Dobrzynski, Trafikowska & Szymanski, 2001) . A relação entre o selênio e a fertilidade masculina têm sido amplamente estudada utilizando modelos animais e análises transversais de amostras de sémen.

No entanto, o efeito da suplementação da dieta sobre medidas de fertilidade não tem sido amplamente estudada através de intervenções humanas, e tem, até agora dado resultados inconsistentes. Behne e colaboradores, mostrou que os testículos são um alvo principal para o selênio dentro do corpo, e durante os períodos de deficiência o fornecimento de Se para as gónadas masculinas é dada como prioridade. Os níveis de selênio nos testículos são elevados, e aumentam durante a puberdade (Behne, Hofer, Berswordt-Wallrabe & Elger, 1982). A selenoproteína P é necessária para o transporte de selênio, particularmente para os testículos, onde apoER2 actua como receptor (Olson et al., 2007). A maioria de selênio encontrado no testículo é incorporada na selenoproteína GPx4, que é expressa em grandes quantidades e que se tem vindo a verificar que tem múltiplas funções na espermatogénese. As enzimas GPx's que contêm selênio são consideradas como principais antioxidantes, na redução e protecção das células contra os efeitos delitérios das espécies reactivas de oxigénio (ROS). A selenoproteína GPx4 possui esse papel no testículo, e é altamente expressa e activa

durante o processo de maturação do esperma. Durante as fases finais de maturação do esperma, a GPx4 forma estruturas de interligação e compreende mais de 50 % do conteúdo mitocondrial nos espermatozóides maduros (Ursini et al., 1999). Outras selenoproteínas presentes no testículo incluem selenoproteínas V, W, K, 15ka, e S, mas a função específica destas no testículo permanece desconhecida (Boitani & Puglisi, 2008).

Desde a descoberta da importância dos GPxs na fertilidade masculina, particularmente a GPx4, tem sido realizados vários estudos que tem relevado a sua importância na fertilidade masculina. Alkan e colaboradores, observaram que os níveis de GPx no plasma seminal de homens inférteis eram inferiores aos dos homens férteis, e por essa razão conduziu a níveis mais elevados de espécies reactivas de oxigénio (Alkan et al. 1997). A expressão de GPx4 é significativamente mais baixa nos espermatozóides de alguns homens com fertilidade reduzida, mas isso só parece ser responsável por cerca de um quarto dos homens inférteis (Imai et al., 2001). Scott, MacPherson, Yates, Hussain & Dixon (1998) mostraram que a suplementação em selênio (100 µg/dia), durante 3 meses, na forma de L-selenometionina, melhorou a mobilidade. No início do estudo, os pacientes submetidos a esse estudo apresentavam baixos níveis de selênio e espermatozóides com mobilidade reduzida.

Existem três medidas diferentes de quantificar o conteúdo de selênio no sémen: a concentração de selênio no sémen como um todo, a concentração no plasma seminal, e a concentração no esperma. A escolha do compartimento é crítica na avaliação da concentração de selênio. O conteúdo de selênio no esperma é bem regulado e não parece ser fortemente influenciada pela ingestão dietética. O plasma seminal, no entanto, é em grande parte composto por secreções de outras glândulas (nomeadamente da próstata) e, portanto, pode não reflectir com precisão a quantidade de selênio presente nos testículos. Os valores de selênio no sémen são tipicamente cerca de um terço do valor de selênio no plasma sanguíneo e os extremos de concentrações de Se no sémen foram associados a uma redução da qualidade do sémen, particularmente motilidade (Bleau et al., 1984). Muitos estudos transversais têm sido realizados para tentar estabelecer uma relação entre infertilidade e o conteúdo de selênio no sémen. Takasaki et al. (1987) não encontraram nenhuma diferença significativa entre a concentração de selênio no sémen no todo ou no plasma seminal de homens férteis e

inférteis, embora o teor de selênio no esperma foi significativamente maior no grupo infértil. A proporção exacta de selênio no sémen parece variar.

Um dos maiores ensaios de intervenção, Safarinejad e Safarinejad (2009), teve como objectivo estudar os efeitos do selênio e da N-acetilcisteína (NAC) num grupo de 468 homens inférteis. Foi administrado 100 µg/dia de selênio a um grupo durante 26 semanas, o que resultou num aumento nos níveis de testosterona e de todos os parâmetros de qualidade do sémen.

Um estudo de intervenção por Hawkes, Alkan & Wong (2009) com suplementação de 300 µg/dia de levedura enriquecida com selênio, a um grupo de homens saudáveis, durante 48 semanas, não encontrou nenhum efeito sobre os níveis de testosterona ou medidas de qualidade do sémen. Contudo, o volume de sémen e quantidade de selênio no esperma diminuiu, assim como a mobilidade aumentou, em ambos os grupos, suplementados e placebo. Um grupo de homens inférteis com uma combinação de selênio (100 µg/dia de selênio orgânico) e vitamina E observou-se melhorias significativas na mobilidade, morfologia normal, e percentagem de espermatozoides vivos após um período de tratamento, em comparação com um período de controlo (Vezina, Mauffette, Roberts & Bleau, 1996).

A disparidade de resultados de intervenção e estudos observacionais torna difícil distinguir as relações de qualidade de selênio no sémen. Além disso, o estado de selênio da população, forma de selênio administradas, e a duração da intervenção variam em todos os ensaios conduzidos. Outras intervenções são necessários para estabelecer se o selênio tem efeitos terapêuticos discerníveis na infertilidade masculina, e em caso afirmativo, em que populações e em que circunstâncias (Fairweather-Tait et al., 2011).

7.7 Funções do selênio na tiróide

A tiróide é um dos órgãos com maior teor de selênio uma vez que, expressa várias selenoproteínas específicas, algumas das quais estão implicadas no metabolismo dos hormonas tiroideias e outras que desempenham um papel de defesa antioxidante (Drutel, Archambeaud & Caron, 2013).

O selênio apresenta vários papéis na tiróide nomeadamente, as iodotironina desiodases dependentes de selênio, produzem a hormona tiroideia, tri-iodotironina (T3), a partir do seu precursor inactivo, tiroxina (T4) (Schomburg e Köhrle, 2008).

O selênio foi associado à tiróide após a identificação da enzima 5-deiodinase tipo 1 por conter uma Sec, e foi estabelecida uma relação com todas as três iodotironina desiodases (IDs) (Berry et al., 1991). Esta é a via através da qual o selênio, fornece as propriedades bioquímicas das iodotironina desiodases. A conversão de T4 em T3 ou rT3 é regulada através da remoção de iodo em posições específicas da T4, mostrando que a Secis tem um papel dominante na actividade das iodotironina desiodases (Köhrle et al., 2005). Apesar de vários distúrbios do metabolismo da hormona da tiróide, tais como doença de Graves e hipotiroidismo, serem marcados por uma expressão patológica de IDs, não há registo de doenças humanas causadas por deficiência de IDs (Köhrle et al., 2005). Dumitrescu et al., (2005), relatou-se uma alteração incorporação Sec causada por uma mutação missense homocigoto de SECYS (SBP2) que perturba o metabolismo da hormona da tiróide. Três de sete irmãos foram identificados com sintomas de anormal metabolismo do hormona tiroideia devido à deficiência da biossíntese da selenoproteína. Estudos consecutivos com o objetivo de melhorar a biossíntese da selenoproteína, completando a dieta dos irmãos com várias doses de selênio orgânico e inorgânico não observaram melhorias na função da tiróide, apesar de um aumento de selênio e níveis Sepp por SeMet e administração de selenito, respectivamente (Schomburg et al., 2009). Concluiu-se que o aumento da concentração de selênio por suplementação de SeMet em pacientes com deficiência de SBP2 é insuficiente para normalizar a síntese de selenoproteína, sugerindo que o selênio não foi um factor limitante nestes pacientes (Schomburg et al., 2009).

Deficiência de iodo endémica grave leva a um tipo de atraso mental chamado cretinismo endémico, do qual existem duas formas distintas: cretinismo neurológico e mixedematoso (Duntas, 2010). A deficiência grave de selênio, quando combinado com a deficiência de iodo endémica grave, foi estabelecida como determinante na patogénese de cretinismo mixedematoso endémica; este relato sugere mais um elo entre o selênio e a patologia da tiróide (Dumont, Corvilain & Contempre, 1994). A deficiência de selênio resulta na redução da actividade de selenoproteína GPx, que desintoxica o peróxido de hidrogénio e peroxidação lipídica. Em condições de deficiência de iodo, a TSH elevada estimula a produção de H₂O₂ nas células da tiróide, o que pode induzir a destruição da

glândula tiróide e fibrose, por consequente, impedindo a proliferação celular e reparação (Contempre, Dumont, Deneff & Many, 1995). A remoção deficiente do peróxido de hidrogénio tóxico por insuficiente actividade da GPx foi, assim, atribuída à deficiência de selénio. Estas observações foram corroboradas pelos resultados de outros estudos que demonstraram que a suplementação de selénio reduziu níveis T4, T4 livre e níveis de rT3 após dois meses de tratamento (Contempre et al., 1992). Como resultado, a falta de selénio aumenta a disponibilidade de peróxido de hidrogénio, o que é essencial para a produção da hormona da tiróide, enquanto que a redução da actividade da iodotironina desidrodase do tipo 1, resulta em níveis elevados de T4 e níveis mais baixos de T3 (Duntas, 2010). As duas últimas décadas têm verificado a crescente consciência do papel essencial do selénio na regulação da função da tiróide, bem como a sua importância na patogénese da tiróide, como evidenciado pela descoberta de que a deficiência de selénio grave contribui para a manifestação de cretinismo mixedematoso (Duntas, 2010). Estas observações suportam uma ligação conclusiva entre a tiróide e o selénio.

8. CONCLUSÃO

Apesar do selênio ter sido descoberto há praticamente dois séculos, apenas na última década têm sido feitos progressos significativos na elucidação das funções biológicas das proteínas contendo este elemento, selenoproteínas, como por exemplo na identificação de novas famílias de selenoproteínas e na atribuição de novas funções às selenoproteínas anteriormente caracterizadas. Assim, verificou-se um aumento considerável no conhecimento sobre as funções biológicas destes compostos e da sua relação com a saúde humana.

Embora, o selênio seja um elemento que exista em quantidades vestigiais (oligoelemento) em muitos organismos, estes evoluíram para maximizar as suas propriedades, estando assim integrado na biologia em várias proteínas e em muitas formas de vida, ao ponto de ser crítico para a vida.

O selênio é um componente integral dos sistemas metabólicos essenciais para o metabolismo celular. O que parece ser importante em termos do papel funcional de selênio é a gama de concentrações de Se plasmático nas populações. No entanto, os valores da concentração de selênio no sangue reflectem o consumo alimentar, mas não fornecem o seu significado funcional, particularmente em relação ao seu papel no metabolismo das hormonas da tiróide, nos sistemas de defesa e redox como antioxidante, na resposta imunitária, em particular dos linfócitos e na função dos neutrófilos. Também é evidente, a partir de estudos clínicos, que diminuindo a ingestão, há um aumento da taxa de infecção e da susceptibilidade a mutações virais, o que pode aumentar a virulência do patogénico. Estas exigências biológicas e o potencial papel quimiopreventivo do Se, significa que há uma necessidade urgente de estabelecer biomarcadores válidos em termos de exigência funcional e adequação da ingestão pelo que, somente pesquisas futuras podem fornecer uma medida verdadeiramente funcional da adequação da ingestão de Se.

Como foi abordado ao longo deste trabalho, é necessário um grande esforço de investigação para melhorar a nossa compreensão acerca do metabolismo do selênio, que é actualmente bastante limitado em comparação com muitos outros nutrientes. Por exemplo, os mecanismos de absorção ainda não foram identificados, as funções biológicas de várias selenoproteínas aguardam caracterização e existem, também vários

obstáculos resultantes da análise de doenças humanas associadas com alterações genéticas na biossíntese das selenoproteínas.

Maior compreensão da relação entre o selênio e a saúde será acompanhada por um conhecimento mais completo sobre as funções do selenoproteínas e interações com outros metabolitos, que podem ser alcançados com uma abordagem de biologia de sistemas.

A manutenção da concentração fisiológica de selênio através de uma dieta ótima ou, alternativamente, através de suplementos em selênio é um pré-requisito não apenas para impedir algumas patologias, mas também para preservar a saúde como um todo.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Agency for Toxic Substance and Disease Registry (ATSDR) (1996) Toxicological Profile for Selenium (Update). US Department of Health and Human Services.
- Alkan, I., Simsek, F., Haklar, G., Kervancioglu, E., Ozveri, H., Yalcin, S., Akdas, A. (1997). Reactive oxygen species production by the spermatozoa of patients with idiopathic infertility: relationship to seminal plasma antioxidants. *J Urol* 157: 140–3.
- Amiri, M., Farzin, L., Moassesi, M.E., Sajadi, F. (2010). Serum trace element levels in febrile convulsion. *Biol Trace Elem Res*; 135: 38–44.
- Apostolou, S., Klein, J.O., Mitsuuchi, Y., Shetler, J.N., Poulikakos, P.I., Jhanwar, S.C., Kruger, W.D., Testa, J.R. (2004). Growth inhibition and induction of apoptosis in mesothelioma cells by selenium and dependence on selenoprotein SEP15 genotype. *Oncogene* 23: 5032–5040.
- Arner, E.S., Holmgren, A. (2000). Physiological functions of thioredoxin and thioredoxin reductase. *Eur J Biochem* 267: 6102–6109.
- Arner, E.S. (2010). Selenoproteins—what unique properties can arise with seleno cysteine in place of cysteine? *Exp. CellRes.* 316:1296–1303.
- Arthur, J.R., McKenzie, R.C., Beckett, G.J. (2003). Selenium in the immune system. *J Nutr* 133: 1457S–1459S.
- Atamer, Y., Kocyigit, Y., Yokus, B., Atamer, A., Erden, A.C. (2005). Lipid peroxidation, antioxidant defense, status of trace metals and leptin levels in preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 119: 60–66.
- Aumann, K.D., Bedorf, N., Brigelius-Flohé, R., Curg, D., Flohé, L. (1997). Glutathione peroxidase revisited—simulation of the catalytic cycle by computer-assisted molecular modelling, *Biomed. Environ. Sci.* 10, 136–155.
- Baqui, M., Botero, D., Gereben, B., Curcio, C., Harney, J.W., Salvatore, D., Sorimachi, K., Larsen, P.R., Bianco, A.C. (2003). Human type 3 iodothyronine selenodeiodinase is located in the plasma membrane and undergoes rapid internalization to endosomes. *J Biol Chem* 278: 1206–1211.
- Bansal, M.P., Oborn, C.J., Danielson, K.G., Medina, D. (1989). Evidence for two selenium-binding proteins distinct from glutathione peroxidase in mouse liver. *Carcinogenesis* 10:541–46
- Barceloux, D.G. (1999). Selenium. *J Toxicol Clin Toxicol*;37(2):145-72.
- Beck, M.A., Handy, J., Levander, O.A. (2004). Host nutritional status: the neglected virulence factor. *Trends Microbiol*; 12: 417–23.

- Beckett, G.J., Beddows, S.E., Morrice, P.C., Nichol, F., Arthur, J.R. (1987). Inhibition of hepatic iodination of thyroxine is caused by selenium deficiency in rats. *Biochem. J.*, 248:443-447.
- Behne, D., Hofer, T., Berswordt-Wallrabe, R., Elger, W. (1982). Selenium in the testis of the rat: studies on its regulation and its importance for the organism. *J Nutr* 112: 1682–1687.
- Behne, D., Kyriakopoulos, A., Kalcklosch, M., Weiss-Nowak, C., Pfeifer, H., Gessner, H., Hammel, C. (1997). Two new selenoproteins found in the prostatic glandular epithelium and in the spermatid nuclei. *Biomed Environ Sci* 10: 340–345.
- Beilstein, M.A., Vendeland, S.C., Barofsky, E., Jensen, O.N., Whanger, P.D. (1996). Selenoprotein W of rat muscle binds glutathione and an unknown small molecular weight moiety. *J Inorg Biochem* 61: 117–124.
- Berr, C., Balansard, B., Arnaud, J., Roussel, A.M., Alperovitch, A. (2000). Cognitive decline is associated with systemic oxidative stress: the EVA study. *Etude du Vieillissement Arteriel. J Am Geriatr Soc*; 48: 1285–91.
- Berry, M.J., Kieffer, J.D., Harney, J.W., Larsen, P.R. (1991). Selenocysteine confers the biochemical properties characteristic of the type I iodothyronine deiodinase. *J Biol Chem* 266:14155–14158.
- Berry, M.J., Banu, L., Larsen, P.R. (1991). Type I iodothyronine deiodinase is a selenocysteine-containing enzyme. *Nature* ;349:438–40.
- Bianco, A.C., Salvatore, D., Gereben, B., Berry, M.J., Larsen, P.R. (2002). Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases. *Endocrine Rev* 23: 38–89.
- Bianco, A.C., Larsen, P.R. (2005). Cellular and structural biology of the deiodinases. *Thyroid* 15: 777–786.
- Bjelakovic, G., Nikolova, D., Simonetti, R.G., Gluud, C. (2008). Antioxidant supplements for preventing gastrointestinal cancers. *Cochrane Database Syst Rev*: CD004183.
- Bleau, G., Lemarbre, J., Faucher, G., Roberts, K.D., Chapdelaine, A. (1984). Semen selenium and human fertility. *Fertil Steril* 42: 890–894.
- Bleau, G., Lemarbre, J., Faucher, G., Roberts, K.D., Chapdelaine, A. (1984). Semen selenium and human fertility. *Fertil Steril* 42: 890–894, 1984.
- Bleys, J., Navas-Acien, A., Laclaustra, M., Pastor-Barriuso, R., Menke, A., Ordovas, J., Stranges, S., Guallar, E. (2009). Serum selenium and peripheral arterial disease: results from the national health and nutrition examination survey, 2003–2004. *Am J Epidemiol* 169: 996–1003.

- Blot, W.J., Li, J.Y., Taylor, P.R., Guo, W., Dawsey, S.M., Li, B. (1995). The Linxian trials: mortality rates by vitamin-mineral intervention group. *Am J Clin Nutr* 62: 1424S–1426S.
- Boitani, C., Puglisi, R. (2008). Selenium, a key element in spermatogenesis and male fertility. *Adv Exp Med Biol* 636: 65–73.
- Bogden, J.D., Kemp, F.W., Chen, X., Stagnaro-Green, A., Stein, T.P., Scholl, T.O. (2006). Low-normal serum selenium early in human pregnancy predicts lower birth weight. *Nutr Res* 26: 497–502.
- Brigelius-Flohe, R., Aumann, K.D., Blocker, H., Gross, G., Kiess, M., Kloppel, K.D., Maiorino, M., Roveri, A., Schuckelt, R., Usani, F., Wingender, E., Flohen, L. (1994). Phospholipid–hydroperoxide glutathione peroxidase. Genomic DNA, cDNA, and deduced amino acid sequence. *J. Biol. Chem.* 269 ;7342–7348.
- Brigelius-Flohé, R., Maiorino, M. (2013). Glutathione peroxidases. *Biochimica et Biophysica Acta* 1830 3289–3303.
- Brown, K.M., Arthur, J.R. (2001). Selenium, selenoproteins and human health: a review. *Public Health Nutr*; 4:593–9.
- Burbano, X., Miguez-Burbano, M.J., McCollister, K., Zhang, G., Rodriguez, A., Ruiz, P., Lecusay, R., Shor-Posner, G. (2002). Impact of a selenium chemoprevention clinical trial on hospital admissions of HIV-infected participants. *HIV Clin Trials*; 3: 483–91.
- Burk, R.F., Hill, K.E. (1994). Selenoprotein P: a selenium-rich extracellular glycoprotein. *J Nutr* 124: 1891–1897.
- Burk, R.F., Hill, K.E., Motley, A.K. (2001). Plasma selenium in specific and non-specific forms. *Biofactors* 14:107–14.
- Burk, R.F., Hill, K.E. (2005). Selenoprotein P: an extracellular protein with unique physical characteristics and a role in selenium homeostasis. *Annu Rev Nutr* 25: 215–235.
- Burk, R.F., Hill, K.E. (2009). Selenoprotein P-expression, functions, and roles in mammals. *Biochim Biophys Acta*, 1790(11):1441-7.
- Burk, R.F., Olson, G.E., Winfrey, V.P., Hill, K.E., Yin, D. (2011). Glutathione peroxidase-3 produced by the kidney binds to a population of basement membranes in the gastrointestinal tract and in other tissues. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol* ; 301:G32–38.
- Burk, R.F., Hill, K.E. (2015). Regulation of Selenium Metabolism and Transport. *Annu. Rev. Nutr.* 35:109–34.

- Cardoso, B.R., Roberts, B.R., Bush, A.I., Hare, D.J. (2015). Selenium, selenoproteins and neurodegenerative diseases. *The Royal Society of Chemistry. Metallomics*, 7, 1213—1228.
- Chen, J., Berry, M.J. (2003). Selenium and selenoproteins in the brain and brain diseases. *J Neurochem* 86: 1–12.
- Chu, F.F., Doroshow, J.H., Esworthy, R.S. (1993). Expression, characterization, and tissue distribution of a new cellular selenium-dependent glutathione peroxidase, GSHPx-GI. *J. Biol. Chem*, 268, 2571–2576.
- Contempre, B., Duale, N.L., Dumont, J.E., Ngo, B., Diplock, A.T., Vanderpas, J. (1992). Effects of selenium supplementation on thyroid hormone metabolism in an iodine and selenium deficient population. *Clin Endocrinol (Oxf)* 36:579–583.
- Contempre, B., Dumont, J.E., Denef, J.F., Many, M.C. (1995). Effects of selenium deficiency on thyroid necrosis, fibrosis and proliferation: a possible role in myxoedematous cretinism. *Eur J Endocrinol* 133: 99–109.
- Copeland, P.R., Stepanik, V.A., Driscoll, D.M. (2001). Insight into mammalian selenocysteine insertion: domain structure and ribosome binding properties of Sec insertion sequence binding protein 2. *Mol. Cell.Biol.* 21:1491–98.
- Cubadda, F., Aureli, F., Ciardullo, S., D’Amato, M., Raggi, A., Acharya, R., Reddy, R.A.V., Prakash, N.T. (2010). Changes in selenium speciation associated with increasing tissue concentrations of selenium in wheat grain. *J. Agric. Food Chem.* 58:2295– 301.
- Dhillon, K.S., Dhillon ,S.K., Dogra, R. (2010). Selenium accumulation by forage and grain crops and volatilization from seleniferous soils amended with different organic materials. *Chemosphere* 78: 548–556.
- Drain, P.K., Baeten, J.M., Overbaugh, J, Wener, M.H., Bankson, D.D., Lavreys, L., Mandaliya, K., Ndinya-Achola, J.O., McClelland, R.S. (2006). Low serum albumin and the acute phase response predict low serum selenium in HIV-1 infected women. *BMC Infect Dis* 2006; 6: 85.
- Drutel A., Archambeaud, F., Caron, P. (2013). Selenium and the thyroid gland: more good news for clinicians. *Clinical Endocrinology* , 78, 155–164
- Duffield-Lillico, A.J., Reid, M.E., Turnbull, B.W., Combs, G.F., Slate, E.H., Fischbach, L.A., Marshall, J.R., Clark, L.C. (2002). 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* 11: 630–639.

- Dumitrescu, A.M., Liao, X.H., Abdullah, M.S., Lado-Abeal, J., Majed, F.A., Moeller, L.C., Boran, G., Schomburg, L., Weiss, R.E., Refetoff, S. (2005). Mutations in SECISBP2 result in abnormal thyroid hormone metabolism. *Nat Genet* 37:1247–1252.
- Dumont, J.E., Corvilain, B., Contempre, B. (1994). The biochemistry of endemic cretinism: roles of iodine and selenium deficiency and goitrogens. *Mol Cell Endocrinol* 100:163–166.
- Duntas, L.H. (2010). Selenium and the Thyroid: A Close-Knit Connection. *J Clin Endocrinol Metab*, 95(12):5180–5188.
- Esaki, N., Nakamura, T., Tanaka, H., Suzuki, T., Morino, Y., Soda, K. (1981). Enzymatic synthesis of selenocysteine in rat liver. *Biochemistry* 20:4492–500.
- Esaki, N., Nakamura, T., Tanaka, H., Soda, K. (1982). Selenocysteine lyase, a novel enzyme that specifically acts on selenocysteine. Mammalian distribution and purification and properties of pig liver enzyme. *J. Biol. Chem.* 257:4386–91
- Expert Group on Vitamins and Minerals: Revised review of selenium (2002) EVM/99/17 Revised Aug 2002, 1-70.
- Fairweather-Tait, S.J., Collings, R., Hurst, R. (2010). Selenium bioavailability: Current knowledge and future research requirements. *Am. J. Clin. Nutr.*, 91, 1484S–1491S.
- Fairweather-Tait, S.J., Bao, Y., Broadley, M.R., Collings, R., Ford, D., Hesketh, J.E., Hurst, R. (2011) Selenium in Human Health and Disease. *Antioxidants & Redox Signaling* Volume 14, Number 7.
- Fang, K.M., Cheng, F.C., Huang, Y.L., Chung, S.Y., Jian Z.Y., Lin, M.C. (2013). Trace element, antioxidant activity, and lipid peroxidation levels in brain cortex of gerbils after cerebral ischemic injury. *Biol. Trace Elem. Res.*, 2013, 152, 66–74.
- Ferguson, A.D., Labunskyy, V.M., Fomenko, D.E., Arac, D., Chelliah, Y., Amezcua, C.A., Rizo, J., Gladyshev, V.N., Deisenhofer, J. (2006). NMR structures of the selenoproteins Sep15 and SelM reveal redox activity of a new thioredoxin-like family. *J Biol Chem* 281: 3536–3543.
- Flohé, L. (1989) The Selenoprotein Glutathione Peroxidase. In *Glutathione: Chemical, Biochemical and Medical Aspects, Part A*; Dolphin, D., Poulson, R., Avramovic, O., Eds.; *John Wiley & Sons Inc*: New York, NY, USA; pp. 643–731.
- Flores-Mateo, G., Navas-Acien, A., Pastor-Barriuso, R., Guallar, E. (2006) Selenium and coronary heart disease: a metaanalysis. *Am J Clin Nutr* 84: 762–73.

- Guimaraes, M.J., Peterson, D., Vicari, A., Cocks, B.G., Copeland, N.G., Gilbert, D.J., Jenkins, N.A., Ferrick, D.A., Kastelein, R.A., Bazan, J.F., Zlotnik, A. (1996). Identification of a novel selD homolog from eukaryotes, bacteria, and archaea: is there an autoregulatory mechanism in selenocysteine metabolism? *Proc Natl Acad Sci U S A* 93: 15086–15091.
- Hahn, M.A., Hahn, T., Lee, D.H., Esworthy, R.S., Kim, B.W., Riggs, A.D., Chu, F.F., Pfeifer, G.P. (2008). Methylation of polycomb target genes in intestinal cancer is mediated by inflammation. *Cancer Res.*; 68:10280–10289.
- Hansen, J.C., Pedersen, H.S. (1986). Environmental exposure to heavy metals in North Greenland. *Arctic Med Res* 41: 21–34.
- Hara, S., Shoji, Y., Sakurai, A., Yuasa, K., Himeno, S., Imura, N. (2001). Effects of selenium deficiency on expression of selenoproteins in bovine arterial endothelial cells. *Biol Pharm Bull* 24: 754–759.
- Hawkes, W.C., Alkan, Z., Wong, K. (2009). Selenium supplementation does not affect testicular selenium status or semen quality in North American men. *J Androl* 30: 525–533.
- Hesse-Bahr, K., Dreher, I., Kohrle, J. (2000). The influence of the cytokines Il-1beta and INFgamma on the expression of selenoproteins in the human hepatocarcinoma cell line HepG2. *Biofactors*, 11: 83–85.
- Hira, C.K., Partal, K., Dhillon, K.S. (2004). Dietary selenium intake by men and women in high and low selenium areas of Punjab. *Public Health Nutr* 7: 39–43.
- Hoffmann, P. R., Berry, M. J. (2005) *Thyroid* 15, 769–775.
- Holmgren, A., Bjornstedt, M. (1995). Thioredoxin and Thioredoxin Reductase. *Methods Enzymol.* 252, 199-208.
- Hurst, R., Elliott, R.M., Goldson, A.J., Fairweather-Tait, S.J. (2008). Selenomethylselenocysteine alters collagen gene and protein expression in human prostate cells. *Cancer Lett* 269: 117– 126.
- Hurwitz, B.E., Klaus, J.R., Llabre, M.M., Gonzalez, A., Lawrence. P.J., Maher, K.J., Greeson, J.M., Baum, M.K., Shor-Posner, G., Skyler, J.S., Schneiderman, N. (2007). Suppression of human immunodeficiency virus type 1 viral load with selenium supplementation: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med*; 167: 148–54.
- Imai, H., Suzuki, K., Ishizaka, K., Ichinose, S., Oshima, H., Okayasu, I., Emoto, K., Umeda, M., Nakagawa, Y. (2001). Failure of the expression of phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase in the spermatozoa of human infertile males. *Biol Reprod* 64: 674–683.

- Irons, R., Tsuji, P.A., Carlson, B.A., Ouyang, P., Yoo, M.H., Xu, X.M., Hatfield, D.L., Gladyshev, V.N., Davis, C.D. (2010). Deficiency in the 15-kDa selenoprotein inhibits tumorigenicity and metastasis of colon cancer cells. *Cancer Prev. Res. (Phila)*; 3:630–639.
- Johnson, C.C., Fordyce, F.M., Rayman, M.P. (2010). Symposium on “Geographical and geological influences on nutrition”: factors controlling.
- Kasaikina M.V., Hatfield D.L., Gladyshev, V.N. (2012). Understanding selenoprotein function and regulation through the use of rodent models. *Biochimica et Biophysica Acta* 1823,1633–1642
- Kim, T.S., Yun, B.Y., Kim, I.Y. (2003). Induction of the mitochondrial permeability transition by selenium compounds mediated by oxidation of the protein thiol groups and generation of the superoxide. *Biochem Pharmacol*; 66:2301–11.
- Kim, Y.J., Chai, Y.G., Ryu, J.C. (2005). Selenoprotein W as molecular target of methylmercury in human neuronal cells is down-regulated by GSH depletion. *Biochem. Biophys. Res. Commun*; 330:1095–1102.
- Köhrle, J., Jakob, F., Contempéré, B., Dumont, J.E. (2005). Selenium, the thyroid, and the endocrine system. *Endocrine Reviews*, 26, 944–984.
- Kryukov, G.V., Castellano, S.S.V., Novoselov, S.V., Lobanov, A.V., Zehtab, O., Guigó, R., Gladyshev, V.N. (2003). Characterization of mammalian selenoproteomes. *Science* 300 1439–1443.
- Kumaraswamy, E., Malykh, A., Korotkov, K.V., Kozyavkin, S., Hu, Y., Kwon, S.Y., Moustafa, M.E., Carlson, B.A., Berry, M.J., Lee, B.J., Hatfield, D.L., Diamond, A.M., Gladyshev, V.N. (2000). Structure-expression relationships of the 15-kDa selenoprotein gene: possible role of the protein in cancer etiology. *J Biol Chem* 275: 35540–35547.
- Kupka, R., Mugusi, F., Aboud, S., Msamanga, G.I., Finkelstein, J.L., Spiegelman, D., Fawzi, W.W. (2008). Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of selenium supplements among HIV-infected pregnant women in Tanzania: effects on maternal and child outcomes. *Am J Clin Nutr*; 87: 1802–08.
- Kurokawa, S., Berry, M.J. Selenium. (2013). Role of the Essential Metalloid in Health. *Met Ions Life Sci*; 13: 499–534. doi:10.1007/978-94-007-7500-8_16.
- Labunskyy, V.M., Ferguson, A.D., Fomenko, D.E., Chelliah, Y., Hatfield, D.L., Gladyshev, V.N. (2005). A novel cysteine-rich domain of Sep15 mediates the interaction with UDP-glucose:glycoprotein glucosyltransferase. *J Biol Chem* 280: 37839–37845.
- Labunskyy, V.M., Hatfield, D.L., Gladyshev, V.N. (2014). Selenoproteins: molecular pathways and physiological roles. *Physiol. Rev.* 94:739–77.

- Larsen, P.R., Dick, T.E., Markovitz, B.P., Kaplan, M.M., Gard, T.G. J. (1979). Inhibition of intrapituitary thyroxine to 3.5.3'-triiodothyronine conversion prevents the acute suppression of thyrotropin release by thyroxine in hypothyroid rats. *Clin. Invest.*; 64:117–128.
- Lech, T. (2002). Suicide by sodium tetraoxoselenate(VI) poisoning. *Forensic Sci Int* 130: 44–48.
- Lei, C., Niu, X., Wei, J., Zhu, J., Zhu, Y.(2009). Interaction of glutathione peroxidase-1 and selenium in endemic dilated cardiomyopathy. *Clin Chim Acta*; 399: 102–08.
- Lu, J., Holmgren, A. (2009). Selenoproteins. *The journal of biological chemistry*. Vol. 284, NO. 2, pp. 723–727.
- Luoma, P.V., Sotaniemi, E.A., Korpela, H., Kumpulainen, J. (1984). Serum selenium, glutathione peroxidase and high density lipoprotein cholesterol-effect of selenium supplementation. *Res. Commun. Pathol. Pharmacol.*, 46, 469.
- Stranges, S., Marshall, J.R., Trevisan, M., Natarajan, R., Donahue, R.P., Combs, G.F., Farinano, E., Clark, L.C., Reid, M.E. (2006) Effects of selenium supplementation on cardiovascular disease incidence and mortality: secondary analyses in a randomized clinical trial. *Am J Epidemiol* 163: 694–699.
- MacFarquhar, J.K., Broussard, D.L., Melstrom, P., Hutchinson, R., Wolkin, A., Martin, C., Burk, R.F., Dunn, J.R., Green, A.L., Hammond, R., Schaffner, W., Jones, T.F. (2010) Acute selenium toxicity associated with a dietary supplement. *Arch Intern Med* 170: 256–261.
- Mahabir, S., Forman, M.R., Dong, Y.Q., Park, Y., Hollenbeck, A., Schatzkin, A. (2010). Mineral intake and lung cancer risk in the NIH-American Association of Retired Persons Diet and Health study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*; 19: 1976–83.
- Maiorino, M., Scapin, M., Ursini, F., Biasolo, M., Bosello, V., Flohe, L. (2003). Distinct promoters determine alternative transcription of gpx-4 into phospholipid-hydroperoxide glutathione peroxidase variants. *J. Biol. Chem*, 278, 34286–34290.
- Maiorino. M., Ursini, F., Bosello, V., Toppo, S., Tosatto, S.C., Mauri, P., Becker, K., Roveri, A., Bulato, C., Benazzi, L., Palma, A. D., Flohé, L. (2007). The thioredoxin specificity of Drosophila GPx: a paradigm for a peroxiredoxin-like mechanism of many glutathione peroxidases. *J. Mol. Biol.* 365 1033–1046.
- Martens, D.A. (2003). Selenium. *Encyclopedia of Water Science* DOI: 10.1081/E-EWS 120010212.

- Martin, J.L., Hurlbut, J.A. (1976). Tissue selenium levels and growth responses of mice fed selenomethionine, Se-methylselenocysteine or sodium selenite. *Phosphorus Sulfur* 1:295–300.
- Mauri, P., Benazzi, L., Flohé, L., Maiorino, M., Pietta, P.G., Pilawa, S., Roveri, A., Ursini, F. (2003). Versatility of selenium catalysis in PHGPx unraveled by LC/ESI-MS/MS, *Biol. Chem.* 384, 575–588.
- Mehdi, Y., Hornick, J-L., Istasse, L., Dufrasne, I. (2013). Selenium in the Environment, Metabolism and Involvement in Body Functions. *Molecules* 18, 3292-3311; ISSN 1420-3049
- Meschy, F. (2010). Nutrition minérale des ruminants; Editions Quae: Versailles, France, p. 208.
- Mörk, H., Scheurlen, M., Al-Taie, O., Zierer, A., Kraus, M., Schöttker, K., Jakob, F., Köhrle, J. (2003). Glutathione peroxidase isoforms as part of the local antioxidative defense system in normal and Barrett's esophagus. *Int. J. Cancer*; 105:300–304.
- Moses, E.K., Johnson, M.P., Tommerdal, L., Forsmo, S., Curran, J.E., Abraham, L.J., Charlesworth, J.C., Brennecke, S.P., Blangero, J., Austgulen, R. (2008). Genetic association of preeclampsia to the inflammatory response gene SEPS1. *Am J Obstet Gynecol* 198: 336 e1–e5.
- Muecke, R., Schomburg, L., Glatzel, M., Berndt-Skorka, R., Baaske, D., Reichl, B., Buentzel, J., Kundt, G., Prott, F.J., Devries, A., Stoll, G., Kisters, K., Bruns, F., Schaefer, U., Willich, N., Micke, O. (2010). Multicenter, phase 3 trial comparing selenium supplementation with observation in gynecologic radiation oncology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 78: 828–835.
- Mustacich, D., Powis, G. (2000). Thioredoxin Reductase. *Biochem.J.*, 346, 1-8.
- Neuhierl, B., Thanbichler, M., Lottspeich, F., Bock, A. (1999). A family of S-methylmethionine-dependent thiol/selenol methyltransferases. *J. Biol. Chem.* 274:5407–14.
- Néve, J. (1996). Selenium as a Risk Factor for Cardiovascular Diseases. *European Journal of Preventive Cardiology*, February, vol. 3 no. 1 42-47
- Nguyen, V.D., Saaranen, M.J., Karala, A.R., Lappi, A.K., Wang, L., Raykhel, I.B., Alanen, H.I., Salo, K.E., Wang, C.C., Ruddock, L.W. (2010). Two endoplasmic reticulum PDI peroxidases increase the efficiency of the use of peroxide during disulfide bond formation. *J. Mol. Biol.* 406; 503–515.
- Nickel, A., Kottra, G., Schmidt, G., Danier, J., Hofmann, T., Daniel, H. (2009). Characteristics of transport of selenoamino acids by epithelial amino acid transporters. *Chem.-Biol. Interact.* 177:234–41.

- Okuno, T., Motobayashi, S., Ueno, H., Nakamuro, K. (2005). Purification and characterization of mouse hepatic enzyme that converts selenomethionine to methylselenol by its alpha, gamma-elimination. *Biol.Trace Elem. Res.*106:77–93
- Olson, O.E., Novacek, E.J., Whitehead, E.I., Palmer, I.S. (1970). Investigations on selenium in wheat. *Phytochemistry* 9:1181–88.
- Olson, G.E., Winfrey, V.P., Nagdas, S.K., Hill, K.E., Burk, R.F. (2007). Apolipoprotein E receptor-2 (ApoER2) mediates selenium uptake from selenoprotein P by the mouse testis. *J Biol Chem* 282: 12290–12297.
- Papp, L.V., Lu, J., Holmgren, A., Khanna, K.K. (2007). From selenium to selenoproteins: synthesis, identity, and their role in human health. *Antioxid Redox Signal* 9: 775–806.
- Papp, L.V., Holmgren, A., Khanna, K.K. (2010). Selenium and selenoproteins in health and disease. *Antioxid. Redox Signal*, 12, 793–795.
- Paszkowski, T., Traub, A.I., Robinson, S.Y., McMaster, D. (1995). Selenium dependent glutathione peroxidase activity in human follicular fluid. *Clin Chim Acta* 236: 173–180.
- Pinto, R., Bartley, W. (1969) The effect of Age and Sex on Glutathione Reductase and Glutathione Peroxidase Activities and on Aerobic Glutathione Oxidation in Rat Liver Homogenates. *Biochem.J.*, 112, 109-115
- Poole, L.B. (2015). The basics of thiols and cysteines in redox biology and chemistry. *Free Radical Biology and Medicine* 80, 148–157.
- Rayman, M.P. (2000). The importance of selenium to human health. *Lancet* 356: 233–241.
- Rayman, M.P. (2004). The use of high-selenium yeast to raise selenium status: how does it measure up? *Br J Nutr* 92 (4):557-73.
- Rayman, M.P. (2008). Food-chain selenium and human health: emphasis on intake. *Br J Nutr* 100: 254–268.
- Rayman, M.P. (2009). Selenoproteins and human health: insights from epidemiological data. *Biochim Biophys Acta* 1790: 1533–1540.
- Rayman, M.P. (2011). Selenium and adverse health conditions of human pregnancy. In: Hatfield DL, Berry MJ, Gladyshev VN, eds. Selenium: its molecular biology and role in human health, 3rd edn. *New York: Springer Science and Business Media*: 531–46.
- Rayman, M.P. (2012, Mar 31). Selenium and human health. *Lancet* 379(9822):1256-68.

- Rayman, M.P., Stranges, S. (2013). Epidemiology of selenium and type-2diabetes: can we make sense of it? *Free Radical Biology and Medicine*, Volume 65, Pages 1557–1564.
- Read, R., Bellew, T., Yang, J., Hill, K.E., Palmer, I.S., Burk, R.F. (1990) Selenium and Amino Acid Composition of Selenoprotein P, the Major Selenoprotein P in Rat Serum. *J.Biol.Chem.*, 265, 17899-17905.
- Reid, M.E., Duffield-Lillico, A.J., Garland, L., Turnbull, B.W., Clark, L.C., Marshall, J.R. (2002). Selenium supplementation and lung cancer incidence: an update of the nutritional prevention of cancer trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*; 11: 1285–91.
- Rhee, S.G., Chae, H.Z., Kim, K. (2005). Peroxiredoxins: a historical overview and speculative preview of novel mechanisms and emerging concepts in cell signaling. *Free Radic Biol Med* 38: 1543–1552.
- Roman, M., Jitarub, P., Barbante, C. (2014). Selenium biochemistry and its role for human health. *Metallomics*, 6, 25
- Sabbagh, M., Van, H.D. (2012). Malformed selenoproteins are removed by the ubiquitin-proteasome pathway in *Stanleya pinnata*. *Plant Cell Physiol.* 53:555–64.
- Safarinejad, M.R., Safarinejad, S. (2009). Efficacy of selenium and/or N-acetylcysteine for improving semen parameters in infertile men: a double-blind, placebo controlled, randomized study. *J Urol* 181: 741–751
- Sasakura, C., Suzuki, K.T. (1998). Biological interaction between transition metals (Ag, Cd and Hg), selenide/sulfide and selenoprotein P. *J Inorg Biochem* 71: 159–162.
- Schinner, S., Scherbaum, W.A., Bornstein, S.R., Barthel, A. (2005). Molecular mechanisms of insulin resistance. *Diabet Med* 22:674–682.
- Schomburg, L, Köhrle, J. (2008). On the importance of selenium and iodine metabolism for thyroid hormone biosynthesis and human health. *Mol Nutr Food Res*; 52: 1235–46.
- Schomburg, L., Dumitrescu, A.M., Liao, X.H., Bin-Abbas, B., Hoeflich, J., Köhrle, J., Refetoff, S. (2009) Selenium supplementation fails to correct the selenoprotein synthesis defect in subjects with SBP2 gene mutation. *Thyroid* 19:277–281.
- Scott, R., MacPherson, A., Yates, R.W., Hussain, B., Dixon, J. (1998). The effect of oral selenium supplementation on human sperm motility. *Br J Urol* 82: 76–80.
- Sies, H., Jones, D. (2007). Oxidative stress. In: Fink, G., editor. *Encyclopedia of Stress*, 3. Amsterdam: Elsevier, p.45–48.

- Sneddon, A. (2012, Aug). Selenium nutrition and its impact on health. *Food and Health Innovation*.
- Spallholz, J.E., Boylan, L.M., Larsen, H.S. (1990). Advances in understanding selenium's role in the immune system. *Ann N Y Acad Sci*; 587:123-39.
- Squires, J.E., Berry, M.J. (2008). Eukaryotic selenoprotein synthesis: Mechanistic insight incorporating new factors and new functions for old factors. *UBMB Life*, 60(4): 232–235.
- St Germain, D.L., Hernandez, A., Schneider, M.J., Galton, V.A. (2005). Insights into the role of deiodinases from studies of genetically modified animals. *Thyroid* 15: 905–916.
- Steinbrenner, H. (2013). Interference of selenium and selenoproteins with the insulin-regulated carbohydrate and lipid metabolism. *Free Radical Biology and Medicine* 65, 1538–1547
- Steinbrenner, H., Bilgic, E., Alili, L., Sies, H., Brenneisen, P. (2006). Selenoprotein P protects endothelial cells from oxidative damage by stimulation of glutathione peroxidase expression and activity. *Free Radic Res* 40: 936–943.
- Stewart, M.S., Spallholz, J.E., Neldner, K.H., Pence, B.C. (1999). Selenium compounds have disparate abilities to impose oxidative stress and induce apoptosis. *Free Radic Biol Med*;26:42–8.
- Stranges, S., Marshall, J.R., Trevisan, M., Natarajan, R., Donahue, R.P., Combs, G.F., Farinaro, E., Clark, L.C., Reid, M.E. (2006). Effects of selenium supplementation on cardiovascular disease incidence and mortality: secondary analyses in a randomized clinical trial. *Am J Epidemiol* 163: 694–699
- Stranges, S., Marshall, J.R., Natarajan, R., Donahue, R.P., Trevisan, M., Combs, G.F., Cappuccio, F.P., Ceriello, A., Reid, M.E. (2007). Effects of long-term selenium supplementation on the incidence of type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 147:217–223.
- Su, D., Novoselov, S.V., Sun, Q.A., Moustafa, M.E., Zhou, Y., Oko, R., Hatfield, D.L., Gladyshev, V.N. (2005). Mammalian selenoprotein thioredoxin–glutathione reductase. Roles in disulfide bond formation and sperm maturation. *J. Biol. Chem.* 280, 26491–26498.
- Sunde, R. (2000). Selenium In: *Biochemical and Physiological Aspects of Human Nutrition*. (Ed. Stipanuk, M.) pp. 782-809 W.B. Saunders Company.
- Takasaki, N., Tonami, H., Simizu, A., Ueno, N., Ogita, T., Okada, S., Miyazaki, S., Deguti, Y., Ogata, A. (1987). Semen selenium in male infertility. *Bull Osaka Med Sch* 33: 87–96.

- Takebe, G., Yarimizu, J., Saito, Y., Hayashi, T., Nakamura, H., Yodoi, J., Nagasawa, K., Takahashi, S. (2002): A comparative study on the hydroperoxide and thiol specificity of the glutathione peroxidase family and selenoprotein P, *J. Biol. Chem.* 277, 41254–41258.
- Takemoto, A.S., Berry, M.J., Bellinger, F.P. (2010). Role of selenoprotein P in Alzheimer's disease. *Ethn Dis*; 20 (suppl 1): S1-92–95.
- Tamura, T., Yamamoto, S., Takahata, M., Sakaguchi, H., Tanaka, H., Stadtman, T.C., Inagaki, K. (2004). Selenophosphate synthetase genes from lung adenocarcinoma cells: SPS1 for recycling L-selenocysteine and SPS2 for selenite assimilation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101:16162–67.
- Taniguchi, C.M., Emanuelli, B., Kahn, C.R. (2006). Critical nodes in signalling pathways: insights into insulin action. *Nat Rev Mol Cell Biol* 7:85–96.
- Toppo, S., Vanin, S., Bosello, V., Tosatto, S.C. (2008). Evolutionary and structural insights into the multifaceted glutathione peroxidase (Gpx) superfamily. *Antioxid. Redox Signal.* 10; 1501–1514.
- Ursini, F. (2003). Versatility of selenium catalysis in PHGPx unraveled by LC/ESI-MS/MS. *Biol. Chem.* 384; 575–588
- Ursini, F., Heim, S., Kiess, M., Maiorino, M., Roveri, A., Wissing, J., Flohe, L. (1999). Dual function of the selenoprotein PHGPx during sperm maturation. *Science* 285: 1393–1396.
- US Department of Health and Human Services. (2003). Toxicological Profile for Selenium. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, Public Health Service.
- Utomo, A., Jiang, X., Furuta, S., Yun, J., Levin, D.S., Wang, Y.C., Desai, K.V., Green, J.E., Chen, P.L., Lee, W.H. (2004). Identification of a novel putative non-selenocysteine containing phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase (NPGPx) essential for alleviating oxidative stress generated from polyunsaturated fatty acids in breast cancer cells. *J. Biol. Chem.* 279; 43522–43529.
- Valdiglesias, V., Pasaro, E., Mendez, J., Laffon, B. (2010) In vitro evaluation of selenium genotoxic, cytotoxic, and protective effects: a review. *Arch Toxicol* 84: 337–351.
- Van, D.P., Davidsson, L., Munoz-Box, R., Fay, L.B., Barclay, D. (2001). Selenium absorption and retention from a selenite- or selenate-fortified milk-based formula in men measured by a stable-isotope technique. *Br. J. Nutr.* 85:157–63.

- Vendeland, S.C., Beilstein, M.A., Chen, C.L., Jensen, O.N., Barofsky, E., Whanger, P.D. (1993). Purification and properties of selenoprotein W from rat muscle. *J Biol Chem*; 268(23):17103-7.
- Vezina, D., Mauffette, F., Roberts, K.D., Bleau, G. (1996). Seleniumvitamin E supplementation in infertile men. Effects on semen parameters and micronutrient levels and distribution. *Biol Trace Elem Res* 53: 65–83.
- Vernie, L. N. (1984). Selenium in carcinogenesis. *Biochim. biophys. Acta* 783 203-217.
- Waschulewski, I.H., Sunde, R.A. (1988) . Effect of dietary methionine on utilization of tissue selenium from dietary selenomethionine for glutathione peroxidase in the rat. *J. Nutr.* 118:367–74.
- Weijl, N.I., Elsendoorn, T.J., Lentjes, E.G., Hopman, G.D. (2004). Wipkink-Supplementation with antioxidant micronutrients and chemotherapy-induced toxicity in cancer patients treated with cisplatin-based chemotherapy: a randomised, doubleblind, placebo-controlled study. *Eur J Cancer* 40: 1713–1723.
- Wessjohann, L.A., Schneider, A., Abbas, M., Brandt, W. (2007) Selenium in chemistry and biochemistry in comparison to sulfur. *Biol. Chem.* 388:997–1006.
- Whanger, P.D. (2000). Selenoprotein W: a review. *Cell Mol Life Sci* 57: 1846–1852.
- Whanger, P. (2004). Selenium and its relationship to cancer: an update. *Br Nutr*;91:11–28.
- Willett, W.C., Polk, B.F., Morris, J.S., Stampfer, M.J., Pressel, S., Rosner, B., Taylor, J.O., Schneider, K., Hames, C.G. (1983). Prediagnostic serum selenium and risk of cancer. *Lancet* 2: 130– 134.
- Wimmer, U., Wang, Y., Georgiev, O., Schaffner, W. (2005). Two major branches of anti-cadmium defense in the mouse: MTF-1/metallothioneins and glutathione. *Nucleic Acids Res* 33: 5715–5727.
- Wirth, E.K., Conrad, M., Winterer, J., Wozny, C., Carlson, B.A., Roth, S., Schmitz, D., Bornkamm, G.W., Coppola, V., Tessarollo, L., Schomburg, L., Köhrle, J., Hatfield, D.L., Schweizer, U. (2010). Neuronal selenoprotein expression is required for interneuron development and prevents seizures and neurodegeneration. *FASEB J.* 24:844– 52.
- Wolffram, S., Berger, B., Grenacher, B., Scharrer, E. (1989). Transport of selenoamino acids and their sulfur analogues across the intestinal brush border membrane of pigs. *J. Nutr.* 119:706–12.
- Xia, Y., Hill, K.E., Byrne, D.W., Xu, J., Burk, R.F. (2005). Effectiveness of selenium supplements in a low-selenium area of China. *Am J Clin Nutr* 81: 829–834.

- Xu, X.M., Turanov, A.A., Carlson, B.A., Yoo, M.H., Everley, R.A., Nandakumar, R., Sorokina, I., Gygi, S.P., Gladyshev, V.N., Hatfield, D.L. (2010). Targeted insertion of cysteine by decoding UGA codons with mammalian selenocysteine machinery, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 107 21430–21434.
- Xun, P., Liu, K., Morris, J.S., Daviglius, M.L., He, K. (2010). Longitudinal association between toenail selenium levels and measures of subclinical atherosclerosis: The CARDIA trace element study. *Atherosclerosis* 210: 662–667
- Yang, G.Q., Wang, S.Z., Zhou, R.H., Sun, S.Z. (1983). Endemic selenium intoxication of humans in China. *Am J Clin Nutr* 37: 872–881
- Yang, G.Q., Xia, Y.M. (1995). Studies on human dietary requirements and safe range of dietary intakes of selenium in China and their application in the prevention of related endemic diseases. *Biomed Environ Sci*;8: 187–201.
- Yeh, J.Y., Beilstein, M.A., Andrews, J.S., Whanger, P.D. (1995). Tissue distribution and influence of selenium status on levels of selenoprotein W. *FASEB J* 9: 392–396.
- Yu, S.Y., Zhu, Y.J., Li, W.G. (1997). Protective role of selenium against hepatitis B virus and primary liver cancer in Qidong. *Biol Trace Elem Res*;56(1):117-24.
- Yu, Y.P., Yu, G., Tseng, G., Cieply, K., Nelson, J., Defrances, M., Zarnegar, R., Michalopoulos, G., Luo, J.H. (2007). Glutathione peroxidase 3, deleted or methylated in prostate cancer, suppresses prostate cancer growth and metastasis. *Cancer Res*; 67:8043–8050.
- Zachara, B.A., Dobrzynski, W., Trafikowska, U., Szymanski, W. (2001). Blood selenium and glutathione peroxidases in miscarriage. *Br J Obstet Gynaecol* 108: 244–247.
- Zhuo, P., Diamond, A.M. (2009). Molecular mechanisms by which selenoproteins affect cancer risk and progression. *Biochim Biophys Acta* 1790: 1546–1554.

ANEXOS

Tabela 1 – Principais selenoproteínas e respectivas funções e localização (Kasaikina et al., 2012).

Selenoproteínas	Localização	Funções
Selenoproteína de 15 kDA	RE	-regulada por stresse do RE; interage com UDP-glucose: glucosiltransferase de glicoproteína; potencialmente envolvida na dobra da glicoproteína
Iodotironina desiodases tipo 1 (ID1)	Membrana plasmática	-Remove Iodo do anel externo de T4 para produzir T3; cataliza a deiodinação e, assim, a inativação da T3
Iodotironina desiodases tipo 2 (ID2)	RE	-Converte T4 para T3 localmente nos tecidos
Iodotironina desiodases tipo 3 (ID3)	Membrana plasmática	-cataliza a deiodinação de T4 para T3 em tecidos periféricos
GPx1	Citosol	Desintoxicação de GSH dependente de H ₂ O ₂ (enriquecido no fígado, rim, eritrócitos)
GPx2	Citosol	Desintoxicação de GSH-dependente de H ₂ O ₂ (enriquecido no epitélio, especialmente no intestino e no pulmão)
GPx3	Plasma	Desintoxicação de GSH-dependente de H ₂ O ₂ (sintetizada predominantemente pelo rim e segregada para o plasma)
GPx4	Citosol, mitocôndria, núcleo	- Tem isoformas: citosólica, nuclear e mitocondrial; Protege os lípidos da oxidação mediada por H ₂ O ₂
GPx6	Citosol	Desintoxicação de GSH-dependentes de H ₂ O ₂ (enriquecido no epitélio olfatório)
Selenoproteína P	Plasma	Transporte de Se para os tecidos periféricos e função antioxidante

Selenoproteína W	Citosol	- função desconhecida; expressa no músculo esquelético e em outros tecidos
Tioredoxina redutase 1	Citosol	-reduz a forma oxidada da tioredoxina citosólica; tem pelo menos 6 isoformas que diferem nas sequências N-terminais
Tioredoxina redutase 2	Citosol	-tem um domínio glutarredoxina; cataliza uma variedade de reacções, específico para sistemas tioredoxina e glutarredoxina; expresso em espermátides
Tioredoxina redutase 3	Mitocôndria	-reduz a forma oxidada da tioredoxina mitocondrial e glutarredoxina 2
Selenoproteína H	Núcleo	-Protege as células do H ₂ O ₂ , aumenta biogénese mitocondrial
Selenoproteína I	Membrana	-função desconhecida
Selenoproteína K	Membrana RE	- modula o fluxo de Ca ²⁺ que afeta a função imunológica
Selenoproteína M	RE	-protege os neurónios do stress oxidativo
Selenoproteína N	Membrana RE	- expressa no músculo esquelético, coração, pulmão e placenta; controla o estado redox da liberação do cálcio intracelular e, por conseguinte, afecta a homeostase do Ca ²⁺
Selenoproteína O	Mitocôndria	-função desconhecida
Selenoproteína R	Citosol	-reduz os resíduos de metionina sulfóxido em proteínas com metionina
Selenoproteína S	Membrana RE	-regulação após o tratamento com citoquinas pró-inflamatórias e privação de glicose
Selenoproteína T	RE	-regulação redox; papel na adesão celular