

Papel anti-inflamatório de compostos orgânicos de selênio¹

Mariana da Silva Ribeiro²

Raphael Queiroz Ferreira³

RESUMO

O processo inflamatório, a nível biológico, configura-se como um complexo reacional a estímulos nocivos endógenos ou exógenos. Diversos grupos leucocitários estão envolvidos no processo, primordialmente os neutrófilos, os quais possuem, de forma abundante no seu citoplasma, enzimas oxidantes produtoras de radicais livres, que auxiliam na cascata de defesa inflamatória, porém causam efeitos adversos ao nível do organismo, tal como a mieloperoxidase (MPO). Por outro lado, o organismo possui sistemas próprios para neutralizar os danos colaterais ao processo oxidativo inflamatório. Como componente essencial desses sistemas, destaca-se o selênio, constituinte do sítio ativo de enzimas antioxidantes, e alvo promissor para tratamento de patologias inflamatórias e redox, dada sua capacidade em inibir a atividade clorinante da MPO.

Palavras chave: Inflamação; Neutrófilos; Selenocompostos; Mieloperoxidase.

Anti-inflammatory role of organic selenium compounds¹

ABSTRACT

The inflammatory process, at the biological level, is a complex reaction to endogenous or exogenous harmful stimuli. Several leukocyte groups are involved in the process, primarily neutrophils, which have abundant free radical-producing oxidizing enzymes in their cytoplasm, which help in the inflammatory defense cascade, but cause adverse effects on the organism, such as myeloperoxidase (MPO). On the other hand, the organism has its own systems to neutralize collateral damage to the inflammatory oxidative process. As an essential component of these systems, selenium stands out, constituting the active site of antioxidant enzymes, and a promising target for the treatment of inflammatory and redox pathologies, given its ability to inhibit the chlorinating activity of MPO.

Keywords: Inflammation; Neutrophils; Selenocompounds; Myeloperoxidase.

1. Pesquisa financiada pela Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia (UESB), 2. Discente do curso de Medicina na UESB, 3. Doutor em Ciências (Bioquímica). Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia - UESB, Vitória da Conquista - BA, Brasil, 45083-900

INTRODUÇÃO

A inflamação é uma resposta geralmente inespecífica do organismo frente às agressões, incluindo patógenos, queimaduras, radiações, traumas mecânicos, e toxinas. Dentre os grupos celulares envolvidos nessa resposta, os neutrófilos desempenham papel crucial nesse processo e constituem a principal população celular na resposta inflamatória aguda (HARIHARAN, 2020). Os neutrófilos ativados produzem uma série de oxidantes e radicais livres, genericamente denominados de ROS (do inglês, *reactive oxygen species*), através das enzimas NADPH oxidases (NOX) e MPO. Em altas concentrações, essas espécies reativas normalmente são prejudiciais para as células, porque oxidam proteínas, lipídeos e DNA irreversivelmente, o que pode levar ao dano celular. Os ROS mais estudados são o radical superóxido, o radical hidroxila, o peróxido de hidrogênio e o ácido hipocloroso, provavelmente por terem sido as primeiras a serem descritas. A concentração de ROS na célula é mantida em equilíbrio pela ação de sistemas antioxidantes endógenos (enzimáticos e não enzimáticos) e exógenos capazes de atenuar os níveis de radicais livres e oxidantes, de modo a compensar as alterações nas concentrações de ROS produzidas como subproduto metabólico ou oriundos do estresse oxidativo (SINGH, 2019). O desenvolvimento de novos antioxidantes à base de calcogênios têm atraído considerável atenção desde que se descobriu que o selênio desempenha um papel fundamental em enzimas antioxidantes.

MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo é de caráter descritivo, considerando uma revisão narrativa da literatura. As bases de dados utilizadas para a busca de artigos foram a Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) e a Scientific Electronic Library Online (SciELO); foram selecionados apenas artigos originais publicados no período de 2020 a 2022. A pesquisa foi mediada pelos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) “inflamação”, “selênio” e “espécies reativas de oxigênio”.

Como critérios de inclusão foram incluídos artigos originais completos, que abordavam acerca da fisiopatologia do processo inflamatório, espécies reativas de oxigênio e propriedades anti-inflamatórias do selênio. Foram considerados critérios de exclusão artigos que tratavam apenas do caráter químico do selênio e de processos inflamatórios específicos de patologias. O resultado inicial da busca nas bases de dados resultou em 89 artigos. Sendo 61 da MEDLINE e 28 da SciELO. Para fins de análise e compreensão foram aplicados os critérios de inclusão e exclusão supracitados. Por fim, foram selecionados 20 artigos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O sistema imunológico dos vertebrados desenvolveu a via inflamatória como estratégia de sobrevivência para eliminar ou limitar o agente da lesão, facilitar o reparo tecidual e restaurar a função do tecido lesado. O sistema imune inato fornece a primeira linha de defesa imunológica contra a infecção. Quando o sistema imune inato é ativado, elicitase o processo inflamatório agudo. (SINGH, 2019; HARIHARAN, 2020)

O recrutamento de leucócitos da luz do vaso para o tecido circundante é um marcador clássico do processo inflamatório, sendo que os neutrófilos polimorfunucleares são as primeiras células a alcançarem o sítio inflamatório. Quando ativados produzem uma série de oxidantes e radicais livres, genericamente denominados de ROS (do inglês, *reactive oxygen species*), através das enzimas NADPH oxidases (NOX) e MPO (TAYLOR, 2020).

Radicais livres e oxidantes podem gerar a inflamação ou atuar como mediadores da sinalização celular a depender da concentração relativa. Em altas concentrações, eles normalmente são prejudiciais para as células, porque oxidam proteínas, lipídeos e DNA irreversivelmente, o que pode levar a dano celular. Os ROS mais estudados são o radical superóxido, radical hidroxila, o peróxido de hidrogênio e ácido hipocloroso (HOCl) (HARIHARAN, 2020). Em contraponto, dentro da dinâmica celular há um sistema de oxidorredutases que utilizam os peróxidos como aceptores de elétrons, protetores da célula perante ao dano reativo do oxigênio inflamatório. Essas podem ser do tipo hemeperoxidases ou tiolperoxidases. A principal delas, a MPO é uma hemeperoxidase catiônica presente em altas concentrações nos grânulos azurófilos primários de neutrófilos, e em menor grau nos lisossomos primários de monócitos. A MPO basicamente amplifica o potencial oxidativo do peróxido de hidrogênio, ao formar outras moléculas que atuam como oxidantes. Nesse contexto, o aumento sérico da MPO já se mostrou como biomarcadores preditivos para doenças cardiovasculares (AKYUVA, 2021)

Com relação ao possível papel anti-inflamatório do selênio. Sabe-se que, a selenocisteína, derivada da cisteína, é uma das principais formas de selênio biológico. Os sistemas das Trxs e GPxs são uma grande família de enzimas que assumem função crítica na proteção celular contra danos oxidativos (ALKHUDHAYRI,2020). Atualmente e expressivamente, das 8 isoenzimas das GPx humanas, cinco contém selenocisteínas, exibindo expressões tecido-específico e diferentes especificidades a substratos (TAYLOR, 2020)

Todas as isoenzimas GPx têm em comum a tríade catalítica no centro ativo constituída de selenocisteína, glutamina e triptofano, que são essenciais para combater, reacionalmente, o dano celular proveniente da reação inflamatória, principalmente devido seu baixo potencial de redução (+0,8 V) (AKYUVA, 2021).

CONCLUSÕES

A inclusão de compostos de selênio no combate à inflamação tem papel promissor no campo experimental, tendo em vista sua ação contra radicais livres gerados pelo aparato enzimático celular, principalmente o MPO. Entretanto, ainda são pouco explorados, o que eleva a demanda acerca de estudos e ensaios com a espécie química em questão.

AGRADECIMENTOS

O presente trabalho foi realizado com apoio da Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia (UESB).



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALKHUDHAYRI, ABDULSALAM *et al.* Antioxidant and anti-apoptotic effects of selenium nanoparticles against murine eimeriosis. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, Online, v. 92, ed. 1, 2020. DOI <https://doi.org/10.1590/0001-3765202020191107>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/aabc/a/JvgfxfgLMrzG7bhnBjrvXHM/?lang=en#ModalArticles>. Acesso em: 18 out. 2022
2. AKYUVA, Yener; NAZIROĞLU, Mustafa; YILDIZHAN, Kenan. Selenium prevents interferon-gamma induced activation of TRPM2 channel and inhibits inflammation, mitochondrial oxidative stress, and apoptosis in microglia. **Metabolic brain disease**, Online, v. 36, ed. 2, p. 285-298, 12 out. 2021. DOI 10.1007/s11011-020-00624-0.
3. HARIHARAN, Sneha; DHARMARAJ, Selvakumar. Selenium and selenoproteins: it's role in regulation of inflammation. **Inflammopharmacology**, Online, v. 28, ed. 3, p. 667-695, 2020. DOI 10.1007/s10787-020-00690-x. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7222958/>. Acesso em: 19 out. 2022.

4. SINGH, Nitin et al. Inflammation and cancer. *Annals of African medicine*, [s. l.], v. 18, ed. 3, julho 2019. DOI 10.4103/aam.aam_56_18. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6704802/>. Acesso em: 15 out. 2022.

5. TAYLOR, Ethan Will; RADDING, Wilson. Understanding Selenium and Glutathione as Antiviral Factors in COVID-19: Does the Viral Mpro Protease Target Host Selenoproteins and Glutathione Synthesis?. **Frontiers in nutrition**, [s. l.], v. 7, ed. 143, 2 set. 2020. DOI 10.3389/fnut.2020.00143. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7492384/>. Acesso em: 16 out. 2022.