

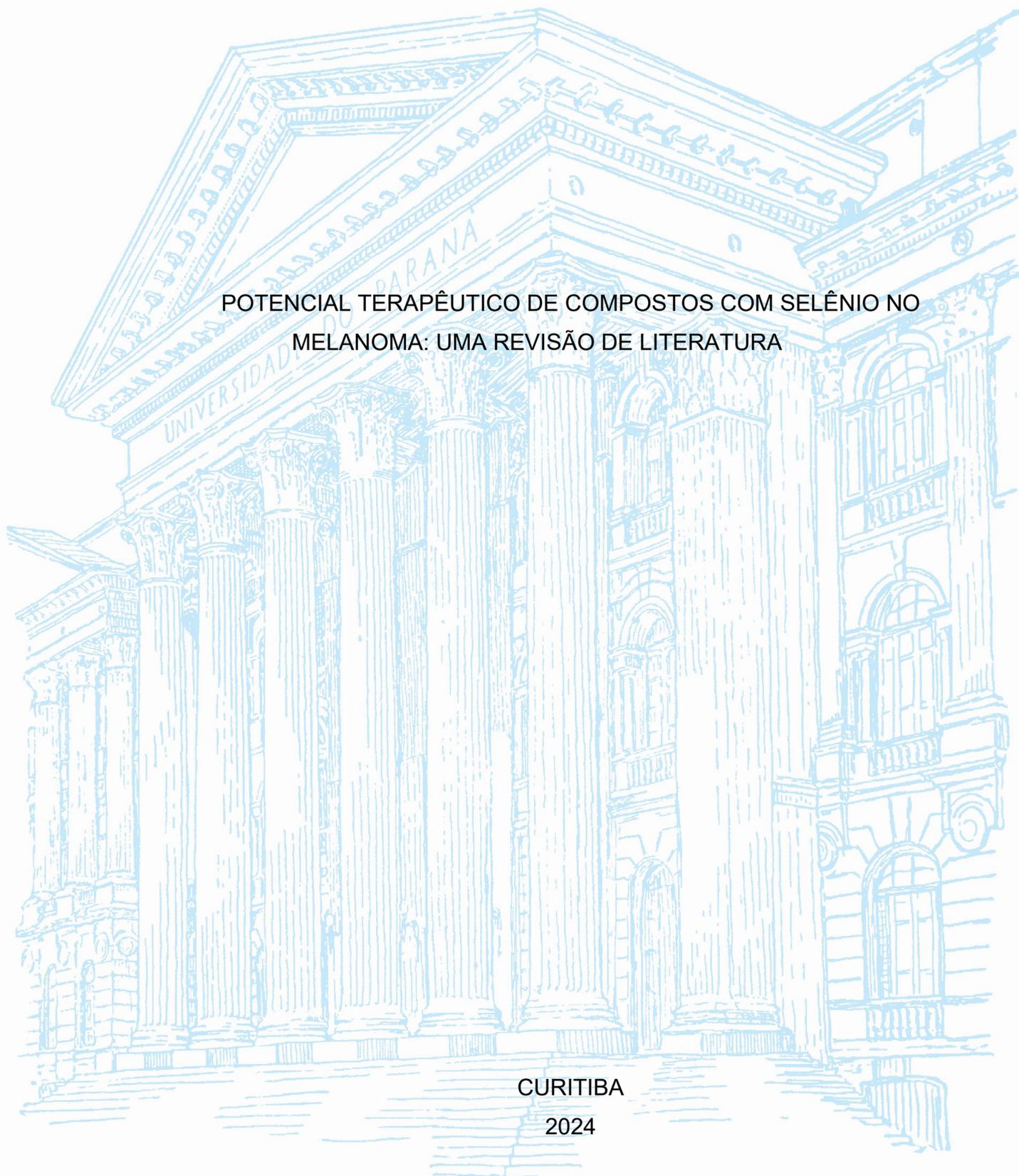
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

BRUNA RENATA CAITANO VISNHESKI

POTENCIAL TERAPÊUTICO DE COMPOSTOS COM SELÊNIO NO
MELANOMA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

CURITIBA

2024



BRUNA RENATA CAITANO VISNHESKI

POTENCIAL TERAPÊUTICO DE COMPOSTOS COM SELÊNIO NO
MELANOMA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Coordenação do Curso de Biomedicina, Setor de
Ciências Biológicas, Universidade Federal do
Paraná, como requisito parcial à obtenção do título
de Bacharel em Biomedicina.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Fernanda Fogagnoli Simas

CURITIBA

2024

Dedico este trabalho aos meus pais que são a minha grande sorte e por quem nutro, diariamente, profunda admiração.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Deus pela força e motivação.

Agradeço aos meus pais, Marcia e Joelcio, por sempre me proporcionarem um ambiente de amor, aprendizado, compreensão e independência.

Agradeço à Carolina por me acompanhar tão de perto, me acolher e impulsionar dia após dia.

Agradeço às minhas avós, Tereza (*in memoriam*) e Diva, pelas orações e por acreditarem em mim.

Agradeço às grandes amigas Gabrielle, Barbara Albuquerque, Raquel, Barbara Klotz, Laura e Maria Eduarda por alicerçarem e adicionarem mais vida ao meu caminhar.

Agradeço à minha orientadora, Fernanda, pela confiança, pelos anos de colaboração, e pela orientação cuidadosa e perspicaz.

Agradeço à Universidade Federal do Paraná por todo conhecimento e contribuição à minha jornada.

Agradeço àquelas e àqueles que trabalham constantemente para manter a universidade de portas abertas.

Já que é preciso aceitar a vida, que seja então corajosamente.

- Lygia Fagundes Telles

RESUMO

O melanoma é o mais severo tipo de câncer de pele dado o seu alto potencial metastático. Os protocolos clínicos baseados em quimioterápicos apresentam eficácia limitada, levando a respostas terapêuticas frequentemente insatisfatórias. A imunoterapia, recentemente incorporada ao Sistema Único de Saúde, tem se destacado como uma alternativa promissora para o tratamento do melanoma. Contudo, sua aplicação permanece restrita, em grande parte, a pacientes em estágios mais avançados da doença. Dessa forma, fica evidente a necessidade de buscar novas opções terapêuticas que sejam eficazes e capazes de melhorar o prognóstico relacionado ao melanoma. Estudos recentes apontam que compostos contendo o átomo de selênio na sua composição podem ter ação antitumoral por meio de diversos mecanismos. Esta revisão integrativa da literatura consultou as bases de dados PubMed, SCOPUS, Web of Science e SciELO para realizar a seleção de publicações que utilizam compostos selenilados em modelos de melanoma. O presente trabalho apresentou uma breve visão sobre os principais derivados de selênio utilizados, mecanismos de ação e o potencial desses compostos como terapia para o melanoma. Os resultados encontrados indicam que os compostos contendo selênio podem atuar por meio de diferentes mecanismos de ação, como apoptose, geração de espécies reativas de oxigênio e modulação de parâmetros de malignidade, sendo assim considerados promissores agentes antimelanoma.

Palavras-chave: Melanoma; Selênio-Compostos; Atividade Antitumoral.

ABSTRACT

Melanoma is the most severe type of skin cancer due to its high metastatic potential. Clinical protocols based on chemotherapeutic agents exhibit limited efficacy, often leading to unsatisfactory therapeutic responses. Immunotherapy, recently incorporated into the Brazilian Unified Health System (SUS), has stood out as a promising alternative for melanoma treatment. However, its application remains largely restricted to patients in more advanced stages of the disease. Recent studies indicate that compounds containing selenium atoms may have antitumor effects through various mechanisms. This integrative literature review consulted PubMed, SCOPUS, Web of Science, and SciELO databases to select publications focusing on selenium-based compounds in melanoma models. This study provided a brief overview of the main selenium derivatives, their mechanisms of action, and their potential as melanoma therapy. The findings suggest that selenium-containing compounds can act through diverse mechanisms, such as apoptosis, the generation of reactive oxygen species (ROS), and modulation of malignancy parameters, making them promising antitumor agents for melanoma treatment.

Keywords: Melanoma; Selenocompounds; Antitumor Activity.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – COMPOSTOS SELÊNIO-BARBITÚRICOS.....	17
FIGURA 2 – COMPOSTO DIGLICOSILADO CARACTERIZADO POR UMA LIGAÇÃO SELENOGLICOSÍDICA E PELA PRESENÇA DE UM GRUPO BENZIL	17
FIGURA 3 - ESTRUTURA QUÍMICA DA QUINOXALINA-2,3-DIYLBIS (METILENO) DICARBAMIMIDOSSELENOATO DIIDROBROMETO.....	18
FIGURA 4 - ESTRUTURA QUÍMICA, E SEUS RESPECTIVOS LIGANTES, DOS COMPOSTOS DERIVADOS DE SELÊNIO-ÚREIA.....	18
FIGURA 5 - ESTRUTURA QUÍMICA DO ÁCIDO A-HIDRÓXICO (À ESQUERDA) E DO ÉSTER A-HIDRÓXICO (À DIREITA).....	22

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – AÇÃO ANTIMELANOMA DE COMPOSTOS CONTENDO SELÊNIO.	18
--	----

LISTA DE ABREVIATURAS OU SIGLAS

DNA	- Ácido desoxirribonucleico
DSeA	- Ácido 3,3'-diselenodipropiônico
EROS	- Espécies reativas de oxigênio
FDA	- <i>Food and Drug Administration</i>
FAR	- Receptor de Ácido Fólico
GPx	- Glutathione Peroxidase
GSH	- Glutathione
IARC	- <i>International Agency for Research on Cancer</i> - Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer)
INCA	- Instituto Nacional do Câncer
MAPK	- <i>Mitogen-Activated Protein Kinase</i>
NCs	- Nanocompósitos
SeNPs	- Nanopartículas de Selênio
TPZ	- Tirapamazina
TRAIL	- TNF-Related Apoptosis-Inducing Ligand - Ligante Indutor de Apoptose
Relacionado ao TNF	
TrxR	- Tiorredoxina Redutase

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
1.2 OBJETIVOS	14
1.2.1 Objetivo geral	14
1.2.2 Objetivos específicos.....	14
2 METODOLOGIA	15
3 REVISÃO DE LITERATURA	16
3.1 SELÊNIO: PROPRIEDADES QUÍMICAS E BIOLÓGICAS.....	16
3.2 ATIVIDADE ANTITUMORAL.....	19
3.2.1 Inibição da Proliferação Celular.....	20
3.2.2 Regulação da Expressão de Proteínas Apoptóticas.....	22
3.2.2 Modulação do Estado Redox.....	23
3.3 SELÊNIO-COMPOSTOS COMO PROMISSORES AGENTES TERAPÊUTICOS	24
4 CONSIDERAÇÕES FINAIS	26
REFERÊNCIAS	27

1 INTRODUÇÃO

O melanoma origina-se a partir da transformação maligna dos melanócitos, células responsáveis pela produção de melanina, e seu desenvolvimento está fortemente associado à exposição à radiação ultravioleta. Cerca de 95% dos melanomas são tumores cutâneos que surgem nas superfícies da pele expostas ao sol. No entanto, o melanoma também pode ocorrer na palma das mãos, plantas dos pés e mucosas (WILD; WEIDERPASS; STEWART, 2020). Ainda que seja responsável por apenas 4% dos tumores malignos de pele, o melanoma, quando em estágios metastáticos, é responsável por 80% das mortes causadas por câncer de pele (JIANG et al., 2014).

De acordo com dados recentes, o melanoma tem apresentado alta incidência em todo o mundo, especialmente entre a população caucasiana. Segundo a Agência Internacional para a Pesquisa em Câncer (IARC) em 2020 foram registrados aproximadamente 325.000 novos casos de melanoma, e cerca de 57.000 mortes relacionadas globalmente, com alta concentração de casos na Nova Zelândia, Austrália e algumas partes da Europa. Projeções da mesma agência indicam alta de 50% dos casos até 2040, influenciada por fatores como exposição à radiação UV e envelhecimento populacional nas áreas que já têm elevada incidência conhecida (IARC, 2022).

No Brasil, o melanoma tem maior incidência nas regiões Sul e Sudeste dada a maior concentração de indivíduos com fototipos de pele clara, que são mais suscetíveis a esse tipo de câncer. Segundo o relatório INCA do ano 2023, para o triênio 2023-2025 são estimados 8.980 novos casos de melanoma, sendo 4.640 em homens e 4.340 em mulheres. Ainda que seja considerado um câncer de pele menos comum que os carcinomas não melanoma, o melanoma tem alta relevância clínica devido à sua agressividade e capacidade de metástase.

Aprovada em 1974 pela FDA, a dacarbazina é o principal agente quimioterápico utilizado para o melanoma metastático. Apesar de ser a primeira linha terapêutica, e o medicamento de escolha pelo Sistema Único de Saúde, a dacarbazina apresenta baixa taxa de responsividade ao tratamento e muitos efeitos

adversos, como náusea, vômito e diarreia todos decorrentes da sua alta citotoxicidade (SANTOS, 2017).

Os tratamentos mais avançados para o melanoma são aqueles direcionados a mutações específicas na célula, como a mutação BRAF, comum em aproximadamente 40-50% dos melanomas (GONZALEZ et al., 2013). Em células normais a via BRAF está envolvida na cascata de sinalização intracelular MAPK/ERK que quando ativada por ligantes externos leva a proliferação celular. Para melanomas que apresentam mutação BRAF V600E ou BRAF V600K essa via está continuamente ativa, independente de ligantes externos, o que desencadeia a proliferação exacerbada de células (GRAY-SCHOPFER; WELLBROCK; MARAIS, 2007). Tratamentos inibidores de BRAF, como o Dabrafenibe e o Vemurafenibe, se ligam ao sítio ativo da proteína BRAF mutada bloqueando sua função e dessa forma reduzindo a proliferação celular e induzindo a regressão tumoral. Evidências demonstram que os inibidores BRAF tem uma melhora significativa na taxa de resposta, embora a resistência ao tratamento, ocasionada por mutações adicionais à via MAPK ou outras vias de sinalização, possa surgir ao longo do tempo limitando a eficácia dessas terapias a longo prazo (CHAPMAN et al., 2011; FLAHERTY et al., 2012).

Outra modalidade de tratamento para o melanoma é a imunoterapia, que inclui o uso de inibidores de checkpoint imunológico e a terapia com citocinas. A interleucina-2 (IL-2) foi uma das primeiras terapias aprovadas para melanoma metastático; no entanto, é altamente citotóxica e associada a significativos efeitos adversos. Entre os inibidores de checkpoint imunológico, o ipilimumabe foi um dos primeiros agentes utilizados no melanoma, atuando no bloqueio da proteína CTLA-4, que inibe a ativação das células T, resultando em um aumento da resposta imunológica contra o tumor. Agentes bloqueadores da proteína PD-1, como pembrolizumabe e nivolumabe, também são empregados para intensificar a resposta do sistema imune contra o tumor. Ambas as classes de inibidores de checkpoint apresentam efeitos colaterais, como colite, dermatite e outras inflamações resultantes da intensa ativação imunológica. Além do alto custo, a terapia-alvo pode não ser eficaz para alguns pacientes devido à resistência, que pode surgir tanto pela aquisição de novas mutações quanto por processos de plasticidade celular em resposta ao tratamento (KOZAR et al., 2019). Mesmo com as

terapias existentes há um elevado risco de recorrência do tumor em estágios avançados, mesmo após longos períodos de tratamentos imunoterápicos adjuvantes e terapias direcionadas (BOULVA et al., 2021). Sendo assim, o melanoma em estágio metastático segue sendo um desafio terapêutico uma vez que as taxas de resposta aos tratamentos disponíveis ainda são baixas (MISHRA et al., 2018). Nesse cenário a busca por novas classes de agentes antitumorais que apresentem seletividade e baixa citotoxicidade se mostra cada vez mais necessário.

O selênio é um oligoelemento essencial amplamente empregado em suplementos alimentares devido às suas propriedades antioxidantes. Evidências científicas crescentes indicam que o selênio apresenta atividade antitumoral, atuando predominantemente na regulação do ciclo celular, indução da apoptose e na inibição da migração e invasão celular (ZENG et al., 2008). A atividade pró-apoptótica de compostos contendo selênio tem sido comprovada em diferentes linhagens celulares, incluindo câncer de próstata (FACOMPRES et al., 2010), câncer de mama (KRISHNEGOWDA et al., 2011), fibrossarcoma (ZENG et al., 2009) e câncer de cólon (FANG et al., 2010). Além disso, outros compostos selenilados encontram-se em fase de ensaios clínicos, como o Ebselen, avaliado para o tratamento da doença de Ménière, Diabetes Mellitus tipo 1 e 2, e o Ethaselen, investigado para o tratamento de câncer de pulmão de células não pequenas.

Um estudo publicado em 2024 por Durigon e colaboradores revelou a atividade citotóxica seletiva de compostos contendo selênio em células de melanoma murino (B16-F10) (DURIGON et al., 2024). Esses achados, aliado a baixa quantidade de investigações para esse modelo biológico, impulsionaram a busca por estudos na literatura que explorassem a relação entre compostos selenilados e atividade antimelanoma, fornecendo uma base sólida para a continuidade e aprofundamento dessa linha de pesquisa.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo geral

Realizar uma revisão bibliográfica com vistas a estudar e entender se compostos contendo selênio têm potencial para serem aplicados como antitumorais no melanoma e seus possíveis mecanismos de ação nesse contexto.

1.1.2 Objetivos específicos

- Revisar a literatura científica com vistas a conhecer e se atualizar do estado da arte no que tange o uso de compostos de selênio em terapias antimelanoma;
- Revisar de forma abrangente os efeitos biológicos de compostos selenilados no tratamento e progressão do câncer de pele do tipo melanoma, destacando seus mecanismos de ação;
- Analisar estudos recentes sobre a utilização de compostos selenilados como monoterapia ou terapia combinada em melanoma.

2 METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão de literatura a partir do levantamento de estudos publicados no período de 2014 a 2024 nas bases de dados PubMed, SCOPUS, Web of Science e Scielo. Para a realização da revisão, a estratégia de busca foi baseada em combinações de palavras-chave que representassem o tema, sendo elas: (*organoselenium compounds AND melanoma OR organoselenides AND melanoma OR selenium containing AND melanoma*), identificadas em qualquer parte do trabalho.

O levantamento de estudos por meio da estratégia de busca, em um primeiro momento forneceu 72 artigos, que foram então avaliados com base na análise dos títulos e resumos. Justifica-se o mecanismo de busca utilizado uma vez que o objetivo do projeto era conhecer e estudar os diferentes trabalhos que avaliassem os efeitos de compostos contendo selênio em diferentes linhagens celulares de melanoma, incluindo estudos pré-clínicos. Foram excluídas publicações do tipo editoriais e relatos de caso e aquelas que não realizavam ensaios diretos com melanoma. Após a triagem inicial, 51 artigos foram selecionados. Desses, os duplicados foram removidos com o auxílio de um gerenciador de referências, resultando na seleção final de 24 artigos.

Essas publicações foram então revisadas, e as informações coletadas foram posteriormente, analisadas, registradas e comparadas, levando em consideração o tipo de composto utilizado no estudo, o mecanismo de ação dos compostos nos processos celulares e tumorais e a possível utilização destes como agentes terapêuticos no tratamento do melanoma.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 SELÊNIO: PROPRIEDADES QUÍMICAS E BIOLÓGICAS

Descoberto em 1817 pelo químico sueco Jons Jacob Berzelius, o selênio ocorre na natureza e nos organismos nas formas orgânicas e inorgânicas. Suas formas inorgânicas incluem selenetos, selenatos e selenitos, enquanto as orgânicas abrangem selenoaminoácidos, selenopeptídeos e selenoproteínas (PONS *et al.*, 2020; GARBO *et al.*, 2022).

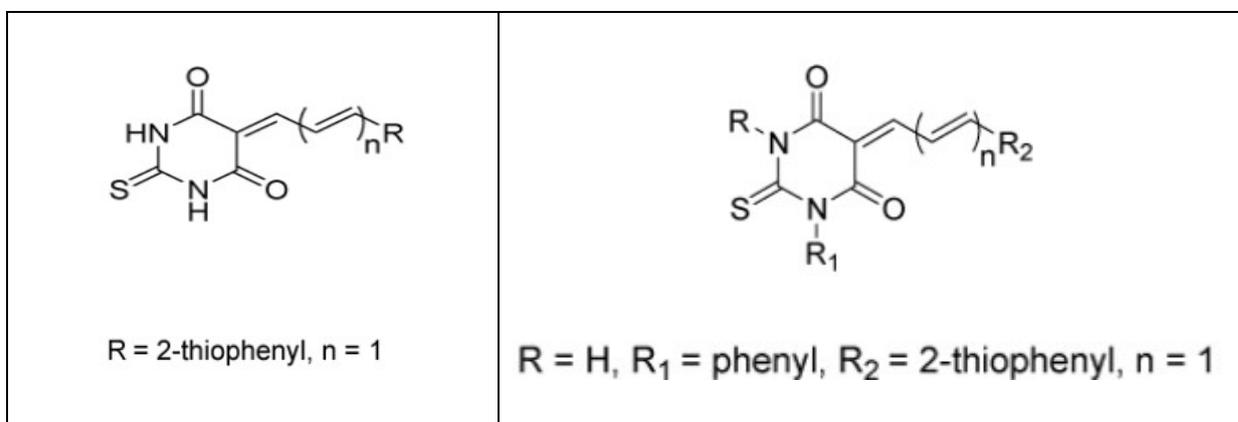
O selênio é um micronutriente indispensável para o bom funcionamento do organismo uma vez que compõe dois aminoácidos fundamentais, como a selenocisteína e a selenometionina. Esses por sua vez, estão diretamente envolvidos na formação de enzimas cruciais como as glutatona peroxidases (GPxs), tioredoxina redutases, iodotironina deiodinases e várias selenoproteínas, incluindo a selenoproteína O, selenoproteína P e selenoproteína R. Essas selenoproteínas atuam em diversas vias metabólicas, com a maioria delas participando de reações de oxido-redução (PONS *et al.*, 2020; GARBO *et al.*, 2022). Ainda que seja um elemento essencial, o selênio possui uma janela terapêutica estreita, sendo benéfico em doses adequadas, mas prejudicial quando ingerido em excesso. Tanto a deficiência quanto a toxicidade podem levar a problemas de saúde, como aumento da mortalidade, diabetes tipo 2 e câncer de próstata (NOGUEIRA *et al.*, 2011; GARBO *et al.*, 2022).

Recentemente, compostos selenilados têm sido amplamente estudados por sua atividade antitumoral, com destaque para a incorporação de selênio em estruturas químicas, sejam elas sintéticas ou naturais, que demonstram potencial farmacológico significativo. O selênio, enquanto átomo isolado, não possui ação biológica direta no contexto tumoral. No entanto quando integrado a compostos

químicos, como selenitos e organosselenetos, ele passa a ter maior biodisponibilidade, estabilidade química e capacidade de interagir com alvos biológicos (RATAAN *et al.*, 2022).

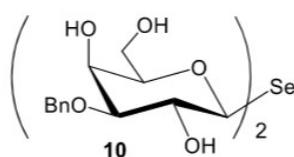
Ramisetti e colaboradores obtiveram resultados promissores ao sintetizar e testar compostos selênio-barbitúricos (Figura 1), derivados de ácido barbitúrico onde os átomos de oxigênio foram substituídos por átomos de selênio. Esses compostos apresentaram eficácia na redução da viabilidade das linhagens celulares de melanoma humano (CHL-1 e UACC903) (RAMISETTI *et al.*, 2018). Em outra publicação, os pesquisadores sintetizaram e caracterizaram um composto diglicosilado (Figura 2) que possui uma ligação selenoglicosídica, ressaltando que a escolha do selênio como átomo de ligação é devido a sua já especulada ação química antitumoral. Como resultado esse composto apresentou ação antiproliferativa seletiva às células de melanoma, sem apresentar citotoxicidade às células normais (GAETANO *et al.*, 2022).

FIGURA 1: Compostos selênio-barbitúricos.



FONTE: modificado de Ramisetti *et al.*, 2018.

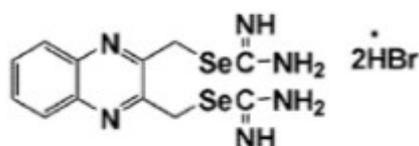
FIGURA 2: Composto diglicosilado, caracterizado por uma ligação selenoglicosídica e pela presença de um grupo benzil.



FONTE: modificado de Gaetano *et al.*, 2022.

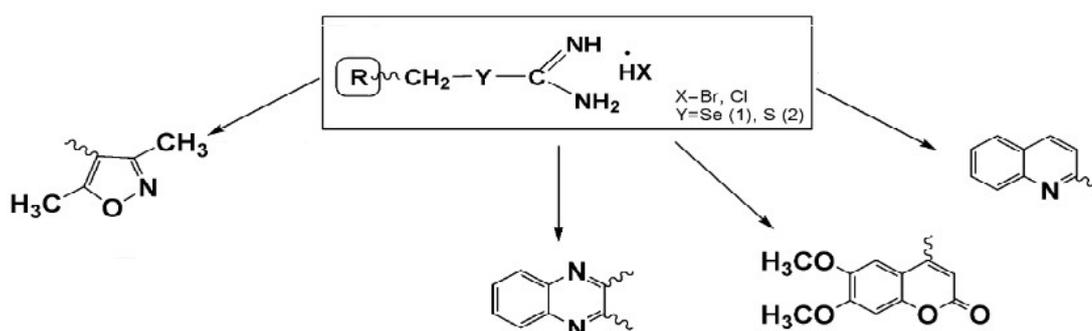
Outras publicações ressaltam o sucesso da adição do selênio à estruturas sintéticas e sua relação com a atividade biológica observada em células de melanoma, como a quinoxalina-2,3-diylbis (metileno) dicarbamimidosselenoato diidrobrometo (Figura 3) reduzindo a viabilidade celular de quatro linhagens de melanoma humano (WM2664, A-375M, CHL-1, 1205-Lu e UACC903) (ALCOLEA *et al.*, 2019), derivados de selênio-ureia (Figura 4) apresentando-se mais eficazes que seus correspondentes análogos contendo enxofre frente a redução da viabilidade celular da linhagem celular de melanoma humano (ALCOLEA *et al.*, 2016), e derivados de selenotetrazol de purina inibindo a síntese de DNA em células de melanoma murino (B16-F10) (DILEK *et al.*, 2020). Essa conjugação do selênio com outras moléculas é apontada por alguns autores como uma maneira de reduzir a toxicidade do selênio ao passo que se beneficia das suas propriedades antitumorais (LIU *et al.*, 2018).

FIGURA 3: Estrutura química da quinoxalina-2,3-diylbis (metileno) dicarbamimidosselenoato diidrobrometo.



Fonte: modificado de Alcolea *et al.*, 2019.

FIGURA 4: Estrutura química, e seus respectivos ligantes, dos compostos derivados de selênio-úrea



Fonte: modificado de Alcolea *et al.*, 2016.

Para além de constituinte de estruturas químicas diversas, o selênio também aparece associado a outros sistemas como nanopartículas. Em 2020, Geoffrion e colaboradores demonstraram que o tratamento de células de melanoma humano por 72h a uma concentração de 1ppm com nanopartículas de selênio reduzia a viabilidade das células tumorais, ao passo que não exercia nenhuma influência em fibroblastos humanos não tumorais e aumentava a produção de Espécies Reativas de Oxigênio (EROS) de forma concentração-dependente (GEOFFRION *et al.*, 2020). Outra publicação destaca a utilização de nanocompósitos de ouro e selênio como sensibilizador de células de melanoma humano à radioterapia. A aplicação combinada dos nanocompósitos (NCs) com raios X levou à produção de EROS e apoptose. Estudos de radioterapia *in vivo* revelaram que a combinação dos nanocompósitos com raios X inibiu o crescimento tumoral (CHANG *et al.*, 2017).

3.2 ATIVIDADE ANTITUMORAL

No que se refere a ação antitumoral, estudos preliminares apontam que o selênio age principalmente por meio da indução de apoptose. Além disso, outros mecanismos têm sido descritos, incluindo parada do ciclo celular, autofagia, necrose, necroptose e anoikis. Compostos contendo selênio também podem inibir a angiogênese, estimular a resposta imunológica, modular a expressão gênica e interferir em vias de sinalização celular, reparo ou dano ao DNA, e metástase. Ademais, esses compostos podem atuar como quimiossensibilizadores, amplificando os efeitos de fármacos antitumorais (PONS *et al.*, 2020; GARBO *et al.*, 2022).

Dentre os artigos revisados (tabela 1) destacam-se a ação dos compostos contendo selênio na redução da proliferação celular das linhagens de melanoma, indução do apoptose, geração de espécies reativas de oxigênio, modulação do sistema imune e até interferência em parâmetros de malignidade tumoral como invasão e metástase.

TABELA 1 – AÇÃO ANTIMELANOMA DE COMPOSTOS CONTENDO SELÊNIO

Compostos Testados	Redução da Proliferação Celular	Indução da Apoptose	Geração de Espécies Reativas de Oxigênio	Modulação do Sistema Imune	Invasão/ Metástase	Referência
--------------------	---------------------------------	---------------------	--	----------------------------	--------------------	------------

Compostos Testados	Redução da Proliferação Celular	Indução da Apoptose	Geração de Espécies Reativas de Oxigênio	Modulação do Sistema Imune	Invasão/ Metástase	Referência
Derivado de Selenodiazol	X	X	X			Xie <i>et al.</i> , 2014
Derivado de selenocisteína	X	X				Cao <i>et al.</i> , 2014
Selenodiazol	X	X	X			Liang <i>et al.</i> , 2014
Selenito	X	X	X			Hinrichsen <i>et al.</i> , 2016
Derivado de Selênio-ureia	X	X				Alcolea <i>et al.</i> , 2016
Triazóis selenilados	X	X	X			Cruz <i>et al.</i> , 2016
Ácido metilselenínico				X		Lennicke <i>et al.</i> , 2017
Nanocompósitos de Selênio	X	X				Chang <i>et al.</i> , 2017
Selênio-lentinano	X				X	Liu <i>et al.</i> , 2018
Selênio-barbitúricos	X	X				Ramisetti <i>et al.</i> , 2018
Nanócapsulas de Selênio	X	X				Ferreira <i>et al.</i> , 2019
Selenofenocumarinas	X				X	Arsenyan <i>et al.</i> , 2019
Derivado de Isoselênio-ureia	X	X				Alcolea <i>et al.</i> , 2019
Sais de Selênio	X					Kamal <i>et al.</i> , 2019
Isoselenocianatos	X	X	X			Friebe <i>et al.</i> , 2019
Nanopartículas de Selênio	X	X	X			Bidkar <i>et al.</i> , 2019
Selenotetrazol	X					Dilek <i>et al.</i> , 2020
Organoselênio	X	X	X			Chen <i>et al.</i> , 2020
Nanopartículas de Selênio	X	X	X			Geoffrion <i>et al.</i> , 2020
Selenoglicosídeos	X				X	Gaetano <i>et al.</i> , 2022
Disseleneto		X	X			Ding <i>et al.</i> , 2023

Compostos Testados	Redução da Proliferação Celular	Indução da Apoptose	Geração de Espécies Reativas de Oxigênio	Modulação do Sistema Imune	Invasão/ Metástase	Referência
Cianonidrinás seleniladas	X					Durigon <i>et al.</i> , 2024
Organoselenetos	X	X				Shaaban <i>et al.</i> , 2024

FONTE: A autora (2024).

3.2.1 Inibição da Proliferação Celular

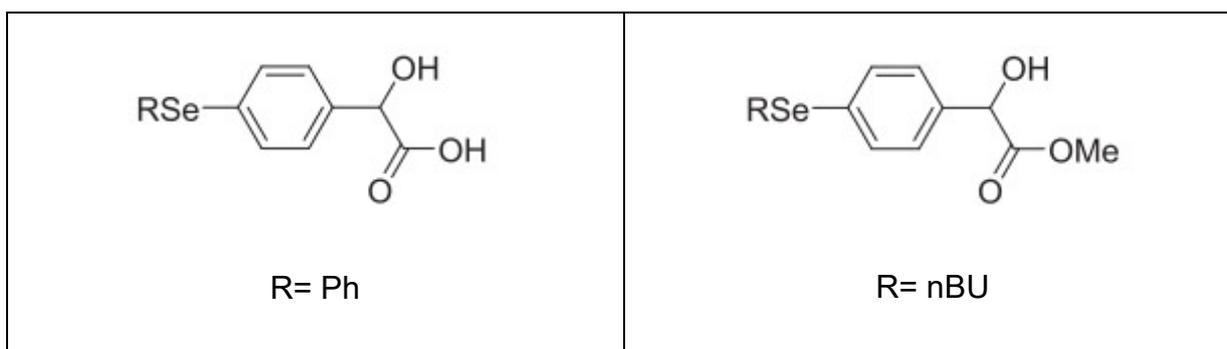
Em melanomas, mutações na proteína B-Raf, presentes em cerca de 40% dos casos, levam à ativação persistente da via MAPK, promovendo proliferação celular exacerbada. (HANAHAN *et al.*, 2011). Um estudo publicado em 2019 por Bidkar e colaboradores objetivou empregar uma terapia combinada entre nanopartículas de selênio conjugadas com ácido fólico e um inibidor específico da via MAPK, o PD98, a fim de bloquear a sinalização e, dessa forma, promover uma resposta antiproliferativa mais eficaz e seletiva para células tumorais. Para tal foi utilizada uma linhagem celular de melanoma humano mutada em B-Raf (A-375). A combinação do PD98 com as nanopartículas de selênio e ácido fólico resultou em uma redução da proliferação quando comparada ao grupo controle não tratado com os compostos. Além disso, por utilizar o receptor de ácido fólico (FAR) como guia, a terapia combinada foi seletiva às células tumorais, uma vez que muitas células tumorais superexpressam o receptor FAR (BIDKAR *et al.*, 2019).

Em uma das publicações Sais de selênio reduziram a proliferação de células de melanoma murino (B16F10) (KAMAL *et al.*, 2019) e nanopartículas de selênio (SeNPs) reduziram a proliferação de células de melanoma humanas (concentrações até 1 ppm) sem afetar a proliferação nem a viabilidade de fibroblastos humanos não tumorais, sugerindo a seletividade destas estruturas (GEOFFRION *et al.*, 2020).

A seletividade dos tratamentos é um ponto extremamente importante no contexto tumoral uma vez que reduz os efeitos colaterais por não afetar células saudáveis do organismo. Essa característica é relatada em alguns dos estudos avaliados, como o publicado por Durigon e colaboradores que testou a capacidade antitumoral de cianonidrinás contendo selênio (Figura 5) em células de melanoma murino B16-F10. Entre os compostos sintetizados, o éster α -hidroxico e o ácido α -hidroxico mostraram atividade citotóxica na linhagem celular de melanoma B16-F10,

enquanto não apresentaram efeitos significativos na linhagem celular de fibroblasto murino não tumoral (BALB/3T3) nas mesmas concentrações indicando potencial antitumoral seletivo (DURIGON *et al.*, 2024).

FIGURA 5: Estrutura química do ácido α -hidróxico (à esquerda) e do éster α -hidróxico (À direita).



Fonte: modificado de Durigon *et al.*, 2024).

3.2.2 Regulação da Expressão de Proteínas Apoptóticas

A apoptose é um processo de morte celular programada que garante a homeostase dos organismos multicelulares. Ela é regulada fundamentalmente por duas famílias de proteínas: BCL-2 e as caspases. A classe das proteínas BCL-2 inclui proteínas que podem promover ou inibir a apoptose, ao passo que as caspases executam o processo de morte celular. Esse processo é desencadeado quando há dano celular, como dano ao DNA, e permite a eliminação de células danificadas ou senescentes. Esse mecanismo encontra-se desregulado em células tumorais permitindo que essas se dividam de maneira descontrolada e evitem a morte celular. Outra proteína que se encontra modificada no cenário tumoral é a p53, que em processos metabólitos saudáveis promove parada no ciclo celular e apoptose, tida assim como um supressor tumoral (HANAHAN *et al.*, 2011; SHAABAN *et al.*, 2024).

Estudos apontam que compostos contendo selênio promovem a expressão de proteínas pró-apoptóticas como a BH3, Bax, Bid e Bad, ao passo que suprime as proteínas anti-apoptóticas Bcl-2 e Bcl-xl. Análises demonstraram que compostos contendo selênio (Figura 7) podem regular positivamente proteínas pró-apoptóticas

como a p53 e as caspases 3,6,8 e 9, e negativamente proteínas anti-apoptóticas como a BCL-2 na linhagem celular de melanoma humano A-375 (SHAABAN *et al.*, 2024). Outro estudo com a mesma linhagem celular indica que o pré-tratamento com um derivado de selênio associado à aplicação de raio-x induziu a danos no DNA com consequente ativação da p53 e apoptose (XIE *et al.*, 2014).

3.2.3 Modulação do Estado Redox

Em células tumorais, altos níveis de espécies reativas de oxigênio contribuem para a progressão do tumor, esses níveis de EROS são equilibrados pela intrincada ação de enzimas antioxidantes, o que está fortemente associado à resistência às terapias anti-neoplásicas. Porém esse equilíbrio redox é frágil e sua desregulação pode ser uma abordagem terapêutica, que quando associada a outros produtos farmacêuticos, pode aumentar a citotoxicidade contra células tumorais (PONS *et al.*, 2020)

Quando incorporados às células os selênio-compostos podem aumentar a produção de espécies reativas de oxigênio, levando a danos oxidativos o que pode desencadear a ativação de vias de sinalização que resultam em apoptose. Esse aumento de espécies reativas de oxigênio é o mecanismo pelo qual alguns antineoplásicos se utilizam para exercer sua função (GARBO *et al.*, 2022).

Um dos estudos analisados relata que o tratamento com ácido metilselenínico levou ao aumento na expressão de MHC de classe I em células de melanoma murino (B16-F10) de maneira concentração-dependente. Esse aumento na expressão foi atribuído a uma regulação positiva na transcrição de componente da maquinaria do processamento de antígenos e da sinalização de interferon α . Análises comparativas entre células tratadas com o composto e células não tratadas mostraram uma correlação entre o sistema de resposta antioxidante e o processamento de antígenos do MHC de classe I, o que sugere que a capacidade do ácido metilselenínico em alterar o estado redox das células pode influenciar positivamente a expressão dessas moléculas, e dessa forma melhorar a resposta imunológica ao tumor (LENNICKE *et al.*, 2017).

As espécies reativas de oxigênio também são geradas durante a radioterapia, o que provoca um desequilíbrio no estado redox celular. Em resposta, os sistemas antioxidantes são ativados para minimizar os danos causados pelas EROS. No entanto, essa ativação pode contribuir para o desenvolvimento de resistência das células tumorais, reduzindo sua sensibilidade à radioterapia.

Em 2014 Liang e colaboradores publicaram os resultados de experimentos onde o tratamento de células de melanoma humano (A-375), resistentes à radioterapia, tratadas com um derivado sintético de senelodiazol inibiu o sistema redox Tiorredoxina redutase (TrxR). Análises de *Western Blot* demonstraram que quando expostas à radiação, as células de melanoma apresentaram um aumento na atividade da TrxR com consequente proteção das células contra os danos oxidativos. No entanto, quando tratadas com o derivado de senelodiazol observou-se uma diminuição na atividade da TrxR com consequente acúmulo de EROS, desregulação do equilíbrio redox e ativação da apoptose (LIANG *et al.*, 2014). Outro estudo com a mesma linhagem celular de melanoma demonstrou que o tratamento das células com nanopartículas de selênio conjugadas com ácido fólico e PD98 levou a um aumento significativo na produção de espécies reativas de oxigênio com consequente dano à membrana mitocondrial, evidenciado por ensaios combinados a citometria de fluxo. Esse estresse oxidativo parece ser ocasionado pela presença de selênio na composição do conjugado (BIDKAR *et al.*, 2019).

3.3 SELÊNIO-COMPOSTOS COMO PROMISSORES AGENTES TERAPÊUTICOS

Moléculas contendo selênio podem exercer atividade antitumoral de forma independente, sem a necessidade de combinação com outros fármacos. Essa característica foi evidenciada em estudos que avaliaram esses compostos isoladamente em experimentos biológicos e que apresentaram ação autônoma em diferentes linhagens celulares de melanoma. Nesse contexto destacam-se o ácido metilselinico (LENNICKE *et al.*, 2017), seleno-lentinano (LIU *et al.*, 2018), isoselenoureia (ALCOLEA *et al.*, 2019), seleno-uréia (ALCOLEA *et al.*, 2016), os seleno-barbitúricos (RAMISETTI *et al.*, 2018), isoselenocianatos (FRIEBEN *et al.*, 2019), organoselenetos (SHAABAN *et al.*, 2024), as nanopartículas de selênio (GEOFFRION *et al.*, 2020), cianohidrinas seleniladas (DURIGON *et al.*, 2024), selenofenocoumarinas (ARSENYAN *et al.*, 2019), e os derivados de

selenoglicosídeos (GAETANO *et al.*, 2022), selenodiazol (LIANG *et al.*, 2014) e senelotetrazol (DILEK *et al.*, 2020).

Ding e colaboradores desenvolveram e avaliaram a atividade antimelanoma *in vitro* e *in vivo* de um hidrogel funcionalizado com disseleneto que atua por meio da depleção de glutathiona (GSH) e ativação de processos de privação de nutrientes e hipóxia, com consequente ativação da tirapamazina (TPZ), pró-fármaco que atua em condições de hipóxia. Conforme investigado, os selenetos liberados durante a degradação do hidrogel têm atividade semelhante à glutathiona peroxidase (GPx), o que levou a redução dos níveis de GSH nas células tumorais e potencializou o tratamento. A hipóxia gerada no local ativou o TPZ, convertendo-o em um radical citotóxico que aumentou a apoptose nas células tumorais.

Em 2014, Cao e colaboradores estudaram a ação amplificadora do ácido 3,3'-diselenodipropiônico (DSeA), um derivado da selenocisteína, em células resistentes a tratamentos direcionados ao TRAIL (sigla em inglês para ligante indutor de apoptose relacionada ao fator de necrose tumoral). TRAIL é um ligante do receptor de morte celular, que demonstrou induzir apoptose seletivamente em células tumorais, sendo assim considerado um alvo terapêutico para novos agentes quimioterápicos (CARVALHO *et al.*, 2010). No entanto muitas linhagens tumorais incluindo a de melanoma humano A-375, utilizada no estudo, apresentam esse ligante regulado negativamente, tornando-as resistentes a possíveis tratamentos direcionados ao TRAIL. Os autores demonstraram o potencial do DSeA como quimiossensibilizador uma vez que o composto aumentou sinergicamente a eficácia indutora de apoptose do TRAIL em células tumorais, mas não em células saudáveis (CARVALHO *et al.*, 2010; CAO *et al.*, 2014).

Outras duas publicações trazem a atuação sinérgica eficaz dos selênio-compostos com outras terapias com a radioterapia (CHANG *et al.*, 2017) e inibidores da via MAP-K (BIDKAR *et al.*, 2019). Esses resultados evidenciam a versatilidade dos compostos selenilados tanto em monoterapia como em terapia combinada contra o câncer.

,4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Muitos compostos contendo selênio demonstram eficácia na indução de apoptose em células de melanoma de diferentes linhagens, aumento da sensibilidade a tratamentos como quimioterapia e radioterapia, e inibição do crescimento tumoral. Os mecanismos de ação desses compostos frequentemente envolvem a modulação do estresse oxidativo, inibição de vias de sinalização celular e indução de apoptose, elegendo-os como promissores agentes antitumorais.

Por outro lado, tendo em vista que a administração de doses elevadas de selênio apresenta toxicidade é indispensável o desenvolvimento de estudos que determinem doses seguras e eficazes, além de investigar potenciais efeitos colaterais da monoterapia e terapia combinada do selênio, a fim de evitar efeitos adversos e maximizar a eficácia do tratamento.

Sendo assim, ainda que muitos estudos *in vitro* se mostrem promissores, há uma necessidade de mais ensaios pré-clínicos e clínicos para validar a eficácia e segurança dos compostos de selênio.

REFERÊNCIAS

- ALCOLEA, V. *et al.* Novel seleno- and thio-urea derivatives with potent in vitro activities against several cancer cell lines. **European Journal Of Medicinal Chemistry**, [S.L.], v. 113, p. 134-144, maio 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.02.042>.
- ALCOLEA, V. *et al.* Identification of a Novel Quinoxaline-Isoselenourea Targeting the STAT3 Pathway as a Potential Melanoma Therapeutic. **International Journal Of Molecular Sciences**, [S.L.], v. 20, n. 3, p. 521, 26 jan. 2019. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms20030521>.
- ARSENYAN, P. *et al.* Selenopheno[2,3-f]coumarins: novel scaffolds with antimetastatic activity against melanoma and breast cancer. **New Journal Of Chemistry**, [S.L.], v. 43, n. 30, p. 11851-11864, 2019. Royal Society of Chemistry (RSC). <http://dx.doi.org/10.1039/c9nj01682a>.
- AVERY, J. *et al.* Selenium, Selenoproteins, and Immunity. **Nutrients**, [S.L.], v. 10, n. 9, p. 1203-1223, 1 set. 2018. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/nu10091203>.
- INCA. (2020). *Estimativa 2020: Incidência de Câncer no Brasil*. Instituto Nacional de Câncer.
- IARC. (2020). *Global Cancer Observatory: Cancer Today*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer.
- BIDKAR, A. P. *et al.* Combination Therapy with MAPK-Pathway-Specific Inhibitor and Folic-Acid-Receptor-Targeted Selenium Nanoparticles Induces Synergistic Antiproliferative Response in BRAF Mutant Cancer Cells. **Acs Biomaterials Science & Engineering**, [S.L.], v. 5, n. 5, p. 2222-2234, 22 mar. 2019. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/acsbomaterials.9b00112>.
- BOULVA, K. *et al.* Contemporary Neoadjuvant Therapies for High-Risk Melanoma: a systematic review. **Cancers**, v. 13, n. 8, p. 1-15, 15 abr. 2021.
- CAO, Wenqiang *et al.* Selenocysteine derivative overcomes TRAIL resistance in melanoma cells: evidence for ros-dependent synergism and signaling crosstalk. **Oncotarget**, [S.L.], v. 5, n. 17, p. 7431-7445, 26 maio 2014. Impact Journals, LLC. <http://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.2008>.
- CARVALHO, D D de *et al.* BCR–ABL-mediated upregulation of PRAME is responsible for knocking down TRAIL in CML patients. **Oncogene**, [S.L.], v. 30, n. 2, p. 223-233, 13 set. 2010. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/onc.2010.409>.
- CHANG, Y. *et al.* Designing Core–Shell Gold and Selenium Nanocomposites for Cancer Radiochemotherapy. **Acs Nano**, [S.L.], v. 11, n. 5, p. 4848-4858, 9 maio 2017. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/acsnano.7b01346>.
- CHEN, Z. *et al.* Rational design and action mechanisms of chemically innovative organoselenium in cancer therapy. **Chemical Communications**, [S.L.], v. 56, n. 2, p. 179-196, 2020. Royal Society of Chemistry (RSC). <http://dx.doi.org/10.1039/c9cc07683b>.
- CHAPMAN, P. B., Hauschild, A., Robert, C., *et al.* (2011). Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation. *New England Journal of Medicine*, 364(26), 2507-2516.
- CRUZ, E. H.G. da *et al.* Synthesis and antitumor activity of selenium-containing quinone-based triazoles possessing two redox centres, and their mechanistic insights. **European Journal Of Medicinal Chemistry**, [S.L.], v. 122, p. 1-16, out. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.06.019>.
- DILEK, G. *et al.* Synthesis of novel selenotetrazole purine derivatives and their potential chemotherapeutic activities. **Medicinal Chemistry Research**, [S.L.], v. 30, n. 1, p. 84-97, 2 out. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00044-020-02641-1>.

DING, X. *et al.* A bioresponsive diselenide-functionalized hydrogel with cascade catalytic activities for enhanced local starvation- and hypoxia-activated melanoma therapy. **Acta Biomaterialia**, [S.L.], v. 167, p. 182-194, set. 2023. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.actbio.2023.06.017>.

FACOMPRES, N. D. *et al.* 1,4-Phenylenebis(Methylene)Selenocyanate, but Not Selenomethionine, Inhibits Androgen Receptor and Akt Signaling in Human Prostate Cancer Cells. **Cancer Prevention Research**, [S.L.], v. 3, n. 8, p. 975-984, 1 ago. 2010. American Association for Cancer Research (AACR). <http://dx.doi.org/10.1158/1940-6207.capr-10-0054>.

FANG, W. *et al.* Tumor inhibition by sodium selenite is associated with activation of c-Jun NH2-terminal kinase 1 and suppression of β -catenin signaling. **International Journal Of Cancer**, [S.L.], v. 127, n. 1, p. 32-42, 21 abr. 2010. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.25029>.

FERREIRA, L. M. *et al.* Xanthan gum-based hydrogel containing nanocapsules for cutaneous diphenyl diselenide delivery in melanoma therapy. **Investigational New Drugs**, [S.L.], v. 38, n. 3, p. 662-674, 2 jul. 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s10637-019-00823-2>.

FLAHERTY, K. T., *et al.* (2012). Combined BRAF and MEK Inhibition in Melanoma with BRAF V600 Mutations. *New England Journal of Medicine*, 367(18), 1694-1703

FLETCHER, C. D. M., Bridge, J. A., Hogendoorn, P., & Mertens, F. (2020). *WHO Classification of Tumours: Soft Tissue and Bone Tumours*. Lyon: IARC Press

FRIEBEN, E. E. *et al.* Development of Isoselenocyanate Compounds' Syntheses and Biological Applications. **Journal Of Medicinal Chemistry**, [S.L.], v. 62, n. 11, p. 5261-5275, 11 jan. 2019. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/acs.jmedchem.8b01698>.

GAETANO, Sonia di *et al.* Design, Synthesis, and Anticancer Activity of a Selenium-Containing Galectin-3 and Galectin-9N Inhibitor. **International Journal Of Molecular Sciences**, [S.L.], v. 23, n. 5, p. 2581, 25 fev. 2022. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms23052581>

GARBO, S. *et al.* Selenium-Containing Agents Acting on Cancer—A New Hope? **Pharmaceutics**, [S.L.], v. 15, n. 1, p. 104-136, 28 dez. 2022. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/pharmaceutics15010104>.

GEOFFRION, L. D. *et al.* Naked Selenium Nanoparticles for Antibacterial and Anticancer Treatments. **Acta Omega**, [S.L.], v. 5, n. 6, p. 2660-2669, 5 fev. 2020. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/acsomega.9b03172>.

GONZALEZ, D. *et al.* BRAF mutation testing algorithm for vemurafenib treatment in melanoma: Recommendations from an expert panel. **British Journal of Dermatology**, v. 168, n. 4, p. 700–707, abr. 2013.

GORANTLA, V. C.; KIRKWOOD, J. M. State of Melanoma. An Historic Overview of a Field in Transition. **Hematology/Oncology Clinics of North America**, v. 28, n. 3, p. 415–435, jun. 2014.

GRAY-SCHOPFER, V.; WELLBROCK, C.; MARAIS, R. Melanoma biology and new targeted therapy. **Nature**, v. 445, n. 7130, p. 851–857, 22 fev. 2007.

HANAHAHAN, D. *et al.* Hallmarks of Cancer: the next generation. **Cell**, [S.L.], v. 144, n. 5, p. 646-674, mar. 2011. Elsevier BV <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>.

HINRICHSEN, S. *et al.* Cytotoxic activity of selenosulfate versus selenite in tumor cells depends on cell line and presence of amino acids. **Environmental Science And Pollution Research**, [S.L.], v. 23, n. 9, p. 8349-8357, 18 jan. 2016. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11356-015-5960-y>.

KAMAL, A. *et al.* Green synthesis of selenium-N-heterocyclic carbene compounds: evaluation of antimicrobial and anticancer potential. **Bioorganic Chemistry**, [S.L.], v. 90, p. 103042, set. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.103042>.

Kasthuber, E. R., & Lowe, S. W. (2017). Putting p53 in context. *Cell*, 170(6), 1062-1078.

Prior, I. A., Hood, F. E., & Hartley, J. L. (2020). The frequency of Ras mutations in cancer. *Cancer Research*, 80(14), 2969-2974.

KOZAR, I. et al. Many ways to resistance: how melanoma cells evade targeted therapies. *Biochimica Et Biophysica Acta (Bba) - Reviews On Cancer*, v. 1871, n. 2, p. 313-322, abr. 2019.

KRISHNEGOWDA, G. *et al.* Synthesis and biological evaluation of a novel class of isatin analogs as dual inhibitors of tubulin polymerization and Akt pathway. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, [S.L.], v. 19, n. 20, p. 6006-6014, out. 2011. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2011.08.044>.

LENNICKE, C. *et al.* Modulation of MHC class I surface expression in B16F10 melanoma cells by methylseleninic acid. **Oncoimmunology**, [S.L.], v. 6, n. 6, p. 1-41, 19 maio 2017. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/2162402x.2016.1259049>.

LIANG, Yuan-Wei *et al.* Selenadiazole derivatives as potent thioredoxin reductase inhibitors that enhance the radiosensitivity of cancer cells. **European Journal Of Medicinal Chemistry**, [S.L.], v. 84, p. 335-342, set. 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.07.032>.

LIU, Yan-Rong *et al.* Selenium–lentinan inhibits tumor progression by regulating epithelial–mesenchymal transition. **Toxicology And Applied Pharmacology**, [S.L.], v. 360, p. 1-8, dez. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.taap.2018.09.019>.

MISHRA, H. et al. Melanoma treatment: from conventional to nanotechnology. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, v. 144, n. 12, p. 2283–2302, 2018.

PONS, D. G. *et al.* Micronutrients Selenomethionine and Selenocysteine Modulate the Redox Status of MCF-7 Breast Cancer Cells. **Nutrients**, [S.L.], v. 12, n. 3, p. 865-875, 24 mar. 2020. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/nu12030865>.

RAMISETTI, S. R. *et al.* Design and synthesis of novel thiobarbituric acid derivatives targeting both wild-type and BRAF-mutated melanoma cells. **European Journal Of Medicinal Chemistry**, [S.L.], v. 143, p. 1919-1930, jan. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.11.006>.

SHAABAN, S. *et al.* Repurposed organoselenium tethered amidic acids as apoptosis inducers in melanoma cancer via P53, BAX, caspases-3, 6, 8, 9, BCL-2, MMP2, and MMP9 modulations. **Rsc Advances**, [S.L.], v. 14, n. 26, p. 18576-18587, 2024. Royal Society of Chemistry (RSC). <http://dx.doi.org/10.1039/d4ra02944e>.

QUINTANILLA-DIECK, M. J.; BICHAKJIAN, C. K. Management of Early-Stage Melanoma. **Facial Plastic Surgery Clinics of North America**, v. 27, n. 1, p. 35–42, 2019.

XIE, Q. *et al.* Sensitization of cancer cells to radiation by selenadiazole derivatives by regulation of ROS-mediated DNA damage and ERK and AKT pathways. **Biochemical And Biophysical Research Communications**, [S.L.], v. 449, n. 1, p. 88-93, jun. 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2014.04.151>

ZENG, H. *et al.* Selenium as an anticancer nutrient: roles in cell proliferation and tumor cell invasion. **The Journal Of Nutritional Biochemistry**, [S.L.], v. 19, n. 1, p. 1-7, jan. 2008. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jnutbio.2007.02.005>.

ZENG, H. *et al.* Methylselenol, a Selenium Metabolite, Induces Cell Cycle Arrest in G1 Phase and Apoptosis via the Extracellular-Regulated Kinase 1/2 Pathway and Other Cancer Signaling Genes. **The Journal Of Nutrition**, [S.L.], v. 139, n. 9, p. 1613-1618, set. 2009. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.3945/jn.109.110320>.

