



Micronutrientes la Lucha por la Salud: Las Selenoproteínas

¹J. P. Torres Martínez, ¹L. L. Flores Villavicencio, ³G. Barbosa Sabanero, G. ²Cruz Jiménez, ¹M. Sabanero López

¹Dept. de Biología, ²Departamento de Farmacia, DCNyE campus Guanajuato; ³Dept. Ciencias Medicas, DCS campus León, Universidad de Guanajuato. Email: myrna.sabanero@gmail.com

Resumen

La presente comunicación describe algunas de las propiedades más importantes del selenio y las selenoproteínas en los seres humanos y sus implicaciones en la salud y experimentalmente se analizó el efecto de los compuestos inorgánicos y orgánicos del selenio sobre cultivos de células humanas de cáncer de pulmón.

Palabras clave: selenio, citoesqueleto, selenoproteínas, micronutrientes

Summary

This communication describes some of the most important properties of selenium and selenoproteins in humans and its health implications and experimentally analyzed the effect of inorganic and organic compounds of selenium on cell cultures of human lung cancer.

Key words: selenium, cytoskeleton, selenoproteins, micronutrients

Selenoenzimas

El selenio es un elemento traza fundamental en la biología del ser humano. Participa en numerosas funciones biológicas y su deficiencia ha sido implicada en el desarrollo de patologías como el cáncer, enfermedades cardiovasculares, VIH y artritis reumatoide (Campa y col., 1999; Constans y col. 1995; Dunn y col. 2009; Navarro, 2008; Tolonen, 1989).

En la actualidad el papel biológico trascendental que se le atribuye al selenio es

su participación en la formación de las selenoproteínas (Fig.1), mediante las cuales desempeña un papel estructural y enzimático como antioxidante (Navarro, 2008). Actualmente se han descrito unas treinta y cinco selenoproteínas, definidas como proteínas con residuos de selenocisteínas; en su sitio activo el selenio constituye su cofactor enzimático. Sin embargo, sus funciones no han sido identificadas completamente. Las selenoproteínas mejor caracterizadas son la glutatión peroxidasa (GPX) y la selenoproteína P (SePP).

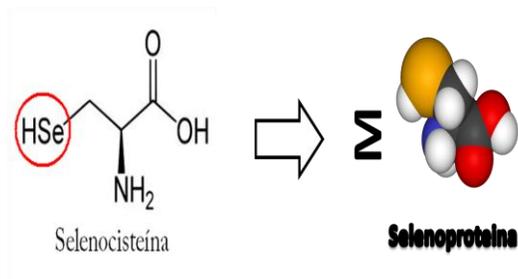


Figura 1. Las selenoproteínas son proteínas que contienen el aminoácido veintiuno: la selenocisteína. Ésta es un análogo de la cisteína en la que el átomo de azufre ha sido sustituido por un átomo de selenio. Éste es un oligoelemento requerido por los organismos con múltiples funciones. La mayoría de selenoproteínas suelen tener una propiedad oxirreductasa, actuando en diversos procesos Redox, de reparación de errores y de daño celular.

La GPX es parte del sistema enzimático de antioxidantes del cual existen seis isoformas, aunque solamente cuatro de ellas tienen principalmente el papel antioxidante en los compartimientos de la célula y en el intersticio celular (Lobanov y col. 2009). Tales isoformas son: la glutatión peroxidasa: celular o clásica (GPX-1), la gastrointestinal (Gpx-2), la plasmática o extracelular (GPX-3) y la asociada a las membranas celulares (GPX-4).

Entre las diferentes funciones de las isoformas de la glutatión peroxidasa, están la reducción del peróxido de hidrógeno, disminución de hidroxiperóxidos de lípidos y fosfolípidos y la disminución de la producción de prostaglandinas y leucotrienos inflamatorios. Adicional a estas funciones, las GPX mantienen las proteínas y otras moléculas en su estado reducido y contribuyen a la regulación del ADN, a la síntesis de proteínas, a la expresión de genes y a la apoptosis (Jülicher y col. 2007).

La selenoproteína P (SePP) es la segunda mayor selenoproteína en el plasma comparada con el resto de las otras selenoproteínas conocidas y es inusual porque tiene diez residuos de selenocisteína por molécula. Por esta razón, esta enzima transporta entre el 60-70% del selenio plasmático, constituyéndose así en su principal transportador y sirve como un biomarcador de la concentración del selenio

corporal. Una función más, es su acción como antioxidante extracelular asociado al endotelio reduciendo el peroxinitrito, una especie reactiva del nitrógeno (Gómez y col. 2008).

La tensión oxidativa es reconocida como centro de las fisiopatologías de las enfermedades, ya que activa una serie de rutas metabólicas, dando por resultado la producción de radicales libres, capaces de dañar las membranas celulares y los componentes intracelulares provocando el daño y la disfunción tisular (Gómez y col. 2008).

Se ha reportado que existe una relación directa entre el estrés oxidativo y la inducción de genes responsables de la respuesta inflamatoria sistémica, incluyendo los genes del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), interleucina 1 (IL-1), IL-6 e IL-8 entre otros, los que son activados por el factor de transcripción nuclear $\kappa\beta$ (NF- $\kappa\beta$). La activación de NF $\kappa\beta$ es un evento clave en el desarrollo de la respuesta inflamatoria sistémica. Algunos micronutrientes antioxidantes entre ellos el selenio son capaces de modular el estrés oxidativo y con él, la activación del NF- $\kappa\beta$, induciendo una inhibición del mismo, limitando de este modo la respuesta inflamatoria (Jülicher y col. 2007).

El papel biológico de selenio reside en dos propiedades fundamentales: 1. Mantener el



poder antioxidante a través de las diferentes formas de la glutatión peroxidasa. Así el selenio puede actuar como antioxidante en el espacio extracelular y en el citosol y 2. La inmunomodulación, pues regulando la inmunorespuesta del organismo aumenta la respuesta celular y humoral. La deficiencia en selenio se ha asociado a una disminución de la inmunoglobulina G y M en los seres humanos y otros mamíferos (Leyan y col. 2004; Vega y col. 2007).

En la actualidad, hay disponibles los suplementos inorgánicos del selenio en forma

Selenio y Cáncer

La participación del selenio en la prevención y tratamiento del cáncer ha sido extensamente estudiada (Schrauzer G., 2000, Zeng y col. 2008). Se ha indicado que uno de los mecanismos por el cual el selenio actúa como anticancerígeno es la inducción de la apoptosis en células humanas de cáncer de próstata. Además, Facompre y col. (2009) evaluaron el efecto del selenito de sodio y selenometionina en el crecimiento de células prostáticas y líneas de células de cáncer prostático, demostrando que los efectos

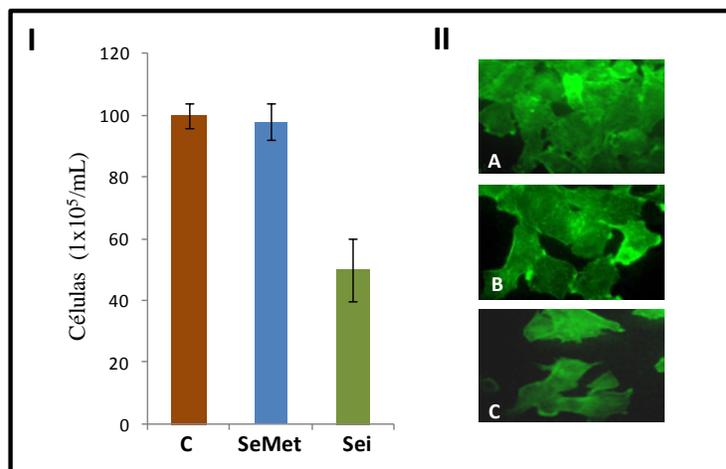


Figura 2. Efecto de la acción del Se-orgánico (SeMet) e inorgánico (Na_2SeO_3) sobre el crecimiento (I) y estructuras fibrilares de las células de cáncer humano de pulmón (II). Se muestran células control y expuestas a $1.5 \times 10^{-3} M$ de los compuestos de Se (Torres J.P. y col. 2009). Note la inhibición del crecimiento por acción del Sei y las alteraciones en la morfología y en los patrones de fluorescencia en forma de cúmulos que presentan los filamentos de las células expuestas a los compuestos de selenio.

de sales de sodio, como selenito de sodio, el selenato de sodio y los suplementos orgánicos como la selenometionina sintética (Se-met), además, un suplemento denominado Ebselen (2-fenil-1,2-benzisoxaselenazol). Este compuesto es liposoluble y su actividad farmacológica reside en su capacidad de comportarse como la glutatión peroxidasa. En los seres humanos, la intoxicación por selenio se presenta como un problema ocupacional en personal que trabaja en minerales y/o por abuso de los suplementos.

pueden ser selectivos dependiendo de la dosis del selenio, especialmente el efecto de la selenometionina en la muerte de células cancerosas y la inhibición del crecimiento (Thompson y col. 1991). En este aspecto, en contraste los estudios de Torres J.P. y col. (2009), analizaron la acción de selenio inorgánico y orgánico (Se-Met) en células humanas de cáncer de pulmón (Fig. 2). Los estudios demuestran que los efectos selectivos son dependientes de la forma química en que se administre el selenio y el daño que se ocasiona es a nivel de



estructuras fundamentales del espacio intercelular y sobre el crecimiento.

En general en este tipo de estudios, el cáncer debe verse como un proceso que tiene estados de enfermedad que progresan durante décadas y que para poder prevenirlo es necesario modificar comportamientos de alto riesgo y promover estilos de vida saludables que

Referencias

Campa A, Shor-Posner G, Indacochea F, et al. 1999 Mortality risk in selenium-deficient HIV-positive children. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 20:508 - 513.

Constans J, Pellegrin JL, Sergeant C, et al. 1995 Serum selenium predicts outcome in HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 10:392.

Dunn B.K., Ryan A., Ford L.G. 2009 Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial: a nutrient approach to prostate cancer prevention. *Recent Results Cancer Res.* 181:183-93.

Facompre N., El-Bayoumy K. 2009 Potential stage for prostate cancer prevention with selenium: implications for cancer survivors. *Cancer Res.* 69: 2699-2703

Gómez González E.O., Ventura Gallegos J.L., López Marure R., Ibarra Sánchez M.J., Zentella Dehesa A. 2008 “Estrés oxidativo y apoptosis” en Radicales libres y estrés

incluyan, el consumo de antioxidantes como beta carotenos, vitamina E, selenio, licopeno y polifenoles de té verde . En este aspecto, a nivel mundial se están llevando a cabo estudios que resaltan la efectividad del selenio en la prevención del cáncer de próstata, como ejemplo: PCPT (Prostate cancer preventive Trial) y SELECT (SELEnium and vitamin E chemoprevention Trial).

oxidativo aplicaciones médicas (Manual Moderno) cap. 32 pp. 477-485

Jülinger S., Goenaga Infante H., Lister T.A., Fitzgibbon J., Joel S.P. 2007 Chemosensitization of B-Cell Lymphomas by Methylseleninic acid involves nuclear factor- κ B inhibition and the rapid generation of other selenium species. *Cancer Res* 67:10984-10992

Leyan, V., Wittwer, F., Contreras, P.A., Kruze, J. 2004 Concentraciones de inmunoglobulinas séricas y calostrales de vacas selenio deficientes y en el suero sanguíneo de sus terneros. *Archivos de Medicina Veterinaria.* 36: 155-162

Lobanov A. V. , Dolph L. Hatfield , Vadim N. Gladyshev Eukaryotic selenoproteins and selenoproteomes 2009 *Biochimica et Biophysica Acta.* 1790:1424–1428.



Navarro A.M. and Cabrera V.C. 2008 Selenium in food and the human body: a review. *Sci Total Environ.* 400(1-3):115-41.

Neve J. 1995 Human selenium supplementation as assessed by changes in blood selenium concentration and glutathione peroxidase activity. *J Trace Elem Med Biol.* 9:65 – 73.

Schrauzer G.N. 2000 Anticarcinogenic effects of selenium. *Cell Mol Life Sci.*57(13-14):1864-73.

Thompson H.J.; Clement I.P. 1991 Temporal changes in tissue glutathione in response to chemical form, dose, and duration of selenium treatment. Relevance to cancer chemoprevention by selenium. *Biol. Trace Elem. Res.* 30:163-173

Tolonen M. 1989 Finnish studies on antioxidants with special reference to cancer, cardiovascular diseases and aging. *Int Clin Nutr Rev.* 9:68 – 75.

Torres Martínez J.P. 2009 Evaluación de la actividad de Na₂SeO₃ y seleno met en células humanas de cáncer de pulmón. Tesis de Licenciatura, Universidad de Guanajuato.

Vega L., Rodríguez Sosa M., García Montalvo E.A., Del Razo L.M., Elizondo G. 2007 Non-optimal levels of dietary selenomethionine alter splenocyte response and modify oxidative stress markers in female mice. *Food and Chemical Toxicology* 45: 1147-1153

Zeng H. and Combs G.F. Jr. 2008 Selenium as an anticancer nutrient: roles in cell proliferation and tumor cell invasion. *The Journal of Nutritional Biochemistry.* 19(1): 1-7.