
Dieta vegetariana: o que falta saber sobre o papel do selênio na protecção Contra doenças?

- tango entre a genética e o ambiente

“Nada beneficiará mais a saúde da humanidade e aumentará as hipóteses de sobrevivência da vida na terra quanto a dieta vegetariana”

Albert Einstein



“Tenho-vos dado todas as ervas que produzem semente e se acham sobre a face de toda a terra, bem como todas as árvores em que há fruto que dá semente. Servirão para mantimento.” (Gênesis 1:29)

Trabalho submetido ao
Concurso de Mérito Académico do Centro Vegetariano
Nível Superior>
<27 Maio 2010>

Dieta vegetariana: o que falta saber sobre o papel do selénio na protecção contra doenças? - tango entre a genética e o ambiente

Ribeiro dos Santos, L*

*Aluna 4ºano da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra; Coimbra/Portugal

A dieta vegetariana e a sua implicação na saúde têm sido intensamente estudadas ao longo dos tempos. Desde a criação da sociedade vegetariana que definiu vegetarian (vegetariano) do latim vegetus, que significa 'vivo' (que é como os primeiros vegetarianos disseram se sentir com a dieta), a inquietação sobre a dualidade benefício/Risco ou deficiência tem sido alvo de grande investigação e interesse junto da comunidade científica. Este trabalho tem como objectivo lançar questões sobre o papel da dieta vegetariana no risco de

Vegetarian diet and its implications on health have been intensively studied over time. Since the creation of the vegetarian society, vegetarian (vegetarian) vegetus from Latin, meaning 'alive' the concern about the dual benefit / risk or deficiency has been the target of great research and interest among the scientific community. This aim of this work is based on several questions about the role of a vegetarian diet on risk of developing various diseases associated with a particular

desenvolvimento de diversas patologias associadas a uma genética polimórfica particular. A ideia essencial seria aproveitar o exemplo dos vegetarianos que apresentam níveis ideais de selénio na sua dieta e tentar perceber qual o grau de protecção que lhes é conferido pela dieta. Assim, idealmente nas populações genotipadas e em risco de desenvolver patologias cardíacas ou neoplásicas dada a presença do polimorfismo SEPS1 -105G/A poder-se-ia aconselhar o uso de selénio como terapêutica adjuvante e/ou protectora.

genetic polymorphism. The essential idea would be to take the example of vegetarian ideals that may present the correct levels of selenium in their diet and try to understand what degree of diet protection. In fact the populations genotyped which are at risk of developing heart disease or neoplastic disease due to the presence of the polymorphism SEPS1-105G/A would be advise the use of selenium as adjuvant or protective therapy.

Palavras-chave: dieta vegetariana, selénio, selenoproteína

A dieta vegetariana e a sua implicação na saúde têm sido intensamente estudadas ao longo dos tempos. Vários estudos apontam para uma baixa taxa de doenças coronárias, em grande parte explicadas pelo baixo colesterol LDL, diminuição das taxas de hipertensão arterial e diabetes *mellitus* e a menor prevalência de obesidade em indivíduos sujeitos a dietas vegetarianas. Também em termos oncológicos o cenário é substancialmente melhor com menores taxas e com maior esperança de vida. Muitas são as razões que levam os indivíduos a adotarem a dieta vegetariana. Os principais motivos estão relacionados à saúde, à ética e aos direitos dos animais, ao meio ambiente, à fome, à economia e à religião.

As diversas razões para a adesão ao vegetarianismo e a variação do padrão alimentar entre os vegetarianos configuram-se como alguns dos aspectos importantes a serem considerados por um profissional da Saúde quando responsável pela orientação dietética do indivíduo. Isto aponta para a necessidade de uma abordagem criteriosa e individual a fim de direccionar o indivíduo a um consumo dietético equilibrado e saudável. Assim, a prescrição dietética associada à monitorização de nutrientes da dieta, como o ferro, zinco, cálcio e ómega 3 e selénio, permite ao indivíduo consumir uma alimentação saudável e nutricionalmente completa.

Uma dieta vegetariana pode ter efeitos benéficos sobre a saúde humana, porém quando não é bem equilibrada pode ser deficiente em alguns nutrientes, como minerais. O sistema de defesa antioxidante do organismo é composto por antioxidantes endógenos e exógenos que trabalham em parceria ao nível molecular de forma a proteger dos radicais livres de oxigénio, as membranas celulares, lipoproteínas e DNA. Como antioxidantes endógenos encontram-se as enzimas que são essencialmente de origem fisiológica, nos exógenos incluem-se nutrientes que entram no organismo através da alimentação.

Os antioxidantes desempenham um papel significativo na patogénese de um vasto número de doenças relacionadas com o envelhecimento. Os dados epidemiológicos apoiam firmemente a crença de que o alto consumo de frutas e legumes protege contra doenças degenerativas, bem como cancros e isquemias do miocárdio. No entanto, vários estudos e ensaios clínicos em grandes escalas não

conseguiram demonstrar o efeito protector de um único antioxidante. Assim, a orientação recentemente publicado pela o Fundo Mundial para Pesquisa do Cancro e o Instituto Americano para a Investigação em cancro propõe que, para reduzir o risco de cancro, deve-se seguir uma dieta variada baseada principalmente em alimentos de origem vegetal.

Normalmente uma alimentação equilibrada é suficiente para manter a saúde do nosso organismo, mas este equilíbrio nem sempre é conseguido. Assim acontece no que toca ao selénio de que necessitamos para manter as nossas defesas anti-inflamação em forma: este nutriente natural está presente em alimentos como a carne, nomeadamente fígado, o queijo, o pão de trigo integral, sementes de girassol e nozes e outros frutos secos, mas, apesar disso, ingerimos com frequência doses demasiado pequenas para que o selénio possa cumprir a sua tarefa de prevenir as dores inflamatórias próprias da artrite. Não se ficam por aqui as virtudes do selénio: este mineral natural é igualmente eficaz a neutralizar o efeito prejudicial dos metais pesados, protege as nossas células contra os radicais livres, previne a deterioração do DNA e há estudos recentes que lhe apontam benefícios na prevenção do cancro. Está mesmo em curso um teste médico-científico que visa apurar se um suplemento diário de selénio, na ordem dos 100 a 300 microgramas, pode reduzir o risco de determinados tipos de cancro. Um estudo efectuado nos EUA em 1996 já demonstrou uma redução significativa do cancro entre as pessoas que tomavam 200 microgramas de selénio todos os dias durante dez anos. Uma boa razão para incluir o selénio na nossa alimentação.

O que é o selénio?

Mas afinal o que é o selénio? Selénio (Se) é um elemento essencial com um papel fundamental na Biologia Humana e um micronutriente da dieta de mamíferos (Rayman, 2000; Burk *et al.*, 2002). No homem, a dose diária recomendada de selénio está compreendida entre 55 e 75 μ g nos homens 60 e 75 μ g por dia para as mulheres (Rayman, 2000). O Selénio entra na cadeia alimentar através das plantas, que o captam do solo, por isso a deficiência em selénio tem sido identificada em regiões do mundo que apresentam um baixo conteúdo de selénio no solo, tais como regiões vulcânicas (Reilly, 1996) ou regiões em que a captação do selénio do solo pelas plantas é reduzida uma vez que os solos são ácidos e dá-se a complexação do selénio com iões de ferro e alumínio.

Doenças resultantes de deficiência em selénio em animais foram pela primeira vez identificadas em 1950. O défice em selénio está associado com a predisposição para certas condições patológicas tais como cancro (Beckett & Arthur, 2005; Irons *et al.*, 2006), arteriosclerose, doenças cardiovasculares (Rayman 2002, Beckett *et al.*, 2004), artrite, infertilidade masculina e defeitos imunológicos (nomeadamente na modulação da resposta inflamatória) (Arthur *et al.*, 2003, Kohrle *et al.*, 2005). Alguns estudos sugerem que a deficiência em selénio é acompanhada por uma perda da competência imunológica em que tanto a imunidade mediada pelas células T como pelas células B pode ficar comprometida. Provavelmente isto relaciona-se com o facto do selénio se encontrar em quantidades significativas em tecidos do sistema imunitário tais como o fígado, baço e nódulos linfáticos. Linfócitos de voluntários aos quais tinha sido dado um suplemento de selénio (200µg por dia) mostraram um aumento da resposta a estimulação de antígenos e um aumento da capacidade de desenvolvimento de linfócitos citotóxicos. A actividade das células assassinas naturais (NK) também aumentou. (Rayman , 2000)

Uma segunda hierarquia na biologia do selénio é observada em termos tecidulares, em que os órgãos endócrinos e o cérebro constituem reservas de selénio, ao contrário do fígado, rins e músculos que perdem as suas reservas em situações de privação de selénio. (Schomburg *et al.*, 2005). De salientar que a glândula da tiróide apresenta uma elevada concentração em selénio (Se) e expressa uma variedade de selenoproteínas que estão envolvidas na defesa anti-oxidativa e metabolismo das hormonas da tiróide. A deficiência em Selénio impede a síntese adequada de selenoproteínas e o correcto metabolismo das hormonas da tiróide. Além disso, a deficiência em selénio e o excesso de iodo podem actuar sinergisticamente na indução da destruição da tiróide (Goyens *et al.*, 1987). A hipótese subjacente era a de que a glândula da tiróide, (que produz peróxido de hidrogénio para a síntese de hormonas da tiróide) é exposta a danos por radicais livres se o peróxido de hidrogénio não for completamente reduzido a H₂O por mecanismos de defesa intracelulares. O peróxido de hidrogénio é essencial para a enzima TPO no processo de oxidação do iodo. Nas tiróides humanas, o sistema gerado pelo H₂O₂ está sob o controlo da TSH através da estimulação da cascata da fosfolipase PIP₂-IP₃-Ca²⁺. Quando a quantidade de iodo é suficiente, a geração de H₂O₂ é o passo limitante para a síntese de hormonas da tiróide.

Contudo, o KM1 do TPO para H_2O_2 é elevado, e maiores quantidades de H_2O_2 são produzidas do que consumidas pelo processo de iodinação, potencialmente expondo a glândula da tiróide a danos com radicais livres. A exposição a H_2O_2 é maior com estimulação máxima de TSH. Para diminuir este risco, a protecção contra H_2O_2 e radicais livres resultantes é feita pela vitamina C e E e enzimas como a catalase, superóxido dismutase e enzimas contendo selénio.

O selénio exerce a sua actividade biológica através das selenoproteínas, que contêm o selénio no centro activo. As selenoproteínas incorporam um resíduo de selenocisteína que é totalmente ionizado a pH fisiológico e actua como um catalisador redox eficiente. O selenoproteoma humano compreende pelo menos 25 selenoproteínas (Kryukov *et al.*, 2003) que têm sido caracterizadas ou identificadas. Seis são Glutathione peroxidases, três iodotrionina deiodinases (Ds) e três são tioredoxina reductases (Kryukov *et al.*, 2003). A selenoproteína P é quantitativamente a maior selenoproteína no plasma e desempenha papéis antioxidantes e de transporte (Burk *et al.*, 2003, Hill *et al.*, 2003, Moster *et al.*, 2003). Resumindo o Selénio pode influenciar pelo menos três áreas da bioquímica celular, nomeadamente a função antioxidante, o estado redox e o metabolismo das hormonas da tiróide.

Tabela I- Selenoproteínas nos mamíferos e as suas funções (adaptado de Beckett & Arthur, 2005)

<i>Selonoproteína</i>	Função Proposta
Glutationa Peroxidases (GPXs)	Enzimas antioxidantes
GPX1	Antioxidante no citosol celular; reserva de selénio?
GPX2	
GPX3	Antioxidante no tracto gastrointestinal
GPX4	Antioxidante no espaço extracelular e plasma
GPX5	Antioxidante Membranar; proteína estrutural nos
GPX6	espermatozóides; apoptose?
Tioredoxina Reductase (TRs)	Desconhecida
TR1	Homologo de GPX1?
TR2	Funções múltiplas incluindo a oxoreductase
TR3	ditiol-dissulfídica. Destoxifica peroxidases, reduz tioredoxina (controlo do crescimento celular), mantem o estado redox dos factores de transcrição;
Desiodinases Iodotironina	Maioritariamente citosólica, ubiquitária;
Tipo D1 e D2	Expressa nos testículos;
Tipo D1 e D3	Mitocondrial, ubiquitária;
Selenoproteína P	Converte a Tiroxina (T4) para 3,5,3'-tri-iodotironina (T3);
	Converte a Tiroxina (T4) para 3',3',5' T3 reversa bioinactiva;
	Proteína de transporte de selénio. Antioxidante no endotelio;
Selenoproteína W	Antioxidante nos músculos esqueléticos e cardíacos;
Sintetase Selenofosfato (SPS2)	Síntese de selenofosfato para a síntese de selenoproteínas;
Selenoproteína 15kDa (Sep 15)	Protecção anti-cancro?
H,I,K,M,N,O,R, S ,T,V	Função desconhecida.

Selenoproteína S – um exemplo de uma proteína vilã

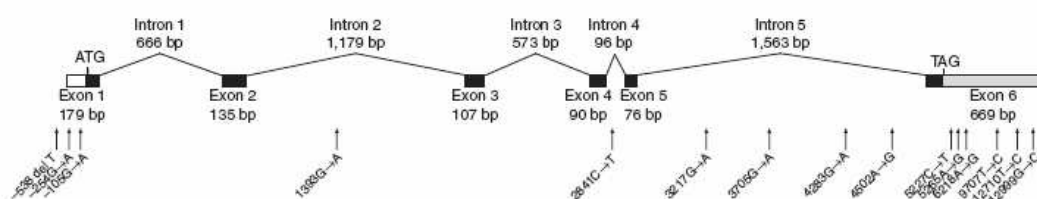
A Selenoproteína S (SEPS1, também chamada VIMP, SELS ou SELENOS) foi classificada como uma nova proteína da membrana do retículo que participa no processamento e remoção de *proteínas misfolded* do (RE) para o citosol, onde são poliubiquitinados e degradados através do proteossoma. A SEPS1 também regula o

balanço redox celular e protege o ER contra efeitos deletérios do stress oxidativo. A resposta ER a eventos adversos acontece através da indução da expressão de genes, o que leva à activação do factor de transcrição NF-κB. O NF-κB activado depois transloca-se para o núcleo onde activa a transcrição de genes incluindo aqueles que codificam citocinas pró inflamatórias (Pahl & Baeuerle., 1997). E de facto o papel da via do NF-κB na ligação entre inflamação e cancro tem vindo a ser salientado, não só no intestino (Clevers, 2004), mas também no fígado com a criação de um ratinho *knockout* MDR-2, modelo animal de hepatite crónica associada a carcinoma hepatocelular. Com esta tecnologia transgénica, os autores demonstraram que os hepatócitos necessitam de uma via NF-κB intacta para que a apoptose esteja protegida e para a progressão para carcinoma hepatocelular a partir de inflamação crónica. (Amit & Bem-Neriah, 2004)

A activação da expressão *in vitro* de SEPS1 foi inicialmente descrita por Gao e colaboradores em resposta ao stress e privação de glucose. Posteriormente, verificaram que regulava a produção de citocinas em culturas de macrófagos. Portanto, SEPS1 sensibiliza e protege o retículo endoplasmático contra várias formas de stress metabólico, que quando detectados podem levar à expressão de citocinas pró inflamatórias (Ye *et al.*,.). Blangero *et al.*, estabeleceram a ligação entre polimorfismos no gene SEPS1 humano e variações na concentração de IL-1β, IL-6 e TNF.

O gene SEPS1 está localizado no cromossoma 15q26.3, com 6 exões e codifica uma proteína com 189 aminoácidos.

Figura 1 | – Estrutura do gene SEPS1 (adaptado de Curran *et al.*, 2005)



Esta região do cromossoma 15 foi anteriormente associada com o aumento de susceptibilidade para Diabetes, Alzheimer e doença Celíaca. Uma variante do promotor SEPS1 identificada neste estudo correlaciona-se com o aumento da expressão destas três citocinas pró inflamatórias. Este polimorfismo envolve uma substituição de G→A na posição -105, que está centrada no elemento de resposta ao stress do retículo endoplasmático (ERSE). O promotor SEPS1 contém dois locais putativos de ligação do NF-κB, sendo SEPS1 um gene alvo para o NF-κB. A forma mais comum de NF-κB é

um heterodímero p65/p50 que tem um motivo de ligação GGG(A/G)NN(T/C)(T/C)CC, onde N pode ser qualquer base. Hoje em dia sabe-se que mais de 150 genes são regulados por este factor de transcrição. Portanto, as citocinas pró inflamatórias podem estimular a expressão de genes através da activação deste factor de transcrição. Mas, o efeito das citocinas pró inflamatórias na expressão de selenoproteínas continua desconhecido. (Gao *et al.*, 2005) A sequência promotora -105 G→A influencia a expressão da SEPS1 menos abundantemente que os constructos de variante SEPS1. O Silenciamento da expressão de SEPS1 com RNA de interferência em linhas celulares de macrófagos também leva ao aumento da expressão de IL-6 e TNF. Assim, a Selenoproteína S parece ser um regulador negativo da expressão de citocinas inflamatórias. (Curran *et al.*, 2005)

Tango entre dieta vegetariana, selénio e patologias – discussão/conclusão

Inicia-se então uma história de relacionamentos moleculares que colocam o selénio como protagonista intervindo na síntese de selenoproteínas que desempenham um papel fulcral nos mecanismos antioxidantes. Nuances nos níveis de selenoproteínas resultam de diferentes expressões genéticas. A esta variabilidade chamam-se polimorfismos. Quando factores genéticos e ambientais se cruzam potenciam o aparecimento de doenças. E de facto, nestes últimos anos este polimorfismo tem sido descrito como factor de risco para inúmeras patologias cardiovasculares e oncológicas. Mas até a data não foi efectuado nenhum estudo que relacione a alimentação vegetariana, o polimorfismo e o risco para estas mesmas patologias. Bortoli e Cozzolino (2009) demonstraram que a dieta vegetariana não é pobre em selénio. Os sinais de deficiência de Se podem ser explicados principalmente pela falta do único conhecida selenoproteína biologicamente activa em mamíferos, glutathione peroxidase envolvida no sistema antioxidante. Apesar de se saber que na dieta vegetariana os níveis de selénio e selenoproteínas são normais era interessante comprovar parte desta natureza multifactorial das doenças evidenciando o papel da dieta vegetariana como protectora de inúmeras patologias, nomeadamente interferindo na via genética das selenoproteínas. Além disso inúmeras questões se poderiam colocar, nomeadamente será que mudando os hábitos alimentares e administrando doses de selénio aos doentes com estas patologias haveria melhoria substancial na regressão e sobrevida destes doentes? Qual será a distribuição deste polimorfismo em populações vegetarianas quer saudáveis quer doentes?

Referências

- Amit, S. & Ben-Neriah, Y. NK- κ B activation in cancer: a challenge for ubiquitination-and proteasome-based therapeutic approach. *Seminars in cancer biology*. **13**, 15-28 (2005).
- Beckett, G.J. & Arthur, J.R. Selenium and endocrine systems. *Journal of endocrinology*. **184**, 455-465.(2005).
- Bortoli MC & Cozzolino SM. Zinc and selenium nutritional status in vegetarians. *Biol Trace Elem Res*. **127**(3):228-33 (2009).
- Burk, R.F., Hill, K.E. & Motley, A.K. Selenoprotein metabolism and function: evidence for more than one function for selenoprotein P. *Journal of Nutrition* **133** 1517S–1520S.(2003)
- Clevers, H. At the crossroads of inflammation and cancer. *Cell*. **118** (6), 671-674 (2004).
- Curran, J.E., Jowett, J.B.M , Elliott, K.S., Gao, Y., Gluschenko, K., Wang, J., Azim, D.M.A., Cai, G., Machaney, M.C., Comuzzie, A.G., Dyer, T.D., Walder, K.R., Zimmet, P., MacCluer, J.W., Collier, G.R., Hissebach, A.H. & Blangero, J. Genetic variation in Selenoprotein S influences inflammatory response. *Nature genetics*.**37** (11), 1234-1241.(2005).
- Gao, Y., Hannan, N.R.F., Wanyonyi, S., Konstantopolous, N., Pagnon, J., Feng, H.C., Jowett, J.B.M., Kim, K-H., Walder, K.&Collier, G.R. Activation of the selenoprotein SEPS1 gene expression by pro-inflammatory cytokines in HepG3 cells. *Cytokine*. **33**, 246-251 (2006).
- Kohrle, J., Jakob, F., Contempré, B.& Dumont, J.E. Selenium, the thyroid, and the Endocrine System. *Endocrine Reviews*. **26**(7), 944-984 (2005).
- Kryukov, G.V., Castellano, S., Novoselov, S.V., Lobanov, A.V., Zehtab, O.,Guigo, R. & Gladyshev, V.N. Characterization of mammalian selenoproteomes. *Science* **300** 1439–1443.(2003).
- Irons, R., Carlson, B.A., Hatfield, D.L. & Davis, C.D. Both selenoproteins and low molecular weight selenocoumpounds reduce colon cancer risk in mice with genetically impaired selenoprotein expression. *J.Nutr*. **136** (5), 1311-1317. (2006).
- Pahl, H.K.& Baeuerle, P.A. The ER-overload response: activation of NF- κ B. *Trends Biochem.Sci*. **22**, 63-67 (1997).
- Rayman, M.P. The importance of selenium to human health. *Lancet* **356**, 233-241 (2000).