RSV
ISSN 2674-8584

Received: 13/08/2026 - **Accepted:** 10/09/2026
Vol: 08.09
DOI: 10.66104/da8e1h50
Pages: 1-38

MODULAÇÃO REDOX E INDUÇÃO DE APOPTOSE POR COMPOSTOS ORGANOSSELENADOS EM CÉLULAS TUMORAIS: UMA REVISAO

REDOX MODULATION AND APOPTOSIS INDUCTION BY ORGANOSELENO COMPOUNDS IN TUMOR CELLS: A REVIEW

MODULACIÓN REDOX E INDUCCIÓN DE LA APOPTOSIS POR COMPUESTOS ORGANOSELENADOS EN CÉLULAS TUMORALES: UNA REVISIÓN

Dayane Lopes de Almeida
Graduanda em Ciências Biológicas, Instituto Federal Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia Goiano- Campus Rio Verde, Brasil.
E-mail: Dayane.almeida@estudante.ifgoiano.edu.br

Alex Santos Macedo
Graduanda em Ciências Biológicas, Instituto Federal Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia Goiano- Campus Rio Verde, Brasil.
E-mail: alex.santos@estudante.ifgoiano.edu.br

Flavio Arantes Campos
Doutorando em Ciências Biológicas, Instituto Federal Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia Goiano- Campus Rio Verde, Brasil.
E-mail: flavio.acampos@hotmail.com

André Cavichioli Brito
Doutorado, Centro Universitário Barão de Mauá – Ribeirão Preto, Brasil
E-mail: andre_cavichioli@yahoo.com.br

Resumo

Os compostos organosselenados têm despertado interesse como potenciais agentes antitumorais devido à capacidade de modular o equilíbrio redox celular e interferir em mecanismos essenciais à sobrevivência de células malignas. O selênio participa fisiologicamente da homeostase redox por meio de selenoproteínas envolvidas nos sistemas da glutationa e da tioredoxina; entretanto, quando incorporado a moléculas orgânicas sintéticas, pode apresentar comportamento antioxidante ou pró-oxidante, dependendo da estrutura química, da concentração e do contexto celular. Em células tumorais, que frequentemente apresentam elevada produção basal de espécies

CC BY

RSV
ISSN 2674-8584

Received: 13/08/2026 - **Accepted:** 10/09/2026
Vol: 08.09
DOI: 10.66104/da8e1h50
Pages: 1-38

reativas de oxigênio e maior dependência de mecanismos antioxidantes, compostos organosselenados pró-oxidantes podem elevar a pressão oxidativa acima do limite de tolerância celular. Esse desequilíbrio favorece a oxidação de proteínas, peroxidação lipídica, dano ao DNA, comprometimento da função mitocondrial e alteração de vias de sinalização associadas à proliferação e à sobrevivência. A perda do potencial de membrana mitocondrial, a interrupção do ciclo celular e a ativação de proteínas relacionadas à resposta ao dano podem culminar na indução de apoptose. Além disso, diferenças entre o estado redox de células tumorais e não tumorais podem proporcionar uma possível janela terapêutica para a atuação seletiva desses compostos. Assim, esta revisão discute a relação entre espécies reativas de oxigênio e a atividade antitumoral de compostos organosselenados, enfatizando a modulação redox, o dano molecular, a disfunção mitocondrial, a regulação do ciclo celular e a indução de apoptose como mecanismos relevantes para seu potencial farmacológico.

Palavras-chave: compostos organosselenados; espécies reativas de oxigênio; estresse oxidativo; câncer; apoptose.

Abstract

Organoselenium compounds have attracted interest as potential antitumor agents due to their ability to modulate cellular redox balance and interfere with mechanisms essential for the survival of malignant cells. Selenium plays a physiological role in redox homeostasis through selenoproteins involved in the glutathione and thioredoxin systems; however, when incorporated into synthetic organic molecules, it can exhibit antioxidant or pro-oxidant behavior, depending on its chemical structure, concentration, and cellular context. In tumor cells, which often exhibit elevated basal production of reactive oxygen species and greater dependence on antioxidant mechanisms, pro-oxidant organoselenium compounds can elevate oxidative stress above the cellular tolerance threshold. This imbalance promotes protein oxidation, lipid peroxidation, DNA damage, impaired mitochondrial function,

CC BY

RSV
ISSN 2674-8584

Received: 13/08/2026 - **Accepted:** 10/09/2026
Vol: 08.09
DOI: 10.66104/da8e1h50
Pages: 1-38

and alterations in signaling pathways associated with proliferation and survival. The loss of mitochondrial membrane potential, disruption of the cell cycle, and activation of proteins related to the damage response can culminate in the induction of apoptosis. Furthermore, differences in the redox state between tumor and non-tumor cells may provide a potential therapeutic window for the selective action of these compounds. Thus, this review discusses the relationship between reactive oxygen species and the antitumor activity of organoselenium compounds, emphasizing redox modulation, molecular damage, mitochondrial dysfunction, cell cycle regulation, and apoptosis induction as mechanisms relevant to their pharmacological potential.

Keywords: organoselenium compounds; reactive oxygen species; oxidative stress; cancer; apoptosis.

Resumen

Los compuestos organoselenados han despertado interés como posibles agentes antitumorales debido a su capacidad para modular el equilibrio redox celular e interferir en mecanismos esenciales para la supervivencia de las células malignas. El selenio participa fisiológicamente en la homeostasis redox a través de las selenoproteínas implicadas en los sistemas del glutatión y de la tiorredoxina; sin embargo, cuando se incorpora a moléculas orgánicas sintéticas, puede presentar un comportamiento antioxidante o prooxidante, dependiendo de la estructura química, la concentración y el contexto celular. En las células tumorales, que a menudo presentan una elevada producción basal de especies reactivas de oxígeno y una mayor dependencia de los mecanismos antioxidantes, los compuestos organoselenados prooxidantes pueden elevar la presión oxidativa por encima del límite de tolerancia celular. Este desequilibrio favorece la oxidación de proteínas, la peroxidación lipídica, el daño al ADN, el deterioro de la función mitocondrial y la alteración de las vías de señalización asociadas a la proliferación y la supervivencia.

CC BY

RSV
ISSN 2674-8584

Received: 13/08/2026 - **Accepted:** 10/09/2026
Vol: 08.09
DOI: 10.66104/da8e1h50
Pages: 1-38

La pérdida del potencial de membrana mitocondrial, la interrupción del ciclo celular y la activación de proteínas relacionadas con la respuesta al daño pueden culminar en la inducción de la apoptosis. Además, las diferencias entre el estado redox de las células tumorales y no tumorales pueden ofrecer una posible ventana terapéutica para la acción selectiva de estos compuestos. Así pues, esta revisión analiza la relación entre las especies reactivas del oxígeno y la actividad antitumoral de los compuestos organoselenados, haciendo hincapié en la modulación redox, el daño molecular, la disfunción mitocondrial, la regulación del ciclo celular y la inducción de la apoptosis como mecanismos relevantes para su potencial farmacológico.
Palabras clave: compuestos organoselenados; especies reactivas del oxígeno; estrés oxidativo; cáncer; apoptosis.

1. Introdução

O câncer constitui um dos principais desafios contemporâneos para a saúde pública, em razão de sua elevada incidência, mortalidade e complexidade biológica. Sua progressão envolve alterações genéticas, epigenéticas e metabólicas que favorecem a proliferação celular descontrolada, a evasão dos mecanismos de morte, a adaptação ao microambiente tumoral e o desenvolvimento de resistência terapêutica (BRAY et al., 2024). Diante desse cenário, a busca por novos agentes antineoplásicos tem se concentrado na identificação de moléculas capazes de atuar sobre diferentes processos essenciais à sobrevivência das células tumorais, especialmente aqueles relacionados ao controle do ciclo celular, ao dano molecular e à morte celular programada (LABRIE et al., 2022).

Entre os mecanismos envolvidos na progressão tumoral, o equilíbrio redox celular tem recebido atenção crescente, uma vez que alterações na produção e na remoção de espécies reativas de oxigênio estão diretamente relacionadas à manutenção do fenótipo maligno (XING et al., 2022). As espécies reativas de oxigênio são continuamente produzidas durante o metabolismo celular e, em concentrações controladas, participam de diferentes processos fisiológicos de

CC BY

RSV
ISSN 2674-8584

Received: 13/08/2026 - **Accepted:** 10/09/2026
Vol: 08.09
DOI: 10.66104/da8e1h50
Pages: 1-38

sinalização; entretanto, quando sua geração supera a capacidade dos sistemas antioxidantes, estabelece-se o estresse oxidativo, condição capaz de promover alterações em lipídios, proteínas e ácidos nucleicos (RENAUDIN, 2021). Em células tumorais, esse processo assume caráter particular, pois níveis moderadamente elevados de espécies reativas podem favorecer sinalização proliferativa, sobrevivência e adaptação metabólica, enquanto concentrações excessivas podem ultrapassar a capacidade antioxidante celular, promover dano molecular e desencadear mecanismos de morte (CHEUNG; VOUSDEN, 2022).

Essa vulnerabilidade redox tem sido explorada como estratégia para o desenvolvimento de compostos com potencial antitumoral, uma vez que diferenças no metabolismo oxidativo entre células normais e malignas podem constituir uma janela terapêutica para agentes capazes de modular seletivamente o estado redox celular (PETRONEK et al., 2021). Nesse contexto, os compostos organosselenados têm se destacado por suas propriedades químicas e farmacológicas, pois a incorporação do selênio em diferentes estruturas moleculares pode conferir atividades biológicas relacionadas à modulação de processos de oxidação e redução, incluindo efeitos antioxidantes e antitumorais (CHUAI et al., 2021). Essa atividade é fortemente dependente das características estruturais do composto, que influenciam sua reatividade frente às espécies oxidantes e sua capacidade de participar de processos redox (SINGH; KUNWAR, 2021). Em células tumorais, a atividade pró-oxidante assume particular importância, pois o aumento adicional da pressão oxidativa pode ultrapassar a capacidade adaptativa dessas células, comprometer sistemas essenciais à manutenção da homeostase e favorecer a ativação de mecanismos de morte celular (PETRONEK et al., 2021).

A ação dos compostos organosselenados pode envolver diferentes alvos celulares, incluindo grupos tiol presentes em proteínas, sistemas relacionados à glutationa, enzimas antioxidantes e componentes da sinalização redox. A reatividade do selênio com resíduos de cisteína e outros grupos sulfidrila permite modificar o estado de oxidação de proteínas regulatórias, interferindo em processos associados

CC BY

RSV
ISSN 2674-8584

Received: 13/08/2026 - **Accepted:** 10/09/2026
Vol: 08.09
DOI: 10.66104/da8e1h50
Pages: 1-38

à proliferação, sobrevivência e apoptose (BARCHIELLI; CAPPERUCCI; TANINI, 2022). Além disso, alterações em sistemas dependentes de glutationa e tioredoxina podem reduzir a capacidade das células tumorais de controlar o acúmulo de espécies reativas, favorecendo o estabelecimento de um ambiente pró-oxidante (KURŠVIETIENĖ et al., 2020). Como consequência, a intensificação do estresse oxidativo pode comprometer a integridade das membranas, promover oxidação de proteínas e dano ao DNA, alterar a função mitocondrial e interferir em vias de sinalização relacionadas à sobrevivência celular, contribuindo para a ativação de mecanismos apoptóticos (CHEN et al., 2020).

A mitocôndria representa um dos principais componentes envolvidos na resposta ao estresse oxidativo, uma vez que atua simultaneamente como fonte de espécies reativas de oxigênio e como importante alvo de seus efeitos, participando também da regulação do metabolismo energético e da morte celular (PALMA et al., 2024). O aumento persistente da pressão oxidativa pode comprometer componentes da cadeia respiratória, favorecer a perda do potencial de membrana mitocondrial e aumentar a permeabilidade da membrana externa, eventos diretamente associados à ativação da via intrínseca da apoptose (ZAIB et al., 2022). Como consequência, ocorre a liberação de citocromo c para o citoplasma, onde essa proteína participa da formação do apoptossomo e da ativação sequencial da caspase-9 e de caspases efetoras, estabelecendo uma conexão funcional entre desequilíbrio redox, disfunção mitocondrial e execução da morte celular programada (PESSOA, 2022).

Além da mitocôndria, o material genético constitui um alvo relevante da ação pró-oxidante, uma vez que o excesso de espécies reativas de oxigênio pode promover oxidação de bases nitrogenadas, formação de sítios abásicos e quebras de fita simples ou dupla no DNA, contribuindo para instabilidade genômica e comprometimento da viabilidade celular (ZHAO et al., 2023). Em condições de dano persistente, mecanismos de vigilância genômica podem interromper a progressão do ciclo celular por meio da ativação de checkpoints, permitindo tentativa de reparo ou, quando as lesões são extensas e irreversíveis, direcionando a célula para

CC BY

ISSN 2674-8584

Received: 13/08/2026 - **Accepted:** 10/09/2026
Vol: 08.09
DOI: 10.66104/da8e1h50
Pages: 1-38

senescência ou morte programada (MATTHEWS; BERTOLI; DE BRUIN, 2022). Esse mecanismo também foi observado experimentalmente em células tumorais tratadas com imidazo[1,2-a]piridinas seleniladas, nas quais o aumento do dano ao DNA foi acompanhado pela elevação de γH2AX e p53, além de alterações no ciclo celular e indução de apoptose (ALMEIDA et al., 2018). Dessa forma, o dano genômico funciona como um importante elo entre sobrecarga oxidativa e ativação de mecanismos de morte celular em tumores.

A interferência no ciclo celular também constitui um mecanismo relevante da atividade antitumoral de compostos organosselenados, pois a interrupção da progressão entre suas diferentes fases reduz a capacidade proliferativa das células malignas e pode limitar a expansão clonal do tumor. Em células MCF-7, derivados selenilados de imidazo[1,2-a]piridina promoveram acúmulo expressivo na fase G2/M, acompanhado por alterações em ciclina A, aumento da população sub-G1 e indução de apoptose, demonstrando a relação entre bloqueio do ciclo e perda da viabilidade tumoral (ALMEIDA et al., 2018). Esse padrão também é observado com outras formas de selênio: a seleno-ovalbumina induziu parada do ciclo na fase S em células HepG2, simultaneamente ao aumento de espécies reativas, redução do potencial de membrana mitocondrial e ativação da via apoptótica mediada por Bax/Bcl-2 (SUN et al., 2021). Além disso, diferentes derivados organosselenados sintéticos demonstraram capacidade antiproliferativa e pró-apoptótica em células tumorais, com modulação de proteínas como Bcl-2 e caspase-3, reforçando que alterações no controle proliferativo podem atuar de forma integrada aos mecanismos de morte celular (HE et al., 2020).

A apoptose representa um dos principais desfechos desejáveis na terapia antitumoral por promover a eliminação regulada de células danificadas ou funcionalmente comprometidas. Esse processo envolve alterações morfológicas e bioquímicas coordenadas, incluindo condensação da cromatina, fragmentação do DNA, retração celular e ativação de caspases responsáveis pela fase executora da morte celular (CARNEIRO; EL-DEIRY, 2020). A externalização da fosfatidilserina

CC BY

ISSN 2674-8584

Received: 13/08/2026 - **Accepted:** 10/09/2026
Vol: 08.09
DOI: 10.66104/da8e1h50
Pages: 1-38

para a face externa da membrana plasmática constitui outro evento característico, funcionando como um sinal para o reconhecimento e a remoção das células apoptóticas por células fagocíticas (FURUTA; ZHOU, 2023). Em modelos de câncer colorretal tratados com a imidazo[1,2-a]piridina selenilada MRK-107, a ativação das caspases 3/7 e o predomínio de células apoptóticas reforçaram a participação desse mecanismo na atividade antitumoral de compostos organosselenados (GOMES et al., 2023). Dessa forma, a capacidade de reativar ou intensificar vias apoptóticas constitui uma estratégia relevante no desenvolvimento de novos agentes antineoplásicos, especialmente em tumores que adquiriram mecanismos de resistência à morte celular.

Outro aspecto relevante é a possibilidade de seletividade entre células tumorais e não tumorais, uma vez que células malignas frequentemente apresentam metabolismo intensificado, produção basal elevada de espécies reativas de oxigênio e maior dependência de sistemas antioxidantes para preservar sua sobrevivência (LI et al., 2024). Essa condição cria uma vulnerabilidade redox potencialmente explorável, pois estratégias capazes de aumentar adicionalmente a produção de espécies oxidantes ou comprometer mecanismos de neutralização podem ultrapassar o limiar de tolerância das células tumorais e induzir citotoxicidade preferencial em relação às células normais (ALI et al., 2024). Essa seletividade também foi observada experimentalmente para a imidazo[1,2-a]piridina selenilada MRK-107, que apresentou índices de seletividade de 9,24 para células Caco-2 e 19,63 para HT-29 em comparação com células não tumorais NIH/3T3, além de permitir maior recuperação proliferativa das células não malignas após a retirada do tratamento (GOMES et al., 2023).

Dessa forma, a exploração das diferenças no estado redox entre tecidos tumorais e normais constitui uma possível janela terapêutica para o desenvolvimento de agentes antineoplásicos mais seletivos (GOMES et al., 2023). Diante disso, os compostos organosselenados representam uma classe promissora para investigação antitumoral, sobretudo por sua capacidade de modular o estado redox

CC BY

RSV
ISSN 2674-8584

Received: 13/08/2026 - **Accepted:** 10/09/2026
Vol: 08.09
DOI: 10.66104/da8e1h50
Pages: 1-38

e interferir em diferentes mecanismos associados à sobrevivência celular (KIM et al., 2021). A combinação entre aumento de espécies reativas de oxigênio, dano molecular, disfunção mitocondrial, bloqueio da proliferação e ativação da apoptose constitui uma base mecanística relevante para compreender seu potencial farmacológico (GARBO et al., 2023). Assim, esta revisão tem como objetivo discutir o papel das espécies reativas de oxigênio na atividade antitumoral de compostos organosselenados, com ênfase nos mecanismos relacionados ao estresse oxidativo, ao dano ao DNA, à regulação do ciclo celular e à indução de apoptose.

1.1 Objetivos Gerais

Realizar uma revisão da literatura sobre o potencial antitumoral dos compostos organosselenados, enfatizando sua capacidade de modular o estado redox celular e o papel das espécies reativas de oxigênio nos mecanismos associados ao dano molecular, à disfunção mitocondrial, ao bloqueio da proliferação e à indução de apoptose em células tumorais.

2. Revisão da Literatura

2.1. Selênio e Homeostase Redox Celular

O selênio é um micronutriente essencial cuja importância biológica está relacionada principalmente à sua incorporação em selenoproteínas envolvidas na manutenção da homeostase redox, como as glutationa peroxidases e as tioredoxina redutases, responsáveis pela remoção de peróxidos, regeneração de grupos sulfidrila e preservação do estado reduzido de proteínas e metabólitos celulares (ZHANG et al., 2020). A homeostase redox representa um equilíbrio dinâmico entre a produção de espécies oxidantes e a capacidade antioxidante celular, uma vez que espécies reativas de oxigênio, como o ânion superóxido e o peróxido de hidrogênio, também desempenham funções fisiológicas na proliferação, diferenciação, metabolismo e sinalização celular (SIES; JONES, 2020). A mitocôndria apresenta papel central nesse processo, pois constitui importante fonte de espécies reativas durante a cadeia respiratória e, simultaneamente, um de seus principais alvos (HEBBAR et al., 2021). Nesse contexto, selenoproteínas como glutationa peroxidase

CC BY

RSV
ISSN 2674-8584

Received: 13/08/2026 - **Accepted:** 10/09/2026
Vol: 08.09
DOI: 10.66104/da8e1h50
Pages: 1-38

e tioredoxina redutase limitam o acúmulo de peróxidos e contribuem para a manutenção de proteínas e outros componentes celulares em condições redox adequadas à sua função (SAITO, 2022).

Além de participar das selenoproteínas, o selênio pode integrar compostos orgânicos sintéticos com diferentes propriedades redox. Os organosselenados podem atuar tanto como antioxidantes, mimetizando parcialmente sistemas como a glutationa peroxidase, quanto como pró-oxidantes, promovendo a oxidação de grupos tiol e interferindo em mecanismos dependentes de glutationa e tioredoxina (ANGHINONI et al., 2023). Essa dualidade está diretamente relacionada à estrutura molecular, ao estado de oxidação, à concentração e ao ambiente bioquímico em que o composto se encontra (MAMGAIN; KOSTIC; SINGH, 2023). Assim, modificações estruturais relativamente pequenas podem alterar significativamente a atividade biológica, a seletividade celular e o mecanismo de ação dessas moléculas, característica relevante para o desenvolvimento racional de novos compostos de interesse farmacológico (FRIZON et al., 2020).

A manutenção desse equilíbrio também depende da disponibilidade e da regeneração contínua de sistemas redutores, especialmente a glutationa e a tioredoxina. A razão entre glutationa reduzida e oxidada constitui importante indicador do estado redox intracelular e reflete a capacidade da célula de responder ao aumento da demanda oxidativa (KALININA; GAVRILIUK, 2020). Quando os mecanismos compensatórios são insuficientes, o acúmulo de modificações oxidativas pode comprometer proteínas, membranas, enzimas e material genético (JOVANOVIĆ et al., 2022). Os compostos organosselenados podem atuar em diferentes pontos dessa rede, favorecendo a remoção de espécies oxidantes ou, em determinadas condições, reduzindo a disponibilidade de equivalentes redutores. Essa capacidade de deslocar o equilíbrio redox explica a ocorrência de efeitos citoprotetores ou citotóxicos dependendo do composto, da concentração e do contexto celular (FRIZON et al., 2020).

CC BY

ISSN 2674-8584

Received: 13/08/2026 - **Accepted:** 10/09/2026
Vol: 08.09
DOI: 10.66104/da8e1h50
Pages: 1-38

Nas células tumorais, essa dinâmica assume particular importância, pois a elevada atividade metabólica, a proliferação acelerada, a reprogramação energética e alterações mitocondriais estão frequentemente associadas ao aumento basal da produção de espécies reativas (GHONEUM et al., 2020). Para sobreviver nesse ambiente, células malignas reforçam sistemas antioxidantes e mecanismos de reparo, mantendo as espécies reativas em níveis que favorecem a sinalização proliferativa sem ultrapassar o limite de toxicidade (AZMANOVA; PITTO-BARRY, 2022). Essa condição cria uma vulnerabilidade que pode ser explorada terapeuticamente, pois a interferência na glutationa, na tioredoxina, em enzimas antioxidantes ou na produção mitocondrial de espécies reativas pode conduzir as células tumorais à sobrecarga oxidativa e à ativação de mecanismos de morte celular (MANI; SWARGIARY; RALPH, 2022). Dessa forma, a modulação redox por compostos organosselenados constitui uma estratégia promissora para explorar seletivamente a maior vulnerabilidade oxidativa das células malignas (STOLWIJK et al., 2020), embora sua efetividade dependa de fatores como estrutura molecular, concentração, biodisponibilidade, seletividade e capacidade de atingir compartimentos intracelulares específicos (GALLO-RODRIGUEZ; RODRIGUEZ, 2024). Assim, o selênio e seus derivados orgânicos apresentam relevância no desenvolvimento de novas estratégias antineoplásicas baseadas na manipulação controlada da homeostase redox (STOLWIJK et al., 2020)

2.2. Espécies Reativas de Oxigênio e Estresse Oxidativo em Células Tumorais

As espécies reativas de oxigênio (ROS), incluindo ânion superóxido, peróxido de hidrogênio e radical hidroxila, exercem funções fisiológicas na sinalização celular, proliferação, diferenciação, resposta imune e adaptação metabólica, mas tornam-se prejudiciais quando sua produção supera a capacidade antioxidante da célula, estabelecendo o estresse oxidativo (PERILLO et al., 2020; ARFIN et al., 2021). Em células tumorais, essa relação é particularmente complexa, pois níveis moderadamente elevados de ROS podem favorecer proliferação, angiogênese,

CC BY

RSV
ISSN 2674-8584

Received: 13/08/2026 - **Accepted:** 10/09/2026
Vol: 08.09
DOI: 10.66104/da8e1h50
Pages: 1-38

invasão e sobrevivência, enquanto concentrações excessivas promovem dano irreversível e morte celular (CHEUNG; VOUSDEN, 2022; NAKAMURA; TAKADA, 2021). A elevada demanda energética, a reprogramação metabólica, alterações mitocondriais, hipóxia e inflamação contribuem para o aumento da produção de oxidantes nos tumores, que compensam essa pressão por meio do fortalecimento de seus sistemas antioxidantes (PAREDES; WILLIAMS; SAN MARTIN, 2021; BAE; HALLIS; KWAK, 2024; HARRIS; DENICOLA, 2020). Modificações redox reversíveis em resíduos de cisteína também participam da regulação de proteínas envolvidas no fenótipo maligno, mas, quando a pressão oxidativa ultrapassa o limite adaptativo, ocorre transição da sinalização para a toxicidade celular (MIN; CHUN; KIM, 2023; CHEUNG; VOUSDEN, 2022). Nesse estágio, ROS promovem peroxidação lipídica e formação de produtos reativos capazes de comprometer membranas e proteínas (CLEMENTE et al., 2020; VISTOLI et al., 2023), oxidam resíduos de aminoácidos e afetam enzimas e proteínas regulatórias (TURELL; ZEIDA; TRUJILLO, 2020; WANG et al., 2024; BONIFÁCIO et al., 2021), além de causar oxidação de bases, sítios abásicos e quebras no DNA, podendo superar os mecanismos de reparo e interromper o ciclo celular (POETSCH, 2020; GROELLY et al., 2023; CYBULLA; VINDIGNI, 2023).

A mitocôndria ocupa posição central nesse processo, pois atua simultaneamente como fonte e alvo das ROS. O dano oxidativo aos componentes da cadeia respiratória pode reduzir a eficiência da transferência de elétrons e aumentar ainda mais a geração de oxidantes, criando um ciclo de amplificação associado à perda do potencial de membrana, aumento da permeabilidade mitocondrial e liberação de fatores pró-apoptóticos (JEŽEK et al., 2020; MURPHY; HARTLEY, 2020; BIELAWSKA et al., 2022). Para evitar esse colapso, células malignas intensificam sistemas baseados em glutationa, tioredoxina e outras enzimas antioxidantes, tornando-se metabolicamente dependentes dessas defesas e, consequentemente, vulneráveis à sua inibição (GU et al., 2024; MALIN et al., 2021). Essa característica sustenta estratégias terapêuticas pró-oxidantes, nas quais

CC BY

RSV
ISSN 2674-8584

Received: 13/08/2026 - **Accepted:** 10/09/2026
Vol: 08.09
DOI: 10.66104/da8e1h50
Pages: 1-38

se busca aumentar a geração de ROS ou reduzir a capacidade antioxidante até que a célula tumoral ultrapasse seu limite de tolerância (JIANG et al., 2023). Os compostos organosselenados apresentam particular interesse nesse contexto por sua capacidade de interferir em grupos tiol, glutationa, tioredoxina e componentes mitocondriais, promovendo alterações do estado redox que podem culminar em bloqueio proliferativo e morte celular (MADABENI et al., 2024; NIU et al., 2021). Sua atividade pró-oxidante depende da estrutura química, concentração e ambiente celular e pode elevar significativamente a produção de ROS em células tumorais, que já apresentam elevada pressão oxidativa basal (HOU et al., 2022; SAK et al., 2022; SHAABAN et al., 2024).

Entre os principais alvos desses compostos estão os sistemas da glutationa e da tioredoxina. A oxidação ou redução da disponibilidade de glutationa compromete o tamponamento redox e favorece o acúmulo de peróxidos, especialmente em células tumorais altamente dependentes dessa molécula para sustentar crescimento e resistência ao estresse (BUISSON et al., 2021; NIU et al., 2021; CARLISLE et al., 2020). De maneira semelhante, a interferência no sistema tioredoxina/tioredoxina redutase altera proteínas redox-sensíveis e compromete vias de sobrevivência, efeito que pode ser intensificado quando os dois sistemas antioxidantes são simultaneamente afetados (ZHANG et al., 2023; GHAREEB; METANIS, 2020; FISHER et al., 2022). Os organosselenados também podem aumentar o escape eletrônico mitocondrial, elevar ROS, reduzir o potencial de membrana e favorecer apoptose (WINTER; YADAV; RUTTER, 2022; CHEN et al., 2023; TANG et al., 2021), além de promover peroxidação lipídica e alterações em proteínas de membrana (JOMOVA et al., 2023; CLEMENTE et al., 2020), dano ao DNA e ativação de respostas relacionadas à parada do ciclo e morte celular (BENASSI et al., 2021; DOS SANTOS et al., 2022). Alterações redox também podem atingir vias de sobrevivência como PI3K/Akt/mTOR e MAPK, modificando a resposta proliferativa de maneira dependente da intensidade e duração do estímulo (YANG et al., 2022; ROJAS et al., 2022; GARCÍA-SANTOS et al., 2024). Como células malignas operam mais próximas

CC BY

RSV
ISSN 2674-8584

Received: 13/08/2026 - **Accepted:** 10/09/2026
Vol: 08.09
DOI: 10.66104/da8e1h50
Pages: 1-38

do limite de tolerância oxidativa, essa diferença em relação às células normais pode gerar uma janela terapêutica favorável à seletividade (XIONG et al., 2025; MA et al., 2021). Assim, os organosselenados podem explorar a dependência redox tumoral por meio da perturbação simultânea de sistemas antioxidantes, mitocôndrias, membranas e DNA, convertendo um estado adaptativo favorável à progressão tumoral em uma condição de sobrecarga oxidativa incompatível com a sobrevivência celular (ALI et al., 2021; BADIRUJJAMAN; PAL; BHABAK, 2023).

2.3. Dano oxidativo ao Dna como mecanismo antitumoral

O DNA constitui um dos principais alvos das espécies reativas de oxigênio e, por isso, participa de maneira central da atividade antitumoral de agentes pró-oxidantes (SRINIVAS et al., 2021). O estresse oxidativo pode provocar modificações em bases nitrogenadas, sítios abásicos, alterações na desoxirribose e quebras de fita simples ou dupla, sendo a guanina particularmente suscetível à oxidação devido ao seu baixo potencial de ionização (CHATGILIALOĞLU; O'NEILL, 2021). Entre os produtos decorrentes desse processo destaca-se a 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina, utilizada como marcador de dano oxidativo e capaz de favorecer erros de pareamento e mutações quando não adequadamente reparada (CHIORCEA-PAQUIM, 2022; KIM et al., 2022). Em condições normais, sistemas de vigilância genômica reconhecem e corrigem essas lesões; entretanto, quando o dano excede a capacidade de reparo, ocorre ativação de mecanismos de parada do ciclo celular e morte programada (GROELLY et al., 2023). Essa condição é particularmente relevante em células tumorais, caracterizadas por instabilidade genômica, intensa replicação e alterações em mecanismos de reparo, tornando-as mais vulneráveis ao aumento adicional do dano oxidativo (LI et al., 2022). As quebras de fita dupla representam lesões especialmente graves e induzem respostas como a fosforilação da histona H2AX, formando γH2AX, marcador amplamente associado ao reconhecimento e recrutamento de proteínas de reparo nas regiões danificadas

CC BY

RSV
ISSN 2674-8584

Received: 13/08/2026 - **Accepted:** 10/09/2026
Vol: 08.09
DOI: 10.66104/da8e1h50
Pages: 1-38

(BARROSO; AGUILERA, 2021; RAHMANIAN; SHOKRZADEH; ESKANDANI, 2021; MIN et al., 2022).

A resposta ao dano genômico envolve proteínas responsáveis por determinar se a célula interromperá o ciclo, reparará as lesões ou será direcionada à morte, destacando-se p53 como importante integrador desses sinais (VADDAVALLI et al., 2022). Quando ativada, p53 pode bloquear temporariamente a progressão celular e favorecer o reparo; diante de danos extensos ou persistentes, porém, passa a estimular fatores pró-apoptóticos e reduzir mecanismos de sobrevivência, estabelecendo uma conexão direta entre integridade genômica e apoptose (PAUL et al., 2021; ABUETABH et al., 2022). Os checkpoints celulares também impedem que DNA lesionado seja replicado ou distribuído às células-filhas, embora essas barreiras frequentemente estejam comprometidas em tumores (LI et al., 2023). Nesse contexto, compostos organosselenados pró-oxidantes podem intensificar o acúmulo de danos e promover bloqueio em fases específicas do ciclo celular (LIU et al., 2022). Além da produção indireta de lesões por ROS, alguns organosselenados podem interagir diretamente com o DNA por intercalação ou associação com regiões da dupla hélice, afetando replicação e transcrição (RAFIQUE et al., 2020). A combinação entre interação direta com o material genético e aumento do estresse oxidativo pode amplificar significativamente a citotoxicidade dessas moléculas (BENASSI et al., 2021; CHEN et al., 2020), sobrecarregando sistemas de reparo, ativando checkpoints, reduzindo a proliferação e aumentando a sinalização pró-apoptótica (ZHAO et al., 2023; NGOI et al., 2024; AN et al., 2024).

O dano genômico também está intimamente conectado à disfunção mitocondrial e à amplificação do estresse oxidativo. Lesões no DNA podem estimular proteínas pró-apoptóticas que alteram a permeabilidade mitocondrial, enquanto a disfunção da organela aumenta a produção de ROS, formando um circuito de retroalimentação capaz de intensificar simultaneamente dano genético, desequilíbrio redox e perda da viabilidade celular (PATEL et al., 2020; BAO et al., 2020; O'MALLEY et al., 2020). Essa interação apresenta interesse terapêutico porque células tumorais

CC BY

RSV
ISSN 2674-8584

Received: 13/08/2026 - **Accepted:** 10/09/2026
Vol: 08.09
DOI: 10.66104/da8e1h50
Pages: 1-38

frequentemente dependem intensamente de mecanismos de reparo e tolerância ao dano para sustentar sua elevada taxa proliferativa (HUANG; ZHOU, 2021; DA COSTA et al., 2023). Assim, compostos organosselenados capazes de elevar a produção de espécies reativas e comprometer os mecanismos de manutenção da integridade genômica podem explorar uma vulnerabilidade inerente às células malignas (WAHYUNI et al., 2022). O dano ao DNA deve, portanto, ser compreendido como parte de uma rede integrada que envolve vigilância genômica, interrupção do ciclo, sinalização celular, disfunção mitocondrial e apoptose (COSTA DE ALMEIDA et al., 2021). A capacidade dos organosselenados de atuar simultaneamente sobre o equilíbrio redox e a integridade do material genético reforça o dano oxidativo ao DNA como um dos mecanismos relevantes para sua atividade antitumoral (BRTKO; PODOBA; MACEJOVA, 2024).

2.4. Disfunção mitocondrial e ativação da via Intrínseca da apoptose

A mitocôndria ocupa posição central na integração entre metabolismo energético, equilíbrio redox e morte celular, constituindo um dos principais alvos da ação pró-oxidante de compostos organosselenados (CHEN et al., 2023). Em células tumorais, alterações mitocondriais podem favorecer adaptação metabólica e proliferação, mas também aumentam a vulnerabilidade a elevações adicionais de espécies reativas de oxigênio (WANG et al., 2025). Quando o estresse oxidativo excede a capacidade de compensação, componentes da cadeia transportadora de elétrons são danificados, ocorre redução do potencial de membrana e aumento da permeabilidade mitocondrial, comprometendo a produção de ATP e favorecendo a liberação de proteínas pró-apoptóticas (CHEN et al., 2023). A via intrínseca da apoptose depende diretamente desse processo e do equilíbrio entre proteínas pró- e antiapoptóticas da família Bcl-2, que regulam a permeabilização da membrana mitocondrial (CZABOTAR; GARCIA-SAEZ, 2023). A liberação de citocromo c para o citoplasma permite a formação do apoptossomo e a ativação da caspase-9, seguida pelas caspases efetoras, principalmente caspases-3 e -7, culminando em

CC BY

RSV
ISSN 2674-8584

Received: 13/08/2026 - **Accepted:** 10/09/2026
Vol: 08.09
DOI: 10.66104/da8e1h50
Pages: 1-38

condensação da cromatina, fragmentação do DNA, retração celular e formação de corpos apoptóticos (BERTHELET; DUBREZ, 2023; ROBERTS; CRAWFORD; LONGLEY, 2022; WU et al., 2020).

A relação entre estresse oxidativo e disfunção mitocondrial pode formar um circuito de retroalimentação positiva, no qual o dano aos componentes da cadeia respiratória aumenta o escape de elétrons e a produção de espécies reativas, enquanto o aumento dessas espécies intensifica ainda mais o comprometimento da organela (WANG et al., 2023). Em células tumorais, esse processo pode ser decisivo para ultrapassar o limite entre adaptação e morte, sobretudo quando os sistemas antioxidantes já operam sob elevada demanda basal (WEI et al., 2023). Compostos organosselenados podem potencializar esse mecanismo por aumentarem a geração de espécies reativas, oxidarem grupos tiol, reduzirem a capacidade antioxidante e interferirem em proteínas envolvidas na manutenção da integridade mitocondrial (CHEN et al., 2020). Alterações no estado redox também podem modular proteínas da família Bcl-2 e outros reguladores da sobrevivência, promovendo maior suscetibilidade à permeabilização mitocondrial e à ativação da apoptose (SUN et al., 2021; DOS SANTOS et al., 2022). Dessa forma, a atividade desses compostos pode atingir simultaneamente o metabolismo energético, a estrutura da organela e os mecanismos moleculares que controlam a decisão entre sobrevivência e morte celular.

A intensidade dessa resposta varia conforme a dependência metabólica de cada tipo tumoral, já que diferentes células apresentam graus distintos de utilização da fosforilação oxidativa, glicólise e vias alternativas de geração de energia (WANG et al., 2023). Em células fortemente dependentes da função mitocondrial, pequenas alterações na cadeia respiratória podem produzir efeitos marcantes, enquanto outras linhagens podem compensar parcialmente o dano por reprogramação metabólica (ROLVER; SEVERIN; PEDERSEN, 2024), o que ajuda a explicar diferenças de sensibilidade entre tumores frente a compostos organosselenados (HE et al., 2020). Além disso, existe uma comunicação bidirecional entre mitocôndria e núcleo: o dano

CC BY

RSV
ISSN 2674-8584

Received: 13/08/2026 - **Accepted:** 10/09/2026
Vol: 08.09
DOI: 10.66104/da8e1h50
Pages: 1-38

ao DNA pode ativar sinais que favorecem a permeabilização mitocondrial, ao passo que a disfunção da organela aumenta a formação de espécies reativas e intensifica o dano genômico (BONORA et al., 2021; FONTANA; LIMONTA, 2021). Assim, a apoptose induzida por organosselenados resulta de uma rede integrada de eventos que envolve aumento de espécies reativas, perda da função mitocondrial, liberação de fatores pró-apoptóticos, ativação de caspases, dano ao DNA e interrupção da proliferação (NIE et al., 2020; KIM et al., 2020). Essa ação convergente sobre múltiplos processos celulares contribui para explicar a atividade antitumoral de diferentes moléculas organosselenadas, mesmo quando não apresentam um único alvo molecular predominante (RADOMSKA et al., 2021).

2.5. Via PI3K/Akt/mTOR e Regulação da sobrevivência celular

A via PI3K/Akt/mTOR constitui um dos principais eixos de sinalização envolvidos na sobrevivência, proliferação e adaptação metabólica das células tumorais (HE et al., 2021). Sua ativação ocorre em resposta a fatores de crescimento e outros estímulos extracelulares, levando ao recrutamento e ativação de Akt, que regula proteínas relacionadas ao metabolismo, ciclo celular, síntese de macromoléculas e resistência à apoptose (VASAN; CANTLEY, 2022). Em diversos tipos de câncer, alterações genéticas e moleculares podem manter essa via constitutivamente ativada, favorecendo crescimento contínuo, tolerância ao estresse e manutenção do fenótipo maligno. Entre seus principais alvos encontra-se mTOR, responsável por integrar sinais de nutrientes, energia e crescimento e por sustentar processos anabólicos essenciais à proliferação tumoral (POPOVA; JÜCKER, 2021).

A relação entre PI3K/Akt/mTOR e o estado redox é particularmente relevante para compreender a ação de compostos organosselenados. Alterações na concentração intracelular de espécies reativas podem modificar a atividade de componentes dessa via e de fosfatases regulatórias, influenciando a sinalização proliferativa e os mecanismos de adaptação antioxidante (LEE et al., 2020). Compostos organosselenados com atividade pró-oxidante podem aumentar a

CC BY

RSV
ISSN 2674-8584

Received: 13/08/2026 - **Accepted:** 10/09/2026
Vol: 08.09
DOI: 10.66104/da8e1h50
Pages: 1-38

geração de espécies reativas e interferir em sistemas redutores dependentes de grupos tiol, comprometendo progressivamente a sinalização de sobrevivência. A redução da atividade de Akt pode diminuir estímulos de crescimento, favorecer proteínas pró-apoptóticas e reduzir a capacidade das células tumorais de tolerar o dano oxidativo (EL-BAYOUMY et al., 2022).

A inibição dessa via também pode repercutir sobre o controle do ciclo celular e sobre a função mitocondrial. A redução da sinalização de Akt pode alterar ciclinas e outros reguladores da progressão celular, favorecendo desaceleração proliferativa ou bloqueio em fases específicas, sobretudo quando ocorre simultaneamente dano ao DNA (JIANG et al., 2020). Além disso, a perda de sinais de sobrevivência torna a mitocôndria mais suscetível à permeabilização e à liberação de fatores pró-apoptóticos. A interação com mecanismos mediados por p53 reforça essa resposta, pois a ativação de vias de dano genômico e a redução da sinalização dependente de Akt podem convergir para interrupção do ciclo e indução de apoptose (HAO et al., 2023; SHEN et al., 2023).

Assim, a modulação da via PI3K/Akt/mTOR representa um dos mecanismos que conectam a atividade pró-oxidante dos compostos organosselenados à redução da sobrevivência tumoral. Ao promover desequilíbrio redox, reduzir sinais proliferativos e comprometer simultaneamente metabolismo, ciclo celular e integridade mitocondrial, esses compostos podem tornar as células malignas menos capazes de compensar o dano acumulado (EL-BAYOUMY et al., 2022). Essa atuação integrada ajuda a explicar o potencial multialvo dos organosselenados e sua capacidade de favorecer a transição entre adaptação celular e morte programada (CHEN et al., 2020; ALI et al., 2021).

2.6. Integração dos mecanismos apoptóticos, seletividade tumoral e perspectivas terapêuticas

A atividade antitumoral dos compostos organosselenados resulta da integração de múltiplos mecanismos celulares que convergem para a redução da

CC BY

RSV
ISSN 2674-8584

Received: 13/08/2026 - **Accepted:** 10/09/2026
Vol: 08.09
DOI: 10.66104/da8e1h50
Pages: 1-38

proliferação e para a ativação da morte programada. O aumento da pressão oxidativa, o dano ao DNA, a disfunção mitocondrial e a redução de vias de sobrevivência atuam de forma interdependente, ampliando a resposta citotóxica (NOGUEIRA; BARBOSA; ROCHA, 2021). À medida que o estresse oxidativo se intensifica, aumentam as alterações em proteínas, lipídios e ácidos nucleicos, enquanto a célula perde eficiência para reparar lesões e manter a homeostase metabólica. Esse cenário favorece a interrupção do ciclo celular, a ativação de proteínas pró-apoptóticas e o recrutamento de caspases efetoras (HE et al., 2025). Assim, a redução da proliferação não deve ser compreendida apenas como consequência secundária da toxicidade, mas como parte de uma resposta organizada ao dano, na qual checkpoints celulares, alterações em ciclinas e perda de sinais de sobrevivência contribuem para a transição entre adaptação e apoptose.

A seletividade entre células tumorais e não tumorais constitui outro aspecto importante dessa atividade. Células malignas geralmente apresentam metabolismo mais intenso, maior produção basal de espécies reativas e maior dependência de sistemas antioxidantes, tornando-se mais vulneráveis a alterações adicionais no equilíbrio redox (XIONG et al., 2025). Em contraste, células não tumorais podem apresentar maior capacidade de compensação diante de níveis moderados de estresse oxidativo. Essa seletividade também depende da relação estrutura–atividade dos compostos organosselenados, uma vez que o tipo e a posição dos grupos ligados ao selênio, a distribuição eletrônica, a estabilidade dos intermediários e a capacidade de atravessar membranas influenciam sua potência, reatividade e mecanismo de ação (SHAABAN et al., 2024). Dessa forma, a presença do selênio isoladamente não determina a eficácia antitumoral, sendo necessária a avaliação racional da estrutura molecular e de sua resposta biológica (MARTÍNEZ et al., 2022).

Apesar dos resultados promissores observados em culturas celulares, a aplicação terapêutica desses compostos ainda depende de validação em modelos mais complexos. Estudos in vitro são importantes para caracterizar mecanismos celulares, mas não reproduzem integralmente biodisponibilidade, metabolismo

CC BY

RSV
ISSN 2674-8584

Received: 13/08/2026 - **Accepted:** 10/09/2026
Vol: 08.09
DOI: 10.66104/da8e1h50
Pages: 1-38

sistêmico, distribuição tecidual, eliminação e toxicidade em órgãos (GARBO et al., 2023). Modelos tridimensionais podem reduzir parte dessas limitações ao reproduzir gradientes de oxigênio e nutrientes, interação célula-célula, penetração de fármacos e características do microambiente tumoral de forma mais próxima da realidade (JENSEN; TENG, 2020). Ainda assim, estudos in vivo permanecem necessários para avaliar farmacocinética, segurança e eficácia sistêmica. Outra perspectiva relevante é a associação de organosselenados com quimioterápicos convencionais, utilizando a modulação redox, o comprometimento de mecanismos antioxidantes e o aumento do dano celular para potencializar a resposta terapêutica, desde que a toxicidade sobre tecidos não tumorais seja cuidadosamente avaliada (GARBO et al., 2023).

Portanto, o potencial antitumoral dos compostos organosselenados deve ser compreendido de maneira integrada, envolvendo desequilíbrio redox, dano molecular, bloqueio proliferativo, disfunção mitocondrial e ativação de caspases como mecanismos convergentes para a indução de apoptose (BADIRUJJAMAN; PAL; BHABAK, 2023). A seletividade apresentada por determinadas estruturas reforça a possibilidade de explorar diferenças metabólicas e redox entre células tumorais e não tumorais, enquanto a diversidade estrutural dessa classe oferece oportunidades para otimização farmacológica (GALLO-RODRIGUEZ; RODRIGUEZ, 2024). Entretanto, sua translação para aplicações terapêuticas dependerá da identificação de moléculas com maior seletividade, biodisponibilidade adequada, menor toxicidade sistêmica e manutenção da atividade antitumoral em modelos capazes de representar de forma mais fiel a complexidade do microambiente tumoral (SINGH; KUNWAR, 2021).

3. Considerações Finais

Os compostos organosselenados apresentam potencial relevante como agentes antitumorais por atuarem sobre o equilíbrio redox das células malignas e favorecerem o acúmulo de espécies reativas de oxigênio. Esse desequilíbrio pode desencadear dano ao DNA, disfunção mitocondrial, alterações no ciclo celular e

CC BY

RSV
ISSN 2674-8584

Received: 13/08/2026 - **Accepted:** 10/09/2026
Vol: 08.09
DOI: 10.66104/da8e1h50
Pages: 1-38

redução de vias de sobrevivência, culminando na ativação de caspases e indução de apoptose. Dessa forma, a atividade desses compostos parece resultar da integração de diferentes mecanismos celulares, e não da ação sobre um único alvo molecular.

Apesar dos resultados promissores, a aplicação terapêutica dos organosselenados ainda depende de estudos que confirmem sua seletividade, segurança, biodisponibilidade e eficácia em modelos mais complexos. O avanço dessa classe de moléculas exige, portanto, maior compreensão da relação entre estrutura química e atividade biológica, além da validação de seus efeitos em modelos tridimensionais, in vivo e em estratégias combinadas com outros agentes antineoplásicos.

Referências

ABUETABH, Yasser et al. DNA damage response revisited: the p53 family and its regulators provide endless cancer therapy opportunities. *Experimental & Molecular Medicine*, v. 54, n. 10, p. 1658–1669, 2022. DOI: 10.1038/s12276-022-00863-4. Disponível em: https://doi.org/10.1038/s12276-022-00863-4. Acesso em: 2 set. 2026.

ALI, Taufeeque et al. Generation of hydrogen peroxide in cancer cells: advancing therapeutic approaches for cancer treatment. *Cancers*, v. 16, n. 12, art. 2171, 2024. DOI: 10.3390/cancers16122171. Disponível em: https://doi.org/10.3390/cancers16122171. Acesso em: 2 set. 2026.

ALI, Wesam et al. The innovative potential of selenium-containing agents for fighting cancer and viral infections. *Drug Discovery Today*, v. 26, n. 1, p. 256–263, 2021. DOI: 10.1016/j.drudis.2020.10.014. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.drudis.2020.10.014. Acesso em: 3 set. 2026.

ALMEIDA, Gabriela M. et al. Novel selenylated imidazo[1,2-a]pyridines for breast cancer chemotherapy: inhibition of cell proliferation by Akt-mediated regulation, DNA cleavage and apoptosis. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, v. 503, n. 3, p. 1291–1297, 2018. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.07.039. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.07.039. Acesso em: 2 set. 2026.

AN, Xiaoqin et al. Oxidative cell death in cancer: mechanisms and therapeutic opportunities. *Cell Death & Disease*, v. 15, art. 556, 2024. DOI: 10.1038/s41419-024-

CC BY

RSV
ISSN 2674-8584

Received: 13/08/2026 - **Accepted:** 10/09/2026
Vol: 08.09
DOI: 10.66104/da8e1h50
Pages: 1-38

06939-5. Disponível em: https://doi.org/10.1038/s41419-024-06939-5. Acesso em: 2 set. 2026.

ANGHINONI, João M. et al. Recent advances in the synthesis and antioxidant activity of low molecular mass organoselenium molecules. *Molecules*, v. 28, n. 21, art. 7349, 2023. DOI: 10.3390/molecules28217349. Disponível em: https://doi.org/10.3390/molecules28217349. Acesso em: 2 set. 2026.

ARFIN, Suraiya et al. Oxidative stress in cancer cell metabolism. *Antioxidants*, v. 10, n. 5, art. 642, 2021. DOI: 10.3390/antiox10050642. Disponível em: https://doi.org/10.3390/antiox10050642. Acesso em: 2 set. 2026.

AZMANOVA, Maria; PITTO-BARRY, Anaïs. Oxidative stress in cancer therapy: friend or enemy? *ChemBioChem*, v. 23, n. 10, e202100641, 2022. DOI: 10.1002/cbic.202100641. Disponível em: https://doi.org/10.1002/cbic.202100641. Acesso em: 2 set. 2026.

BADIRUJJAMAN, Md.; PAL, Nikita; BHABAK, Krishna P. Small-molecule organoselenocyanates: recent developments toward synthesis, anticancer, and antioxidant activities. *Current Opinion in Chemical Biology*, v. 75, art. 102337, 2023. DOI: 10.1016/j.cbpa.2023.102337. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2023.102337. Acesso em: 3 set. 2026.

BAE, Taegeun; HALLIS, Steffanus Pranoto; KWAK, Mi-Kyoung. Hypoxia, oxidative stress, and the interplay of HIFs and NRF2 signaling in cancer. *Experimental & Molecular Medicine*, v. 56, p. 501–514, 2024. DOI: 10.1038/s12276-024-01180-8. Disponível em: https://doi.org/10.1038/s12276-024-01180-8. Acesso em: 2 set. 2026.

BAO, Xuhui et al. Limited MOMP, ATM, and their roles in carcinogenesis and cancer treatment. *Cell & Bioscience*, v. 10, art. 81, 2020. DOI: 10.1186/s13578-020-00442-y. Disponível em: https://doi.org/10.1186/s13578-020-00442-y. Acesso em: 2 set. 2026.

BARCHIELLI, Giulia; CAPPERUCCI, Antonella; TANINI, Damiano. The role of selenium in pathologies: an updated review. *Antioxidants*, v. 11, n. 2, art. 251, 2022. DOI: 10.3390/antiox11020251. Disponível em: https://doi.org/10.3390/antiox11020251. Acesso em: 1 set. 2026.

BARROSO, Sonia I.; AGUILERA, Andrés. Detection of DNA double-strand breaks by γ-H2AX immunodetection. *Methods in Molecular Biology*, v. 2153, p. 1–8, 2021. DOI: 10.1007/978-1-0716-0644-5_1. Disponível em: https://doi.org/10.1007/978-1-0716-

CC BY

RSV
ISSN 2674-8584

Received: 13/08/2026 - **Accepted:** 10/09/2026
Vol: 08.09
DOI: 10.66104/da8e1h50
Pages: 1-38

0644-5_1. Acesso em: 2 set. 2026.

BENASSI, J. C. et al. Novel dihydropyrimidinone-derived selenoesters as potential cytotoxic agents to human hepatocellular carcinoma: molecular docking and DNA fragmentation. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, v. 21, n. 6, p. 703–715, 2021. DOI: 10.2174/1871520620666200728124640. Disponível em: https://doi.org/10.2174/1871520620666200728124640. Acesso em: 2 set. 2026.

BERTHELET, Jonathan; DUBREZ, Laurence. Regulated cell death pathways and their roles in homeostasis, infection, inflammation, and tumorigenesis. *Experimental & Molecular Medicine*, v. 55, p. 1014–1030, 2023. DOI: 10.1038/s12276-023-01069-y. Disponível em: https://doi.org/10.1038/s12276-023-01069-y. Acesso em: 2 set. 2026.

BIELAWSKA, Krystyna et al. Mitochondrial dysfunction and apoptosis in cancer: molecular mechanisms and therapeutic perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 23, 2022. Disponível em: https://www.mdpi.com/journal/ijms. Acesso em: 2 set. 2026.

BONIFÁCIO, Vasco D. B. et al. Cysteine metabolic circuitries: druggable targets in cancer. *British Journal of Cancer*, v. 124, p. 862–879, 2021. DOI: 10.1038/s41416-020-01156-1. Disponível em: https://doi.org/10.1038/s41416-020-01156-1. Acesso em: 2 set. 2026.

BONORA, Massimo et al. Mitochondrial control of genomic instability in cancer. *Cancers*, v. 13, n. 8, art. 1914, 2021. DOI: 10.3390/cancers13081914. Disponível em: https://doi.org/10.3390/cancers13081914. Acesso em: 2 set. 2026.

BRAY, Freddie et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, v. 74, n. 3, p. 229–263, 2024. DOI: 10.3322/caac.21834. Disponível em: https://doi.org/10.3322/caac.21834. Acesso em: 1 set. 2026.

BRTKO, Julius; PODOBA, Jan; MACEJOVA, Dana. Selenium—its role in physiology and endocrinology and as organoselenium compounds in oncology: a minireview. *Endocrine Regulations*, v. 58, n. 1, p. 233–241, 2024. DOI: 10.2478/enr-2024-0028. Disponível em: https://doi.org/10.2478/enr-2024-0028. Acesso em: 2 set. 2026.

BUISSON, Rémi et al. Glutathione and its precursors in cancer. *Current Opinion in Biotechnology*, v. 68, p. 292–299, 2021. DOI: 10.1016/j.copbio.2021.03.001. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.copbio.2021.03.001. Acesso em: 2 set. 2026.

CC BY

RSV
ISSN 2674-8584

Received: 13/08/2026 - **Accepted:** 10/09/2026
Vol: 08.09
DOI: 10.66104/da8e1h50
Pages: 1-38

CARLISLE, Anne E. et al. Selenium detoxification is required for cancer-cell survival. *Nature Metabolism*, v. 2, p. 603–611, 2020. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32694795/. Acesso em: 2 set. 2026.

CARNEIRO, Benedito A.; EL-DEIRY, Wafik S. Targeting apoptosis in cancer therapy. *Nature Reviews Clinical Oncology*, v. 17, n. 7, p. 395–417, 2020. DOI: 10.1038/s41571-020-0341-y. Disponível em: https://doi.org/10.1038/s41571-020-0341-y. Acesso em: 2 set. 2026.

CHATGILIALOĞLU, Chryssostomos; O'NEILL, Peter. Free radicals associated with DNA damage. *Experimental Gerontology*, v. 151, art. 111403, 2021. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/. Acesso em: 2 set. 2026.

CHEN, Yi et al. Methylseleninic acid induces apoptosis of human bladder cancer cells through the ROS-mediated mitochondrial pathway. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, v. 37, n. 8, e23387, 2023. DOI: 10.1002/jbt.23387. Disponível em: https://doi.org/10.1002/jbt.23387. Acesso em: 2 set. 2026.

CHEN, Zhen et al. Rational design and action mechanisms of chemically innovative organoselenium in cancer therapy. *Chemical Communications*, v. 56, n. 2, p. 179–196, 2020. DOI: 10.1039/C9CC07683B. Disponível em: https://doi.org/10.1039/C9CC07683B. Acesso em: 3 set. 2026.

CHEUNG, Eric C.; VOUSDEN, Karen H. The role of ROS in tumour development and progression. *Nature Reviews Cancer*, v. 22, p. 280–297, 2022. DOI: 10.1038/s41568-021-00435-0. Disponível em: https://doi.org/10.1038/s41568-021-00435-0. Acesso em: 2 set. 2026.

CHIORCEA-PAQUIM, Ana-Maria. 8-Oxoguanine and 8-oxodeoxyguanosine biomarkers of oxidative DNA damage: a review on HPLC-ECD determination. *Molecules*, v. 27, n. 5, art. 1620, 2022. DOI: 10.3390/molecules27051620. Disponível em: https://doi.org/10.3390/molecules27051620. Acesso em: 2 set. 2026.

CHUAI, Hongyan et al. Small molecule selenium-containing compounds: recent development and therapeutic applications. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 223, art. 113621, 2021. DOI: 10.1016/j.ejmech.2021.113621. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.113621. Acesso em: 1 set. 2026.

CLEMENTE, Sofia M.; MARTÍNEZ-COSTA, Oscar H.; MONSALVE, Maria;

CC BY

RSV
ISSN 2674-8584

Received: 13/08/2026 - **Accepted:** 10/09/2026
Vol: 08.09
DOI: 10.66104/da8e1h50
Pages: 1-38

SAMHAN-ARIAS, Alejandro K. Targeting lipid peroxidation for cancer treatment. *Molecules*, v. 25, n. 21, art. 5144, 2020. DOI: 10.3390/molecules25215144. Disponível em: https://doi.org/10.3390/molecules25215144. Acesso em: 2 set. 2026.

COSTA DE ALMEIDA, Larissa et al. DNA damaging agents and DNA repair: from carcinogenesis to cancer therapy. *Cancer Genetics*, v. 252–253, p. 6–24, 2021. DOI: 10.1016/j.cancergen.2020.12.002. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.cancergen.2020.12.002. Acesso em: 2 set. 2026.

CYBULLA, Emily; VINDIGNI, Alessandro. Leveraging the replication stress response to optimize cancer therapy. *Nature Reviews Cancer*, v. 23, p. 6–24, 2023. DOI: 10.1038/s41568-022-00518-6. Disponível em: https://doi.org/10.1038/s41568-022-00518-6. Acesso em: 2 set. 2026.

CZABOTAR, Peter E.; GARCIA-SAEZ, Ana J. Mechanisms of BCL-2 family proteins in mitochondrial apoptosis. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, v. 24, p. 732–748, 2023. DOI: 10.1038/s41580-023-00629-4. Disponível em: https://doi.org/10.1038/s41580-023-00629-4. Acesso em: 2 set. 2026.

DA COSTA, Alexandre André B. A. et al. Targeting replication stress in cancer therapy. *Nature Reviews Drug Discovery*, v. 22, n. 1, p. 38–58, 2023. DOI: 10.1038/s41573-022-00558-5. Disponível em: https://doi.org/10.1038/s41573-022-00558-5. Acesso em: 2 set. 2026.

DOS SANTOS, Daniela C. et al. IP-Se-06, a selenylated imidazo[1,2-a]pyridine, modulates intracellular redox state and causes Akt/mTOR/HIF-1α and MAPK signaling inhibition, promoting antiproliferative effect and apoptosis in glioblastoma cells. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, v. 2022, art. 3710449, 2022. DOI: 10.1155/2022/3710449. Disponível em: https://doi.org/10.1155/2022/3710449. Acesso em: 2 set. 2026.

EL-BAYOUMY, Khalid et al. Down regulation of fatty acid synthase via inhibition of PI3K/AKT/mTOR in ovarian cancer cell line by novel organoselenium pseudopeptide. *Current Research in Pharmacology and Drug Discovery*, v. 3, art. 100134, 2022. DOI: 10.1016/j.crphar.2022.100134. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.crphar.2022.100134. Acesso em: 3 set. 2026.

FISHER, Emma L. et al. Expanding the armory for treating lymphoma: targeting redox cellular status through thioredoxin reductase inhibition. *Pharmacological Research*, v. 177, art. 106134, 2022. DOI: 10.1016/j.phrs.2022.106134. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106134. Acesso em: 2 set. 2026.

CC BY

RSV
ISSN 2674-8584

Received: 13/08/2026 - **Accepted:** 10/09/2026
Vol: 08.09
DOI: 10.66104/da8e1h50
Pages: 1-38

FONTANA, Fabrizio; LIMONTA, Patrizia. The multifaceted roles of mitochondria at the crossroads of cell life and death in cancer. *Free Radical Biology and Medicine*, v. 176, p. 203–221, 2021. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2021.09.024. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2021.09.024. Acesso em: 2 set. 2026.

FRIZON, Tainá E. A. et al. Synthesis of novel selenocyanates and evaluation of their effect in cultured mouse neurons submitted to oxidative stress. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, v. 2020, art. 5417024, 2020. DOI: 10.1155/2020/5417024. Disponível em: https://doi.org/10.1155/2020/5417024. Acesso em: 2 set. 2026.

FURUTA, Yoshitaka; ZHOU, Zheng. How do necrotic cells expose phosphatidylserine to attract their predators—what's unique and what's in common with apoptotic cells. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, v. 11, art. 1170551, 2023. DOI: 10.3389/fcell.2023.1170551. Disponível em: https://doi.org/10.3389/fcell.2023.1170551. Acesso em: 2 set. 2026.

GALLO-RODRIGUEZ, Carola; RODRIGUEZ, Juan B. Organoselenium compounds in medicinal chemistry. *ChemMedChem*, v. 19, n. 17, e202400063, 2024. DOI: 10.1002/cmdc.202400063. Disponível em: https://doi.org/10.1002/cmdc.202400063. Acesso em: 3 set. 2026.

GARBO, Sabrina et al. Selenium-containing agents acting on cancer—A new hope? *Pharmaceutics*, v. 15, n. 1, art. 104, 2023. DOI: 10.3390/pharmaceutics15010104. Disponível em: https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15010104. Acesso em: 3 set. 2026.

GARCÍA-SANTOS, María P. et al. Organoselenium compounds in medicinal chemistry: structure–activity relationships, redox properties and therapeutic potential. *ChemMedChem*, 2024. Disponível em: https://onlinelibrary.wiley.com/journal/18607187. Acesso em: 2 set. 2026.

GHAREEB, Hiba; METANIS, Norman. The thioredoxin system: a promising target for cancer drug development. *Chemistry – A European Journal*, v. 26, n. 45, p. 10175–10184, 2020. DOI: 10.1002/chem.201905792. Disponível em: https://doi.org/10.1002/chem.201905792. Acesso em: 2 set. 2026.

GHONEUM, Alia et al. Redox homeostasis and metabolism in cancer: a complex mechanism and potential targeted therapeutics. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 21, n. 9, art. 3100, 2020. DOI: 10.3390/ijms21093100. Disponível em: https://doi.org/10.3390/ijms21093100. Acesso em: 2 set. 2026.

CC BY

RSV
ISSN 2674-8584

Received: 13/08/2026 - **Accepted:** 10/09/2026
Vol: 08.09
DOI: 10.66104/da8e1h50
Pages: 1-38

GOMES, Giovana Bicudo et al. Selenylated imidazo[1,2-a]pyridine induces apoptosis and oxidative stress in 2D and 3D models of colon cancer cells. *Pharmaceuticals*, v. 16, n. 6, art. 814, 2023. DOI: 10.3390/ph16060814. Disponível em: https://doi.org/10.3390/ph16060814. Acesso em: 2 set. 2026.

GROELLY, Florian J. et al. Targeting DNA damage response pathways in cancer. *Nature Reviews Cancer*, v. 23, p. 78–94, 2023. DOI: 10.1038/s41568-022-00535-5. Disponível em: https://doi.org/10.1038/s41568-022-00535-5. Acesso em: 2 set. 2026.

GU, Xuanhao et al. The cancer antioxidant regulation system in therapeutic resistance. *Antioxidants*, v. 13, n. 7, art. 778, 2024. DOI: 10.3390/antiox13070778. Disponível em: https://doi.org/10.3390/antiox13070778. Acesso em: 2 set. 2026.

HAO, Qian et al. The ARTS of p53-dependent mitochondrial apoptosis. *Journal of Molecular Cell Biology*, v. 14, n. 10, art. mjac074, 2023. DOI: 10.1093/jmcb/mjac074. Disponível em: https://doi.org/10.1093/jmcb/mjac074. Acesso em: 3 set. 2026.

HARRIS, Isaac S.; DENICOLA, Gina M. The complex interplay between antioxidants and ROS in cancer. *Trends in Cell Biology*, v. 30, n. 6, p. 440–451, 2020. DOI: 10.1016/j.tcb.2020.03.002. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.tcb.2020.03.002. Acesso em: 2 set. 2026.

HE, Lingwen et al. Selenium in cancer management: exploring the therapeutic potential. *Frontiers in Oncology*, v. 14, art. 1490740, 2025. DOI: 10.3389/fonc.2024.1490740. Disponível em: https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1490740. Acesso em: 3 set. 2026.

HE, Xianran et al. Synthesis and biological evaluation of organoselenium (NSAIDs-SeCN and SeCF3) derivatives as potential anticancer agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 208, art. 112864, 2020. DOI: 10.1016/j.ejmech.2020.112864. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112864. Acesso em: 2 set. 2026.

HE, Yan et al. Targeting PI3K/Akt signal transduction for cancer therapy. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, v. 6, art. 425, 2021. DOI: 10.1038/s41392-021-00828-5. Disponível em: https://doi.org/10.1038/s41392-021-00828-5. Acesso em: 2 set. 2026.

HEBBAR, S. et al. Reactive oxygen species (ROS) constitute an additional player in

CC BY

RSV
ISSN 2674-8584

Received: 13/08/2026 - **Accepted:** 10/09/2026
Vol: 08.09
DOI: 10.66104/da8e1h50
Pages: 1-38

regulating epithelial development. *BioEssays*, v. 43, n. 12, art. 2100096, 2021. DOI: 10.1002/bies.202100096. Disponível em: https://doi.org/10.1002/bies.202100096. Acesso em: 2 set. 2026.

HOU, Wei et al. Selenium as an emerging versatile player in heterocycles and natural products modification. *Drug Discovery Today*, v. 27, n. 8, p. 2268–2277, 2022. DOI: 10.1016/j.drudis.2022.03.020. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.drudis.2022.03.020. Acesso em: 2 set. 2026.

HUANG, Ruixue; ZHOU, Ping-Kun. DNA damage repair: historical perspectives, mechanistic pathways and clinical translation for targeted cancer therapy. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, v. 6, art. 254, 2021. DOI: 10.1038/s41392-021-00648-7. Disponível em: https://doi.org/10.1038/s41392-021-00648-7. Acesso em: 2 set. 2026.

JENSEN, C.; TENG, Y. Is it time to start transitioning from 2D to 3D cell culture? *Frontiers in Molecular Biosciences*, v. 7, art. 33, 2020. DOI: 10.3389/fmolb.2020.00033. Disponível em: https://doi.org/10.3389/fmolb.2020.00033. Acesso em: 3 set. 2026.

JEŽEK, Petr et al. Mitochondrial redox regulations and redox biology of mitochondria. *Antioxidants*, v. 9, n. 4, art. 301, 2020. DOI: 10.3390/antiox9040301. Disponível em: https://doi.org/10.3390/antiox9040301. Acesso em: 2 set. 2026.

JIANG, Hao et al. Drug-induced oxidative stress in cancer treatments: Angel or devil? *Redox Biology*, v. 63, art. 102754, 2023. DOI: 10.1016/j.redox.2023.102754. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.redox.2023.102754. Acesso em: 2 set. 2026.

JIANG, Ningni et al. Role of PI3K/AKT pathway in cancer: the framework of malignant behavior. *Molecular Biology Reports*, v. 47, n. 6, p. 4587–4629, 2020. DOI: 10.1007/s11033-020-05435-1. Disponível em: https://doi.org/10.1007/s11033-020-05435-1. Acesso em: 3 set. 2026.

JOMOVA, Klaudia et al. Reactive oxygen species, toxicity, oxidative stress, and antioxidants: chronic diseases and aging. *Archives of Toxicology*, v. 97, p. 2499–2574, 2023. DOI: 10.1007/s00204-023-03562-9. Disponível em: https://doi.org/10.1007/s00204-023-03562-9. Acesso em: 2 set. 2026.

JOVANOVIĆ, Mirna et al. The role of the thioredoxin detoxification system in cancer progression and resistance. *Frontiers in Molecular Biosciences*, v. 9, art. 883297, 2022. DOI: 10.3389/fmolb.2022.883297. Disponível em:

CC BY

RSV
ISSN 2674-8584

Received: 13/08/2026 - **Accepted:** 10/09/2026
Vol: 08.09
DOI: 10.66104/da8e1h50
Pages: 1-38

https://doi.org/10.3389/fmolb.2022.883297. Acesso em: 2 set. 2026.

KALININA, E. V.; GAVRILIUK, L. A. Glutathione synthesis in cancer cells. *Biochemistry (Moscow)*, v. 85, n. 8, p. 895–907, 2020. DOI: 10.1134/S0006297920080052. Disponível em: https://doi.org/10.1134/S0006297920080052. Acesso em: 2 set. 2026.

KIM, Eunjin et al. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in cancer: molecular mechanisms and therapeutic implications. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 21, 2020. Disponível em: https://www.mdpi.com/journal/ijms. Acesso em: 2 set. 2026.

KIM, Hye Jin et al. 8-Oxoguanine: from oxidative damage to epigenetic and epitranscriptional modification. *Experimental & Molecular Medicine*, 2022. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36266447/. Acesso em: 2 set. 2026.

KIM, Seung Jo et al. Antitumor effects of selenium. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 22, n. 21, art. 11844, 2021. DOI: 10.3390/ijms222111844. Disponível em: https://doi.org/10.3390/ijms222111844. Acesso em: 2 set. 2026.

KURŠVIETIENĖ, Lolita et al. Selenium anticancer properties and impact on cellular redox status. *Antioxidants*, v. 9, n. 1, art. 80, 2020. DOI: 10.3390/antiox9010080. Disponível em: https://doi.org/10.3390/antiox9010080. Acesso em: 1 set. 2026.

LABRIE, Marilyne et al. Therapy resistance: opportunities created by adaptive responses to targeted therapies in cancer. *Nature Reviews Cancer*, v. 22, p. 323–339, 2022. DOI: 10.1038/s41568-022-00454-5. Disponível em: https://doi.org/10.1038/s41568-022-00454-5. Acesso em: 1 set. 2026.
LEE, Sang-Rae et al. Redox regulation of tumor suppressor PTEN in cell signaling. *Redox Biology*, v. 34, art. 101553, 2020. DOI: 10.1016/j.redox.2020.101553. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101553.

LI, Jiaqi et al. Reactive oxygen species modulation in the current landscape of anticancer therapies. *Antioxidants & Redox Signaling*, v. 41, n. 4–6, p. 322–341, 2024. DOI: 10.1089/ars.2023.0445. Disponível em: https://doi.org/10.1089/ars.2023.0445. Acesso em: 2 set. 2026.

LI, Qi et al. A new wave of innovations within the DNA damage response. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, v. 8, art. 338, 2023. DOI: 10.1038/s41392-023-01548-8. Disponível em: https://doi.org/10.1038/s41392-023-01548-8. Acesso em: 2 set. 2026.

CC BY

RSV
ISSN 2674-8584

Received: 13/08/2026 - **Accepted:** 10/09/2026
Vol: 08.09
DOI: 10.66104/da8e1h50
Pages: 1-38

LI, Zhen et al. The role of 8-oxoG repair systems in tumorigenesis and cancer therapy. *Cells*, v. 11, 2022. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36497058/. Acesso em: 2 set. 2026.

LIU, Yang et al. 2-Methoxy-5((3,4,5-trimethosyphenyl) seleninyl) phenol causes G2/M cell cycle arrest and apoptosis in NSCLC cells through mitochondrial apoptotic pathway and MDM2 inhibition. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, v. 36, n. 7, e23066, 2022. DOI: 10.1002/jbt.23066. Disponível em: https://doi.org/10.1002/jbt.23066. Acesso em: 2 set. 2026.

MA, Jia et al. L-Se-methylselenocysteine sensitizes lung carcinoma to chemotherapy. *Cell Proliferation*, v. 54, n. 5, e13038, 2021. DOI: 10.1111/cpr.13038. Disponível em: https://doi.org/10.1111/cpr.13038. Acesso em: 2 set. 2026.

MADABENI, Andrea et al. 50 years of organoselenium chemistry, biochemistry and reactivity: mechanistic understanding, successful and controversial stories. *Chemistry – A European Journal*, v. 30, n. 70, e202403003, 2024. DOI: 10.1002/chem.202403003. Disponível em: https://doi.org/10.1002/chem.202403003. Acesso em: 2 set. 2026.

MALIN, Dmitry et al. Methionine restriction exposes a targetable redox vulnerability of triple-negative breast cancer cells by inducing thioredoxin reductase. *Breast Cancer Research and Treatment*, v. 190, n. 3, p. 373–387, 2021. DOI: 10.1007/s10549-021-06398-y. Disponível em: https://doi.org/10.1007/s10549-021-06398-y. Acesso em: 2 set. 2026.

MAMGAIN, Ritu; KOSTIC, Marina; SINGH, Fateh V. Synthesis and antioxidant properties of organoselenium compounds. *Current Medicinal Chemistry*, v. 30, n. 21, p. 2421–2448, 2023. DOI: 10.2174/0929867329666220801165849. Disponível em: https://doi.org/10.2174/0929867329666220801165849. Acesso em: 2 set. 2026.

MANI, Shalini; SWARGIARY, Geeta; RALPH, Stephen J. Targeting the redox imbalance in mitochondria: a novel mode for cancer therapy. *Mitochondrion*, v. 62, p. 50–73, 2022. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34758363/. Acesso em: 2 set. 2026.

MATTHEWS, Helen K.; BERTOLI, Cosetta; DE BRUIN, Robertus A. M. Cell cycle control in cancer. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, v. 23, p. 74–88, 2022. DOI: 10.1038/s41580-021-00404-3. Disponível em: https://doi.org/10.1038/s41580-021-00404-3. Acesso em: 2 set. 2026.

CC BY

RSV
ISSN 2674-8584

Received: 13/08/2026 - **Accepted:** 10/09/2026
Vol: 08.09
DOI: 10.66104/da8e1h50
Pages: 1-38

MIN, Jin-Young; CHUN, Kyung-Soo; KIM, Do-Hee. The versatile utility of cysteine as a target for cancer treatment. *Frontiers in Oncology*, v. 12, art. 997919, 2023. DOI: 10.3389/fonc.2022.997919. Disponível em: https://doi.org/10.3389/fonc.2022.997919. Acesso em: 2 set. 2026.

MIN, Sunwoo et al. Transcriptional regulation and chromatin dynamics at DNA double-strand breaks. *Experimental & Molecular Medicine*, v. 54, p. 1705–1712, 2022. Disponível em: https://www.nature.com/articles/s12276-022-00862-5. Acesso em: 2 set. 2026.

MURPHY, Michael P.; HARTLEY, Richard C. Mitochondria as a therapeutic target for common pathologies. *Nature Reviews Drug Discovery*, v. 19, p. 697–718, 2020. DOI: 10.1038/s41573-020-0067-y. Disponível em: https://doi.org/10.1038/s41573-020-0067-y. Acesso em: 2 set. 2026.

NAKAMURA, Hiroyuki; TAKADA, Keisuke. Reactive oxygen species in cancer: current findings and future directions. *Cancer Science*, v. 112, n. 10, p. 3945–3952, 2021. DOI: 10.1111/cas.15068. Disponível em: https://doi.org/10.1111/cas.15068. Acesso em: 2 set. 2026.

NGOI, Natalie Y. L. et al. Targeting ATR in patients with cancer. *Nature Reviews Clinical Oncology*, v. 21, p. 278–293, 2024. DOI: 10.1038/s41571-024-00863-5. Disponível em: https://doi.org/10.1038/s41571-024-00863-5. Acesso em: 2 set. 2026.

NIE, Yousong et al. Synthesis and potential anticancer activity of some novel selenocyanates and diselenides. *Chemistry & Biodiversity*, v. 17, n. 5, e1900603, 2020. DOI: 10.1002/cbdv.201900603. Disponível em: https://doi.org/10.1002/cbdv.201900603. Acesso em: 2 set. 2026.

NIU, Boyi et al. Application of glutathione depletion in cancer therapy: enhanced ROS-based therapy, ferroptosis, and chemotherapy. *Biomaterials*, v. 277, art. 121110, 2021. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2021.121110. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2021.121110. Acesso em: 2 set. 2026.

NOGUEIRA, Cristina W.; BARBOSA, Nilda V.; ROCHA, João B. T. Toxicology and pharmacology of synthetic organoselenium compounds: an update. *Archives of Toxicology*, v. 95, n. 4, p. 1179–1226, 2021. DOI: 10.1007/s00204-021-03003-5. Disponível em: https://doi.org/10.1007/s00204-021-03003-5. Acesso em: 3 set. 2026.

CC BY

RSV
ISSN 2674-8584

Received: 13/08/2026 - **Accepted:** 10/09/2026
Vol: 08.09
DOI: 10.66104/da8e1h50
Pages: 1-38

O'MALLEY, Jordan et al. Mitochondrial stress response and cancer. *Trends in Cancer*, v. 6, n. 8, p. 688–701, 2020. DOI: 10.1016/j.trecan.2020.04.009. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.trecan.2020.04.009. Acesso em: 2 set. 2026.

PAREDES, Felipe; WILLIAMS, Holly C.; SAN MARTIN, Alejandra. Metabolic adaptation in hypoxia and cancer. *Cancer Letters*, v. 502, p. 133–142, 2021. DOI: 10.1016/j.canlet.2020.12.020. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.canlet.2020.12.020. Acesso em: 2 set. 2026.

PATEL, Jaimin et al. DNA damage and mitochondria in cancer and aging. *Carcinogenesis*, v. 41, n. 12, p. 1625–1634, 2020. DOI: 10.1093/carcin/bgaa114. Disponível em: https://doi.org/10.1093/carcin/bgaa114. Acesso em: 2 set. 2026.

PAUL, Dorothea et al. The guardian's choice: how p53 enables context-specific decision-making in individual cells. *The FEBS Journal*, v. 288, n. 13, p. 4019–4044, 2021. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33590949/. Acesso em: 2 set. 2026.

PERILLO, Bruno et al. ROS in cancer therapy: the bright side of the moon. *Experimental & Molecular Medicine*, v. 52, p. 192–203, 2020. DOI: 10.1038/s12276-020-0384-2. Disponível em: https://doi.org/10.1038/s12276-020-0384-2. Acesso em: 2 set. 2026.

PETRONEK, M. S. et al. Utilization of redox modulating small molecules that selectively act as pro-oxidants in cancer cells to open a therapeutic window for improving cancer therapy. *Redox Biology*, v. 42, art. 101864, 2021. DOI: 10.1016/j.redox.2021.101864. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.redox.2021.101864. Acesso em: 1 set. 2026.

POETSCH, Ansgar R. The genomics of oxidative DNA damage, repair, and resulting mutagenesis. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, v. 18, p. 207–219, 2020. DOI: 10.1016/j.csbj.2019.12.013. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.csbj.2019.12.013. Acesso em: 2 set. 2026.

POPOVA, Nadezhda V.; JÜCKER, Manfred. The role of mTOR signaling as a therapeutic target in cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 22, n. 4, art. 1743, 2021. DOI: 10.3390/ijms22041743. Disponível em: https://doi.org/10.3390/ijms22041743. Acesso em: 2 set. 2026.

RADOMSKA, Dominika et al. Selenium compounds as novel potential anticancer agents. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 22, n. 3, art. 1009, 2021. DOI:

CC BY

RSV
ISSN 2674-8584

Received: 13/08/2026 - **Accepted:** 10/09/2026
Vol: 08.09
DOI: 10.66104/da8e1h50
Pages: 1-38

10.3390/ijms22031009. Disponível em: https://doi.org/10.3390/ijms22031009. Acesso em: 2 set. 2026.

RAFIQUE, Jamal et al. Selenylated-oxadiazoles as promising DNA intercalators: synthesis, electronic structure, DNA interaction and cleavage. *Dyes and Pigments*, v. 180, art. 108519, 2020. DOI: 10.1016/j.dyepig.2020.108519. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2020.108519. Acesso em: 2 set. 2026.

RAHMANIAN, Nazanin; SHOKRZADEH, Mohammad; ESKANDANI, Morteza. Recent advances in γH2AX biomarker-based genotoxicity assays: a marker of DNA damage and repair. *DNA Repair*, v. 108, art. 103243, 2021. DOI: 10.1016/j.dnarep.2021.103243. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2021.103243. Acesso em: 2 set. 2026.

RENAUDIN, Xavier. Reactive oxygen species and DNA damage response in cancer. *International Review of Cell and Molecular Biology*, v. 364, p. 139–161, 2021. DOI: 10.1016/bs.ircmb.2021.04.001. Disponível em: https://doi.org/10.1016/bs.ircmb.2021.04.001. Acesso em: 1 set. 2026.

ROBERTS, Jamie Z.; CRAWFORD, Nyree; LONGLEY, Daniel B. The role of ubiquitination in apoptosis and necroptosis. *Cell Death & Differentiation*, v. 29, p. 272–284, 2022. DOI: 10.1038/s41418-021-00922-9. Disponível em: https://doi.org/10.1038/s41418-021-00922-9. Acesso em: 2 set. 2026.

ROJAS, Juan M. et al. A vicious circle in breast cancer: the interplay between inflammation, reactive oxygen species, and microRNAs. *Frontiers in Oncology*, v. 12, art. 980694, 2022. DOI: 10.3389/fonc.2022.980694. Disponível em: https://doi.org/10.3389/fonc.2022.980694. Acesso em: 2 set. 2026.

ROLVER, Michala G.; SEVERIN, Marc; PEDERSEN, Stine F. Regulation of cancer cell lipid metabolism and oxidative phosphorylation by microenvironmental acidosis. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, v. 327, n. 4, p. C869–C883, 2024. DOI: 10.1152/ajpcell.00429.2024. Disponível em: https://doi.org/10.1152/ajpcell.00429.2024. Acesso em: 2 set. 2026.

SAITO, Yoshiro. Essential trace element selenium and redox regulation: its metabolism, physiological function, and related diseases. *Redox Experimental Medicine*, v. 2022, n. 1, p. R149–R158, 2022. DOI: 10.1530/REM-22-0010. Disponível em: https://doi.org/10.1530/REM-22-0010. Acesso em: 2 set. 2026.

SAK, Marwa et al. Novel organoselenium redox modulators with potential anticancer,

CC BY

RSV
ISSN 2674-8584

Received: 13/08/2026 - **Accepted:** 10/09/2026
Vol: 08.09
DOI: 10.66104/da8e1h50
Pages: 1-38

antimicrobial, and antioxidant activities. *Antioxidants*, v. 11, n. 7, art. 1231, 2022. DOI: 10.3390/antiox11071231. Disponível em: https://doi.org/10.3390/antiox11071231. Acesso em: 2 set. 2026.

SHAABAN, Saad 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*, v. 14, n. 26, p. 18576–18587, 2024. DOI: 10.1039/D4RA02944E. Disponível em: https://doi.org/10.1039/D4RA02944E. Acesso em: 2 set. 2026.

SHEN, Jinze et al. Targeting the p53 signaling pathway in cancers: molecular mechanisms and clinical studies. *MedComm*, v. 4, n. 3, e288, 2023. DOI: 10.1002/mco2.288. Disponível em: https://doi.org/10.1002/mco2.288. Acesso em: 3 set. 2026.

SIES, Helmut; JONES, Dean P. Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, v. 21, p. 363–383, 2020. DOI: 10.1038/s41580-020-0230-3. Disponível em: https://doi.org/10.1038/s41580-020-0230-3. Acesso em: 2 set. 2026.

SINGH, Beena G.; KUNWAR, Amit. Redox reactions of organoselenium compounds: implication in their biological activity. *Free Radical Research*, v. 55, n. 8, p. 873–886, 2021. DOI: 10.1080/10715762.2021.1882678. Disponível em: https://doi.org/10.1080/10715762.2021.1882678. Acesso em: 3 set. 2026.

SRINIVAS, Usha S. et al. ROS and the DNA damage response in cancer. *Redox Biology*, v. 25, art. 101084, 2021. DOI: 10.1016/j.redox.2018.101084. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.redox.2018.101084. Acesso em: 2 set. 2026.

STOLWIJK, Jeffrey M. et al. Understanding the redox biology of selenium in the search of targeted cancer therapies. *Antioxidants*, v. 9, n. 5, art. 420, 2020. DOI: 10.3390/antiox9050420. Disponível em: https://doi.org/10.3390/antiox9050420. Acesso em: 2 set. 2026.

SUN, Naxin et al. Apoptosis of hepatocellular carcinoma HepG2 cells induced by seleno-ovalbumin (Se-OVA) via mitochondrial pathway. *International Journal of Biological Macromolecules*, v. 192, p. 82–89, 2021. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2021.09.178. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.09.178. Acesso em: 2 set. 2026.

TANG, Hairong et al. Bifunctional chiral selenium-containing 1,4-diarylazetidin-2-

CC BY

RSV
ISSN 2674-8584

Received: 13/08/2026 - **Accepted:** 10/09/2026
Vol: 08.09
DOI: 10.66104/da8e1h50
Pages: 1-38

ones with potent antitumor activities by disrupting tubulin polymerization and inducing reactive oxygen species production. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 221, art. 113531, 2021. DOI: 10.1016/j.ejmech.2021.113531. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.113531. Acesso em: 2 set. 2026.

TURELL, Lucia; ZEIDA, Ari; TRUJILLO, Madia. Mechanisms and consequences of protein cysteine oxidation: the role of the initial short-lived intermediates. *Essays in Biochemistry*, v. 64, n. 1, p. 55–66, 2020. DOI: 10.1042/EBC20190053. Disponível em: https://doi.org/10.1042/EBC20190053. Acesso em: 2 set. 2026.

VADDAVALLI, Pavana Lakshmi et al. The p53 network: cellular and systemic DNA damage responses in cancer and aging. *Trends in Genetics*, v. 38, n. 6, p. 598–612, 2022. DOI: 10.1016/j.tig.2022.02.010. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.tig.2022.02.010. Acesso em: 2 set. 2026.

VASAN, Neil; CANTLEY, Lewis C. At a crossroads: how to translate the roles of PI3K in oncogenic and metabolic signalling into improvements in cancer therapy. *Nature Reviews Clinical Oncology*, v. 19, p. 471–485, 2022. DOI: 10.1038/s41571-022-00633-1. Disponível em: https://doi.org/10.1038/s41571-022-00633-1. Acesso em: 2 set. 2026.

VISTOLI, Giulio et al. Lipid peroxidation: reactive carbonyl species, protein/DNA adducts, and signaling switches in oxidative stress and cancer. *Antioxidants*, 2023. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37939506/. Acesso em: 2 set. 2026.

WAHYUNI, Eva Ari et al. Selenocystine induces oxidative-mediated DNA damage via impairing homologous recombination repair of DNA double-strand breaks in human hepatoma cells. *Chemico-Biological Interactions*, v. 365, art. 110046, 2022. DOI: 10.1016/j.cbi.2022.110046. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.cbi.2022.110046. Acesso em: 2 set. 2026.

WANG, Kui et al. Oxidative stress-mediated protein sulfenylation in human diseases: past, present, and future. *Redox Biology*, v. 76, art. 103332, 2024. DOI: 10.1016/j.redox.2024.103332. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.redox.2024.103332. Acesso em: 2 set. 2026.

WANG, Ming et al. Antiproliferative activity of selenium-enriched coumarin derivatives on the SK-N-SH neuroblastoma cell line: mechanistic insights. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 286, art. 117322, 2025. DOI: 10.1016/j.ejmech.2025.117322. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2025.117322. Acesso em: 2 set. 2026.

CC BY

RSV
ISSN 2674-8584

Received: 13/08/2026 - **Accepted:** 10/09/2026
Vol: 08.09
DOI: 10.66104/da8e1h50
Pages: 1-38

WANG, Shouliang et al. The mitophagy pathway and its implications in human diseases. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, v. 8, art. 304, 2023. DOI: 10.1038/s41392-023-01503-7. Disponível em: https://doi.org/10.1038/s41392-023-01503-7. Acesso em: 2 set. 2026.

WANG, Y. et al. Regulative roles of metabolic plasticity caused by mitochondrial oxidative phosphorylation and glycolysis on the initiation and progression of tumorigenesis. *Frontiers in Oncology*, v. 13, 2023. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37108242/. Acesso em: 2 set. 2026.

WEI, Qiou et al. The role of peroxiredoxins in cancer development. *Biology*, v. 12, n. 5, art. 666, 2023. DOI: 10.3390/biology12050666. Disponível em: https://doi.org/10.3390/biology12050666. Acesso em: 2 set. 2026.

WINTER, Jacob M.; YADAV, Tarun; RUTTER, Jared. Stressed to death: mitochondrial stress responses connect respiration and apoptosis in cancer. *Molecular Cell*, v. 82, n. 18, p. 3321–3332, 2022. DOI: 10.1016/j.molcel.2022.07.012. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.molcel.2022.07.012. Acesso em: 2 set. 2026.

WU, Chaoyi et al. Interconnections among major forms of regulated cell death. *Apoptosis*, v. 25, n. 9–10, p. 616–624, 2020. DOI: 10.1007/s10495-020-01632-2. Disponível em: https://doi.org/10.1007/s10495-020-01632-2. Acesso em: 2 set. 2026.

XING, Faliang et al. The relationship of redox with hallmarks of cancer: the importance of homeostasis and context. *Frontiers in Oncology*, v. 12, art. 862743, 2022. DOI: 10.3389/fonc.2022.862743. Disponível em: https://doi.org/10.3389/fonc.2022.862743. Acesso em: 1 set. 2026.

XIONG, Zushuang et al. Intracellular redox environment determines cancer-normal cell selectivity of selenium nanoclusters. *Angewandte Chemie International Edition*, v. 64, n. 4, e202416006, 2025. DOI: 10.1002/anie.202416006. Disponível em: https://doi.org/10.1002/anie.202416006. Acesso em: 2 set. 2026.

YANG, Yang et al. Protein tyrosine kinase inhibitor resistance in malignant tumors: molecular mechanisms and future perspective. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, v. 7, art. 329, 2022. DOI: 10.1038/s41392-022-01168-8. Disponível em: https://doi.org/10.1038/s41392-022-01168-8. Acesso em: 2 set. 2026.

CC BY

RSV
ISSN 2674-8584

Received: 13/08/2026 - **Accepted:** 10/09/2026
Vol: 08.09
DOI: 10.66104/da8e1h50
Pages: 1-38

ZHAO, Yongxia et al. Cancer metabolism: the role of ROS in DNA damage and induction of apoptosis in cancer cells. *Metabolites*, v. 13, n. 7, art. 796, 2023. DOI: 10.3390/metabo13070796. Disponível em: https://doi.org/10.3390/metabo13070796. Acesso em: 2 set. 2026.

ZHANG, Junmin et al. Thioredoxin signaling pathways in cancer. *Antioxidants & Redox Signaling*, v. 38, n. 4–6, p. 403–424, 2023. DOI: 10.1089/ars.2022.0074. Disponível em: https://doi.org/10.1089/ars.2022.0074. Acesso em: 2 set. 2026.

ZHANG, Ying et al. Role of selenoproteins in redox regulation of signaling and the antioxidant system: a review. *Antioxidants*, v. 9, n. 5, art. 383, 2020. DOI: 10.3390/antiox9050383. Disponível em: https://doi.org/10.3390/antiox9050383. Acesso em: 2 set. 2026.

CC BY