

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 22/02/2021.

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“Julio de Mesquita Filho”
INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS DE BOTUCATU

POTENCIAL TERAPÊUTICO DE CISTEÍNA SELENIZADA EM
MODELO EXPERIMENTAL DE ESCLEROSE MÚLTIPLA

JULIANA HELENA DOS SANTOS DE TOLEDO

ORIENTADORA: ALEXANDRINA SARTORI

COORIENTADORA: SOFIA FERNANDA GONÇALVES ZORZELLA PEZAVENTO

Dissertação apresentada ao Instituto de Biociências,
Campus de Botucatu, UNESP, para obtenção do título de
Mestre no Programa de Pós-Graduação em Biologia Geral
e Aplicada, Área de concentração Biologia de
microorganismos

Alexandrina Sartori

BOTUCATU – SP

2019

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: LUCIANA PIZZANI-CRB 8/6772

Toledo, Juliana Helena dos Santos de.

Potencial terapêutico de cisteína selenizada em modelo experimental de esclerose múltipla / Juliana Helena dos Santos de Toledo. - Botucatu, 2019

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Instituto de Biociências de Botucatu

Orientador: Alexandrina Sartori

Coorientador: Sofia Fernanda Gonçalves Zorzella

Pezavento

Capes: 20100000

1. Cisteína. 2. Encefalomielite autoimune experimental. 3. Microglia. 4. Selênio na nutrição humana.

Palavras-chave: Cisteína selenizada; Encefalomielite autoimune experimental; Inflamassoma; Microglia; Selênio.

Agradecimentos

À UNESP e ao Programa de Pós graduação de Biologia Geral pela oportunidade de desenvolver meu mestrado.

Ao Instituto de Biociências e ao Departamento de Microbiologia e Imunologia por toda a ajuda no desenvolvimento deste trabalho.

Aos professores, alunos e funcionários do Departamento de Microbiologia e Imunologia pelo suporte acadêmico e técnico.

À CAPES pela bolsa, que me permitiu desenvolver meu mestrado.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pelo auxílio 2016/23318-8 e ao CNPQ pelo auxílio 307269/2017-5.

À seção de Pós-Graduação em Biologia Geral e Aplicada pelo suporte técnico, em especial ao Davi Muller, sempre disposto a orientar sobre questões normativas da pós graduação.

Aos laboratórios com que realizamos cooperações, pela boa vontade no auxílio com as metodologias que não puderam ser realizadas em nosso laboratório.

À Biorigin, em nome de Carlos Alberto Ferreira de Oliveira pela parceria, auxílio e produtos que tornaram este trabalho possível.

Aos animais que deram sua vida para que este trabalho fosse realizado, pois todo meu esforço não seria nada sem eles.

À minha orientadora, Dra Alexandrina Sartori por toda orientação, confiança e dedicação. Muito obrigada por tudo.

À minha coorientadora Sofia Zorzella-Pezavento por toda orientação, carinho, dedicação e amizade, sempre me guiando e me ensinando por todo este processo.

Às meninas do laboratório de Vacinas e Imunomodulação, Patrícia Borim, Karen Pinke, Luiza Mimura, Larissa Ragozo, Thais Fraga-Silva, Marcelo Sanches, Evelyn de Oliveira, Larissa Lumi e Natália Muñoz por todo companheirismo e auxílio teórico e prático, indispensável para este trabalho.

Ao Dr. Eduardo Bagagli, Dr. Luís Antonio Justulin Júnior e a Dra. Karen Henriette Pinke pela valiosa colaboração durante o exame de qualificação.

Aos meus amigos do Programa de mestrado, por toda a amizade e parceria nas disciplinas durante o mestrado.

Aos meus amigos por todo amor e paciência comigo durante todos estes anos.

À Amanda Pacheco, Beatriz Kimura, Nathan Oliveira, Júlia Faustini e Francielle Rocha, por todo amor e apoio, por cuidarem de mim durante todo meu mestrado, perto ou longe.

À minha família, por todo amor, carinho e por sempre me estimular a seguir meus sonhos.

Aos meus avós, Vicente, Maria Rita e Alberto, que não estão mais entre nós, mas estão sempre em meu coração.

À minha avó Erminda, que sempre me fez acreditar que eu poderia fazer qualquer coisa.

À minha tia Maria Célia e meus primos Fabiola e Paulo Henrique, por todo amor e por sempre cuidarem de mim.

Ao meu cunhado Alexandre por todo o amor, carinho e acolhida durante as viagens para congressos.

À minha irmã Natália, por todo amor e carinho, que sempre me apoiou e por acreditar em mim mesmo quando eu não acreditei.

Aos meus irmãos Paulo Henrique e Pedro por todo o amor.

Ao meu pai Paulo, por todo amor e carinho, sempre me apoiando durante toda minha vida.

A minha mãe Lúcia, por todo amor, carinho e apoio nas minhas decisões na minha vida.

À Deus por todas as bênçãos que eu tenho na minha vida.

Índice

Resumo.....	8
Abstract	10
Introdução.....	12
Racional.....	19
Objetivos	22
Materiais e Métodos	24
Resultados	34
Discussão.....	49
Conclusão.....	53
Referências	55
Apêndices	62

Resumo

Resumo

A esclerose múltipla (EM) é uma doença inflamatória crônica e desmielinizante do sistema nervoso central (SNC). A imunopatogênese da EM envolve linfócitos Th1, Th17 e Tc autorreativos e ativação de macrófagos e microglia, os quais liberam vários mediadores pró-inflamatórios e radicais livres. Não há cura para a EM e as terapias disponíveis desencadeiam efeitos colaterais. Neste contexto, testamos o potencial terapêutico da cisteína selenizada (CS), um produto em desenvolvimento pela empresa Biorigin, no controle da encefalomielite autoimune experimental (EAE). O potencial profilático/terapêutico foi testado por administração de CS durante 30 dias (14 dias antes seguido de 16 dias pós-indução da EAE) e o potencial terapêutico por administração da CS a partir de 1 ou 7 dias após a indução da doença. Os 3 procedimentos reduziram escore clínico e incidência da EAE. A estratégia profilática/terapêutica reduziu discretamente a expressão de componentes do inflamassoma NLRP3 e o percentual de macrófagos e microglia ativada no SNC. As duas estratégias terapêuticas determinaram redução significativa no escore clínico, no percentual de macrófagos e microglia ativada e na expressão de MHCII por estas células. A terapia com CS também reduziu a ativação do inflamassoma NLRP3 e a expressão de mRNA para iNOS e CX3CR1. A redução na porcentagem de células dendríticas ativadas (DCs) (CD11b⁺MHCII⁺) e o aumento no percentual de DCs tolerogênicas (CD11b⁻CD103⁺) sugere o estabelecimento de um perfil regulador neste local. Nos linfonodos inguinais foi detectado um aumento discreto na expressão dos fatores de transcrição Foxp3, Tbet e GATA-3. Estes efeitos protetores foram concomitantes com níveis elevados de selênio no SNC. Ensaio de função renal e hepática sugerem que esta eficácia terapêutica não é acompanhada de efeitos colaterais. Para reforçar a possibilidade de translação dos resultados descritos no modelo para a doença humana, testamos a eficácia terapêutica da CS em camundongos SJL/J, os quais desenvolvem uma doença do tipo remitente-recorrente. O efeito foi similar ao descrito no modelo C57BL/6. Os resultados observados reforçam nossa hipótese de que este produto tem potencial para ser utilizado como terapia adjunta em pacientes com EM.

Palavras-chave: encefalomielite autoimune experimental, selênio, cisteína selenizada, inflamassoma, microglia.

Abstract

Abstract

Multiple sclerosis (MS) is an inflammatory and demyelinating disease of the central nervous system (CNS). Its immunopathogenesis is complex and involves the interplay of distinct autoreactive T lymphocyte subsets and innate immune cells. The persistent inflammation observed in MS patients is related to oxidative stress and inflammasome activation which have been recently implicated in both, demyelination and axonal damage processes. Since the development of new therapeutic procedures remains necessary, we evaluated the efficacy of an antioxidant product to control experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) development. The selenized cysteine (SC) is an organic selenium, developed by a Brazilian company (Biorigin). For prophylactic-therapeutic strategy, oral treatment with SC (45µg of selenium/dose) started 14 days before EAE induction and was daily extended until the acute phase of the disease. The precocious and delayed therapies have begun 1 or 7 days after MOG administration. The three therapeutic approaches reduced EAE incidence and clinical manifestations. Prophylactic-therapeutic strategy attenuated NLRP3 inflammasome activation and reduced the number of macrophages and activated microglia in the CNS. Precocious and delayed therapies were efficient in controlling EAE symptoms, reducing the percentage of macrophages and activated microglia and the MHCII expression. This protection was concomitant by less NLRP3 inflammasome activation and lower expression of mRNA for iNOS and CX3CR1. Reduction in the percentage of activated dendritic cells (DCs) (CD11b⁺MHCII⁺) and increase in the percentage of tolerogenic DCs (CD11b⁻CD103⁺) in the mesenteric lymph nodes suggest the presence of regulatory condition. Oral SC administration also slightly increase the expression of transcriptional factors Foxp3, Tbet and GATA-3 in inguinal lymph nodes. As elevated levels of selenium were determined in the CNS, we believe that SC could act directly in the neuroinflammation control. Hepatic and renal enzymes evaluation suggest that this product is safe for use. To reinforce the possibility to translate this treatment to MS patients, we evaluated SC therapeutic efficacy in a relapsing-remitting EAE model. Indeed, SC efficiently controlled the clinical manifestations in SJL/J mice. Our results emphasize that this organic selenium source has the potential to be used as an adjuvant therapy for MS patients.

Key-words: experimental autoimmune encephalomyelitis, selenium, selenized cysteine, inflammasome, microglia.

Conclusão

Os resultados observados confirmam a eficácia protetora da CS na neuroinflamação que caracteriza a EM, reforçando nossa hipótese de que este produto tem potencial para ser utilizado como terapia adjunta em pacientes com esta doença.

Referências

Referências

- ABOURBEH, G. et al. Imaging Microglial/Macrophage Activation in Spinal Cords of Experimental Autoimmune Encephalomyelitis Rats by Positron Emission Tomography Using the Mitochondrial 18 kDa Translocator Protein Radioligand [18F]DPA-714. **Journal of Neuroscience**, v. 32, n. 17, p. 5728–5736, 2012. Disponível em: <<http://www.jneurosci.org/cgi/doi/10.1523/JNEUROSCI.2900-11.2012>>.
- AEBI, H. Oxygen radicals in biological systems: Preface. **Methods in Enzymology**, v. 186, n. 1947, p. 121–126, 1984.
- AKIRA, S.; UEMATSU, S. Pathogen recognition by innate immunity. **Skin Research**, v. 7, n. 1, p. 1–11, 2006.
- AKTAS, O. et al. Fingolimod is a potential novel therapy for multiple sclerosis. **Nature Reviews Neurology**, v. 6, n. 7, p. 373–382, 2010. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/nrneurol.2010.76>>.
- ANDERSON, M. E. et al. Determination of Glutathione and Glutathione Disulfide.pdf. v. 113, n. 1983, p. 548–555, 1985.
- BARBOSA, N. V. et al. Organoselenium compounds as mimics of selenoproteins and thiol modifier agents. **Metalomics**, v. 9, n. 12, p. 1703–1734, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1039/C7MT00083A>>.
- BAUERNFEIND, F. et al. NF- κ B activating pattern recognition and cytokine receptors license NLRP3 inflammasome activation by regulating NLRP3 expression. **Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)**, v. 183, n. 2, p. 787–791, 2009.
- BELLINGER, F. P. et al. Regulation and function of selenoproteins in human disease. **Biochemical Journal**, v. 422, n. 1, p. 11–22, 2009.
- BLAUTH, K.; OWENS, G. P.; BENNETT, J. L. The ins and outs of B cells in multiple sclerosis. **Frontiers in Immunology**, v. 6, n. NOV, p. 1–7, 2015.
- BROWNE, P. et al. Atlas of Multiple Sclerosis 2013: a growing global problema with widespread inequity. **Neurology**, v. 83, n. 11, p. 1022–1024, 2014. Disponível em: <www.neurology.org/content/83/11/1022.long>.
- BUC, M. Role of regulatory T cells in pathogenesis and biological therapy of multiple sclerosis. **Mediators Inflamm**, 2013.
- BÜGEL, S. et al. Absorption, excretion, and retention of selenium from a high selenium yeast in men with a high intake of selenium. **Food and Nutrition Research**, v. 52, p. 1–8, 2008.
- BURK, R. F. et al. Selenoprotein P and apolipoprotein e receptor-2 interact at the blood-brain barrier and also within the brain to maintain an essential selenium pool that protects against neurodegeneration. **FASEB Journal**, v. 28, n. 8, p. 3579–3588, 2014.
- CARDOSO, B. R. et al. Selenium, selenoproteins and neurodegenerative diseases. **Metalomics**, v. 7, n. 8, p. 1213–1228, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1039/C5MT00075K>>.
- CHANADAY, N. L.; DE BEM, A. F.; ROTH, G. A. Effect of diphenyl diselenide on the development of experimental autoimmune encephalomyelitis. **Neurochemistry International**,

v. 59, n. 8, p. 1155–1162, 2011.

CHEN, J.; BERRY, M. J. Selenium and selenoproteins in the brain and brain diseases. **Journal of Neurochemistry**, v. 86, n. 1, p. 1–12, 2003.

COLTON, C.; GILBERT, D. Microglia, an in vivo source of reactive oxygen species in the brain. **Advances in neurology**, 1993.

DAMAL, K.; STOKER, E.; FOLEY, J. . Optimizing therapeutics in the management of patients with multiple sclerosis: A review of drug efficacy, dosing, and mechanisms of action. **Biologics: Targets and Therapy**, v. 7, n. 1, p. 247–258, 2013. Disponível em: <<http://www.dovepress.com/getfile.php?fileID=18264%5Cnhttp://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed11&NEWS=N&AN=2013753257>>.

DENDROU, C. A.; FUGGER, L. Immunomodulation in multiple sclerosis: promises and pitfalls. **Current Opinion in Immunology**, v. 49, p. 37–43, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.coi.2017.08.013>>.

DENDROU, C. A.; FUGGER, L.; FRIESE, M. A. Immunopathology of multiple sclerosis. **Nature Reviews Immunology**, v. 15, n. 9, p. 545–558, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/nri3871>>.

DUNTAS, L. H.; BENVENGA, S. Selenium: an element for life. **Endocrine**, v. 48, n. 3, p. 756–775, 2015.

FENG, Y. et al. The machinery of macroautophagy. **Cell Research**, v. 24, n. 1, p. 24–41, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/cr.2013.168>>.

FLETCHER, J. M. et al. T cells in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis. **Clinical and Experimental Immunology**, v. 162, n. 1, p. 1–11, 2010.

GHASEMI, N.; RAZAVI, S.; NIKZAD, E. Multiple Sclerosis: Pathogenesis, Symptoms, Diagnoses and Cell-Based Therapy Citation: Ghasemi N, Razavi Sh, Nikzad E. Multiple sclerosis: pathogenesis, symptoms, diagnoses and cell-based **therapy**. **Cell J.**, v. 19, n. 191, p. 1–10, 2017.

GILGUN-SHERKI, Y.; MELAMED, E.; OFFEN, D. The role of oxidative stress in the pathogenesis of multiple sclerosis: The need for effective antioxidant therapy. **Journal of Neurology**, v. 251, n. 3, p. 261–268, 2004.

GOLD, R.; WOLINSKY, J. S. Pathophysiology of multiple sclerosis and the place of teriflunomide. **Acta Neurologica Scandinavica**, v. 124, n. 2, p. 75–84, 2011.

HACKSTEIN, H.; THOMSON, A. W. Dendritic cells: emerging pharmacological targets of immunosuppressive drugs. **Nature Reviews Immunology**, v. 4, n. 1, p. 24–35, 2004. Disponível em: <<http://www.nature.com/doifinder/10.1038/nri1256>>.

HAIDER, L. et al. Oxidative damage in multiple sclerosis lesions. **Brain**, v. 134, n. 7, p. 1914–1924, 2011.

HALLIWELL, B.; GUTTERIDGE, J. M. **Free radicals in biology and medicine**. [s.l.] Oxford University Pres, 2015.

HARTUNG, H. et al. **No Title**. [s.l.: s.n.]v. Volume 122

HARTUNG, H. P. et al. **Handbook of Clinical Neurology**. [s.l.: s.n.]

HENEKA, M. T.; MCMANUS, R. M.; LATZ, E. Inflammasome signalling in brain function and neurodegenerative disease. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 19, n. 10, p. 610–621, 2018. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41583-018-0055-7>>.

HERTWIG, L. et al. CX3CR1-dependent recruitment of mature NK cells into the central nervous system contributes to control autoimmune neuroinflammation. v. 155, n. 9, p. 1683–1695, 2015.

HOHLFELD, R. Multiple sclerosis: Human model for EAE? **European Journal of Immunology**, v. 39, n. 8, p. 2036–2039, 2009.

HUANG, Z.; ROSE, A. H.; HOFFMANN, P. R. The Role of Selenium in Inflammation and Immunity: From Molecular Mechanisms to Therapeutic Opportunities. **Antioxidants & Redox Signaling**, v. 16, n. 7, p. 705–743, 2012. Disponível em: <<http://online.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/ars.2011.4145>>.

JOHANSEN, J. S. et al. Oxidative stress and the use of antioxidants in diabetes: Linking basic science to clinical practice. **Cardiovascular Diabetology**, v. 4, p. 1–11, 2005.

JONES, A.; HAWIGER, D. Peripherally induced regulatory T cells: Recruited protectors of the central nervous system against autoimmune neuroinflammation. **Frontiers in Immunology**, v. 8, n. MAY, p. 1–8, 2017.

KHAN, F. et al. Effectiveness of rehabilitation intervention in persons with multiple sclerosis: A randomised controlled trial. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, v. 79, n. 11, p. 1230–1235, 2008.

KOUCHAKI, E. et al. Iranian Journal of Basic Medical Sciences Numerical status of CD4 + CD25 + FoxP3 + and CD8 + CD28 - regulatory T cells in multiple sclerosis. **Iran J Basic Med Sci**, v. 17, n. 3, p. 250–255, 2014.

LABUNSKYY, V. M.; HATFIELD, D. L.; GLADYSHEV, V. N. Selenoproteins: Molecular Pathways and Physiological Roles. **Physiological Reviews**, v. 94, n. 3, p. 739–777, 2014. Disponível em: <<http://physrev.physiology.org/cgi/doi/10.1152/physrev.00039.2013>>.

LANG, T. et al. Macrophage migration inhibitory factor is required for NLRP3 inflammasome activation. **Nature Communications**, v. 9, n. 1, 2018. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41467-018-04581-2>>.

LOPES, J. P.; OLIVEIRA, S. M.; SOARES FORTUNATO, J. [Oxidative stress and its effects on insulin resistance and pancreatic beta-cells dysfunction: relationship with type 2 diabetes mellitus complications]. **Acta medica portuguesa**, v. 21, n. 3, p. 293–302, 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18674421>>.

LUBINA-DĄBROWSKA, N. et al. Effects of IFN- β 1a and IFN- β 1b treatment on the expression of cytokines, inducible NOS (NOS type II), and myelin proteins in animal model of multiple sclerosis. **Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis**, v. 65, n. 4, p. 325–338, 2017.

LUCCHINETTI, C. et al. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions. **Annals of Neurology**, v. 47, p. 707–717, 2000.

MA, J. et al. Selenium Attenuates Staphylococcus aureus Mastitis in Mice by Inhibiting the Activation of the NALP3 Inflammasome and NF- κ B/MAPK Pathway. **Biological Trace Element Research**, n. II, 2018. Disponível em:

<https://link.springer.com/article/10.1007/s12011-018-1591-8?utm_source=researcher_app&utm_medium=referral&utm_campaign=MKEF_USG_Researcher_inbound>.

MARTINON, F. et al. Disvalues.Pdf. v. 10, p. 417–426, 2002.

MCGINLEY, A. M. et al. Th17 cells, $\gamma\delta$ T cells and their interplay in EAE and multiple sclerosis. **Journal of Autoimmunity**, v. 87, p. 16–25, 2018.

MCKENZIE, B. A. et al. Caspase-1 inhibition prevents glial inflammasome activation and pyroptosis in models of multiple sclerosis. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 115, n. 26, p. E6065–E6074, 2018. Disponível em: <<http://www.pnas.org/lookup/doi/10.1073/pnas.1722041115>>.

MIAO, E. .; RAJAN, J. .; ADEREM, A. Caspase-1 induced pyroptotic cell death. v. 243, n. 1, p. 206–214, 2011. Disponível em: <<http://arxiv.org/abs/1609.06804>>.

MILLER, D. J. et al. Prolonged myelination in human neocortical evolution. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 109, n. 41, p. 863–869, 2012.

MILLER, R. H.; BAI, L. Cellular approaches for stimulating CNS remyelination. **Regenerative Medicine**, v. 2, n. 5, p. 817–829, 2007.

MISAWA, T. et al. Microtubule-driven spatial arrangement of mitochondria promotes activation of the NLRP3 inflammasome. **Nature Immunology**, v. 14, n. 5, p. 454–460, 2013.

MUNÕZ-PLANILLO, R. et al. NIH Public Access. v. 1, n. 3, p. 233–245, 2013.

NELSON, S. M.; LEI, X.; PRABHU, K. S. Selenium Levels Affect the IL-4-Induced Expression of Alternative Activation Markers in Murine Macrophages. **Journal of Nutrition**, v. 141, n. 9, p. 1754–1761, 2011. Disponível em: <<http://jn.nutrition.org/cgi/doi/10.3945/jn.111.141176>>.

OHKAWA, H.; OHISHI, N.; YAGI, K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. **Analytical Biochemistry**, v. 95, n. 2, p. 351–358, 1979.

PERON, J. P. S. et al. Oral tolerance reduces Th17 cells as well as the overall inflammation in the central nervous system of EAE mice. **Journal of Neuroimmunology**, v. 227, n. 1–2, p. 10–17, 2010. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jneuroim.2010.06.002>>.

PINO, P. A.; CARDONA, A. E. Isolation of Brain and Spinal Cord Mononuclear Cells Using Percoll Gradients. **Journal of Visualized Experiments**, n. 48, p. 8–10, 2011. Disponível em: <<http://www.jove.com/index/Details.stp?ID=2348>>.

POLMAN, C. et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Natalizumab for Relapsing Multiple Sclerosis. **The New England journal of medicine**, v. 351, n. 15, p. 1493–1501, 2006.

RAHMANTO, A. S.; DAVIES, M. J. Selenium-containing amino acids as direct and indirect antioxidants. **IUBMB Life**, v. 64, n. 11, p. 863–871, 2012.

RAMESH, B.; PUGALENDI, K. V. Impact of umbelliferone on erythrocyte redox status in STZ-diabetic rats. **Yale Journal of Biology and Medicine**, v. 78, n. 3, p. 131–138, 2005.

RAYMAN, M. P. Selenium and human health. **The Lancet**, v. 379, n. 9822, p. 1256–1268, 2012. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61452-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61452-9)>.

- RIDDERSTAD WOLLBERG, A. et al. Pharmacological inhibition of the chemokine receptor CX3CR1 attenuates disease in a chronic-relapsing rat model for multiple sclerosis. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 111, n. 14, p. 5409–5414, 2014. Disponível em: <<http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1316510111>>.
- RUANE, D. T.; LAVELLE, E. C. The role of CD103+ dendritic cells in the intestinal mucosal immune system. **Frontiers in Immunology**, v. 2, n. JUL, p. 1–6, 2011.
- RUDICK, R. A. et al. Natalizumab plus Interferon Beta-1a for Relapsing Multiple Sclerosis. **New England Journal of Medicine**, v. 354, n. 9, p. 911–923, 2006. Disponível em: <<http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa044396>>.
- SCHRODER, K.; TSCHOPP, J. The Inflammasomes. **Cell**, v. 140, n. 6, p. 821–832, 2010.
- SHAO, B.-Z. et al. NLRP3 inflammasome and its inhibitors: A review. **Frontiers in Pharmacology**, v. 6, n. NOV, p. 1–9, 2015.
- SILVA, M. F.; TÓTH, I. V.; RANGEL, A. O. S. S. Determination of Mercury in Fish by Cold Vapor Atomic Absorption Spectrophotometry Using a Multicommutated Flow Injection Analysis System. **Analytical Sciences**, v. 22, n. 6, p. 861–864, 2006. Disponível em: <<http://joi.jlc.jst.go.jp/JST.JSTAGE/analsci/22.861?from=CrossRef>>.
- SINGHAL, G. et al. Inflammasomes in neuroinflammation and changes in brain function: A focused review. **Frontiers in Neuroscience**, v. 8, n. SEP, p. 1–22, 2014.
- SLOWIK, A. et al. The sphingosine 1-phosphate receptor agonist FTY720 is neuroprotective after cuprizone-induced CNS demyelination. **British Journal of Pharmacology**, v. 172, n. 1, p. 80–92, 2015.
- SOBOLEV, O. et al. Biological role of selenium in the organism of animals and humans. **Ukrainian Journal of Ecology**, v. 7, n. 4, p. 462–464, 2018. Disponível em: <doi:10.15421/2017_61>.
- SOCHA, K. et al. Dietary habits and selenium, glutathione peroxidase and total antioxidant status in the serum of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. **Nutrition Journal**, v. 13, n. 1, p. 1–6, 2014.
- SOLLEIRO-VILLAVICENCIO, H.; RIVAS-ARANCIBIA, S. Effect of Chronic Oxidative Stress on Neuroinflammatory Response Mediated by CD4+T Cells in Neurodegenerative Diseases. **Frontiers in Cellular Neuroscience**, v. 12, n. April, p. 1–13, 2018. Disponível em: <<http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fncel.2018.00114/full>>.
- SOSPEDRA, M.; MARTIN, R. Immunology of Multiple Sclerosis. **Seminars in Neurology**, v. 36, n. 2, p. 115–127, 2005.
- VIEIRA, A. T. et al. Treatment with Selemax®, a selenium-enriched yeast, ameliorates experimental arthritis in rats and mice. **British Journal of Nutrition**, v. 108, n. 10, p. 1829–1838, 2012.
- WEN, H.; TING, J.; O'NEILL, L. A role for the NLRP3 inflammasome in metabolic diseases and did warburg mis inflammation? v. 13, n. 4, p. 352–357, 2012.
- WINTERBOURN, C. C. et al. The estimation of red cell superoxide dismutase activity. **J. Lab. Clin. Med.**, 1975.

WOJKOWSKA, D. W. et al. Interactions between neutrophils, Th17 Cells, and chemokines during the initiation of experimental model of multiple sclerosis. **Mediators of Inflammation**, v. 2014, p. 1–8, 2014.

ZHANG, F. et al. Inhibition of TNF- α induced ICAM-1, VCAM-1 and E-selectin expression by selenium. **Atherosclerosis**, v. 161, n. 2, p. 381–386, 2002.

ZHOU, R. et al. A role for mitochondria in NLRP3 inflammasome activation. **Nature**, v. 469, n. 7329, p. 221–226, 2011.