

7-CORO-4-(FENILSELANIL) QUINOLINA ATENUA A DOR ONCOLÓGICA POR MEIO DA REDUÇÃO DO DANO OXIDATIVO EM CAMUNDONGOS

JULIA DA SILVA CHAVES¹; ANGÉLICA SCHIAVON DOS REIS²; GABRIELA COUTO³; CAMILA BENDER⁴; GABRIEL PEREIRA DA COSTA⁵; ETHEL ANTUNES WILHELM⁶

¹Universidade Federal de Pelotas – juliachaves.00@uol.com.br;

²Universidade Federal de Pelotas – ge_schiavon@hotmail.com;

³Universidade Federal de Pelotas - gaby_kc@yahoo.com.br;

⁴Universidade Federal de Pelotas – camilabbender@gmail.com;

⁵Universidade Federal de Pelotas – gabrielpdacosta@hotmail.com;

⁶Universidade Federal de Pelotas – ethelwilhelm@yahoo.com.br (orientadora)

1. INTRODUÇÃO

O câncer é um dos maiores problemas de saúde pública, e a dor é um dos sintomas clínicos mais comuns entre pacientes oncológicos, piorando com a progressão da doença (GALLAWAY et al., 2020). A dor oncológica é uma emergência médica mundial, devido à sua alta incidência, fisiopatologia complexa e ineficácia de tratamentos. Este tipo de dor está geralmente associado à pressão mecânica causada pelo tumor contra órgãos e nervos, à hipersensibilização do organismo frente à resposta imune e ao tratamento quimioterápico (PAICE, 2019). A oxaliplatina (OXA) é um fármaco quimioterápico amplamente utilizado no tratamento do câncer colorretal, um dos três tipos mais comuns de câncer entre ambos os sexos. Por mais que o tratamento com a OXA aumente a taxa de sobrevivência, devido a sua neurotoxicidade, os pacientes demonstram sérios efeitos adversos, como dor intensa (NICHETTI et al. 2019).

Nesse contexto, a dor oncológica representa um grande desafio, tanto em aspectos clínicos, quanto farmacológicos. Portanto, é de extrema importância o desenvolvimento de novas terapias que possam minimizar os prejuízos gerados pelo câncer e seu tratamento, e aumentar a qualidade de vida dos sobreviventes. Diante disso, nosso grupo de pesquisa tem estudado os efeitos farmacológicos do composto 7-cloro-4-(fenilselanil) quinolina (4-PSQ), uma molécula com efeito promissor em modelos de neurotoxicidade induzida pela OXA em roedores (REIS et al. 2020a; REIS et al. 2020b). Sendo assim, este estudo teve como objetivo investigar o potencial efeito terapêutico do 4-PSQ em um modelo de dor oncológica em camundongos.

2. METODOLOGIA

Todos os experimentos foram conduzidos de acordo com as normas preconizadas pela Comissão de Ética em Experimentação Animal da Universidade Federal de Pelotas (UFPEL) (nº CEEA 24440-2019). Neste protocolo experimental foram utilizados camundongos machos adultos da raça *Swiss* (20-25 g). O composto 4-PSQ (Figura 1) foi sintetizado pelo Laboratório de Síntese Orgânica Limpa da UFPEL de acordo com DUARTE et al. (2017).

Os animais foram divididos de forma randômica em 5 grupos (n=7): Controle, Câncer, Câncer+OXA, Câncer+4-PSQ, Câncer+OXA+4-PSQ. No 1º dia, foram inoculados 20 µL de suspensão contendo 10⁶ células tumorais de sarcoma 180 (S180) - cultivadas pelo Grupo de Pesquisa em Oncologia da UFPEL - por via intraplantar (i.pl.) ou solução ringer com lactato (20 µL, i.pl.). Nos dias 2 e 4 foi administrada a OXA (10

mg/kg), via intraperitoneal (i.p.) ou solução de glicose 5% (10 mL/kg, i.p.). A partir do dia 4, os animais receberam 4-PSQ (1 mg/kg), diariamente, por via intragástrica (i.g.) ou óleo de canola (10 mL/kg, i.g.). A dose do 4-PSQ foi selecionada com base em estudos prévios que revelaram que o composto reduziu a neuropatia periférica causada pela OXA (REIS et al. 2020a; REIS et al. 2020b). Nos dias 1, 9 e 13, os testes comportamentais (sensibilidade mecânica e térmica) foram realizados. Por fim, no dia 15, os animais foram submetidos à eutanásia, e foram coletadas as amostras de córtex cerebral, medula espinhal e pata para posterior determinação dos níveis de espécies reativas (ERs) e atividade da enzima antioxidante superóxido dismutase (SOD).

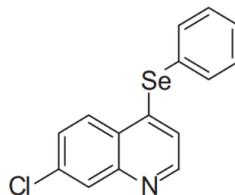


Figura 1. Estrutura química do 4-PSQ

Adicionalmente, a sensibilidade térmica foi determinada por meio do teste da placa quente, de acordo com WOOLFE; MACDONALD (1944). A sensibilidade mecânica foi avaliada por meio do teste de nocicepção mecânica (Von Frey), conforme método descrito por ALEY; LEVINE (2002). Os níveis de ERs (LOETCHUTINAT et al, 2005), e sua relação com a atividade da enzima SOD (MISRA; FRIDOVICH, 1972) foram avaliadas.

Os dados foram expressos como média \pm erro padrão. Foi realizada análise de variância (ANOVA) de duas vias, seguida pelo teste *post hoc* de Tukey. Os valores de $P < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados deste estudo revelaram que tanto o câncer quanto sua associação ao tratamento com o quimioterápico OXA causou hipersensibilidade mecânica e térmica, conforme demonstrado nas Figuras 2A e 2B. Esses resultados corroboram com estudos que demonstram que o câncer leva à uma hipersensibilização da resposta dolorosa (DONNELLY et al., 2021). De forma importante, revelamos que o tratamento diário com o 4-PSQ, na dose de 1 mg/kg, foi capaz de reverter a hiperalgesia observada nos animais acometidos pelo câncer e tratados com a OXA (Figura 2).

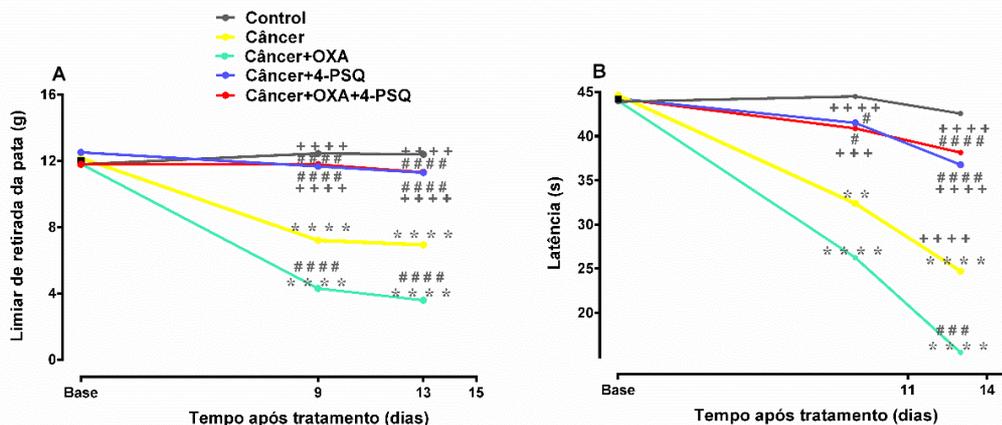


Figura 2. Efeito do 4-PSQ nas sensibilidades **(A)** mecânica e **(B)** térmica nos testes de Von Frey e placa quente, respectivamente. (*) $P < 0,05$, (**) $P < 0,01$, (****) $P < 0,0001$ indicam níveis de significância quando comparado ao grupo controle, (#) $P < 0,05$, (##) $P < 0,01$, (###) $P < 0,001$, (####) $P < 0,0001$ ao grupo Câncer e (+++) $P < 0,001$, (++++) $P < 0,001$ ao grupo Câncer+OXA (ANOVA de duas vias, seguido pelo teste de Tukey).

Na Figura 3, destaca-se a ação do 4-PSQ sobre os níveis de ERs (A, B e C) e atividade da enzima SOD (D, E e F). Os níveis de ERs, elevados pelo câncer e exacerbados pela OXA, foram normalizados pelo 4-PSQ, em todos os tecidos analisados. Destaca-se os altos níveis de ERs na medula espinhal e no córtex cerebral, uma vez que podem explicar a hipersensibilidade dolorosa apresentada na Figura 2. Estes resultados corroboram com DE ALMEIDA et al, (2020), que explicita como a intensa geração das ERs pode aumentar a intensidade da dor oncológica em modelos animais de câncer de mama.

A atividade da enzima SOD foi significativamente impactada na pata e na medula espinhal. Em comparação com o grupo controle, os grupos Câncer e Câncer+OXA apresentaram reduções na atividade da SOD. Por outro lado, o tratamento com o 4-PSQ mostrou-se promissor, uma vez que atenuou este dano. REIS et al., (2020b) também ressaltaram que a exposição à OXA pode levar à depleção da ação antioxidante do organismo, como a exercida por enzimas como a SOD.

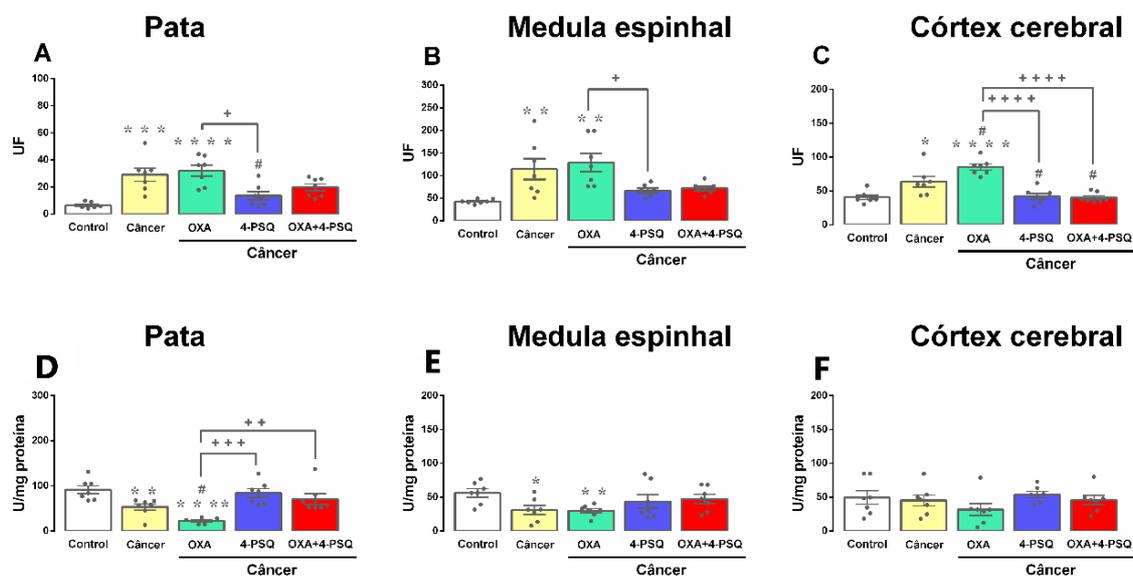


Figura 3. Efeito do 4-PSQ nos níveis de ERs **(A, B, C)** e na atividade da enzima SOD **(D, E, F)**. (*) $P < 0,05$, (**) $P < 0,01$, (****) $P < 0,0001$ indicam níveis de significância quando comparado ao grupo controle, (#) $P < 0,05$, (##) $P < 0,01$, (###) $P < 0,001$, (####) $P < 0,0001$ ao grupo Câncer e (+) $P < 0,05$, (++) $P < 0,01$, (+++) $P < 0,001$, (++++) $P < 0,001$ ao grupo Câncer+OXA (ANOVA de duas vias, seguido pelo teste de Tukey).

4. CONCLUSÕES

Considerando os resultados obtidos, sugere-se que o 4-PSQ pode atenuar a dor oncológica por meio da redução do dano oxidativo, sendo assim um bom protótipo para o tratamento desta condição. Contudo, mais estudos são necessários para elucidar os mecanismos envolvidos nesta ação.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALEY, K.O.; LEVINE, J.D. Different peripheral mechanisms mediate enhanced nociception in metabolic/toxic and traumatic painful peripheral neuropathies in the rat. **Neuroscience**, v. 111, n. 2, p. 389-397, 2002.
- DE ALMEIDA, A. S.; RIGO, F. K.; DE PRÁ, S. D.; MILIOLI, A. M.; PEREIRA, G. C.; LÜCKEMEYER, D. D.; ANTONIAZZI, C. T.; KUDSI, S. Q.; ARAÚJO, D.; OLIVEIRA, S. M.; FERREIRA, J.; TREVISAN, G. Role of transient receptor potential ankyrin 1 (TRPA1) on nociception caused by a murine model of breast carcinoma. **Pharmacological research**, v. 152, p. 104576, 2020.
- DONNELLY, C. R.; JIANG, C.; ANDRIESSEN, A. S.; WANG, K.; WANG, Z.; DING, H.; ZHAO, J.; LUO, X.; LEE, M. S.; LEI, Y. L.; MAIXNER, W.; KO, M. C.; JI, R. R. STING controls nociception via type I interferon signalling in sensory neurons. **Nature**, v. 591 n. 7849, p. 275–280, 2021.
- DUARTE, L.F.B.; DE OLIVEIRA, R.L.; PINZ, M.; GODOI, B.; SCHUMACHER, R.; LUCHESE, C.; WILHELM, E.; ALVES, D. A simple method for the synthesis of 4-arylselanyl-7-chloroquinolines used as in vitro acetylcholinesterase inhibitors and in vivo memory improvement. **Tetrahedron Letters**, v.58, n.33, p.3319-3322, 2017.
- GALLAWAY, M. S.; TOWNSEND, J. S.; SHELBY, D.; PUCKETT, M. C. Pain Among Cancer Survivors. **Preventing chronic disease**, v. 17, p. E54, 2020.
- LOETCHUTINAT, C.; KOTHAN, S.; DECHSUPA, S.; MEESUNGNOEN, J.; JAYGERIN; J.P.; MANKHETKORN, S. Spectrofluorometric determination of intracellular levels of reactive oxygen species in drug-sensitive and drug-resistant cancer cells using the 2', 7'-dichlorofluorescein diacetate assay. **Radiation Physics and Chemistry**, v.72, p. 323–331, 2005.
- MISRA, H.P.; FRIDOVICH, I. The role of superoxide anion in the autoxidation of epinephrine and a simple assay for superoxide dismutase. **Journal of Biological Chemistry**, v. 247, p. 3170–3175, 1972.
- NICHETTI, F., FALVELLA, F.S., MICELI, R., CHELI, S., GAETANO, R., FUCÀ, G., INFANTE, G., MARTINETTI, A., ANTONIOTTI, C., FALCONE, A., DI BARTOLOMEO, M., CREMOLINI, C., DE BRAUD, F., & PIETRANTONIO, F. Is a pharmacogenomic panel useful to estimate the risk of oxaliplatin-related neurotoxicity in colorectal cancer patients? **The Pharmacogenomics Journal**, v.19, p. 465–472, 2019.
- PAICE, J.A. Pain in Cancer Survivors: How to Manage. **Current treatment options in oncology**, v. 20, n. 6, p.48, 2019.
- REIS, A. S., PALTIAN, J. J., DOMINGUES, W. B., COSTA, G. P., ALVES, D., GIONGO, J. L., CAMPOS, V. F., LUCHESE, C., WILHELM, E. A. Pharmacological modulation of Na⁺, K⁺-ATPase as a potential target for OXA-induced neurotoxicity: Correlation between anxiety and cognitive decline and beneficial effects of 7-chloro-4-(phenylselanyl) quinoline. **Brain research bulletin**, v. 162, p. 282–290, 2020.
- REIS, A.S.; PALTIAN, J.J.; DOMINGUES, W.B.; NOVO, D.L.R.; COSTA, G.P.; ALVES, D.; CAMPOS, V.F.; MESKO, M.F.; LUCHESE, C.; WILHELM, E.A. Advances in the Understanding of Oxaliplatin-Induced Peripheral Neuropathy in Mice: 7-Chloro-4- (Phenylselanyl) Quinoline as a Promising Therapeutic Agent. **Molecular Neurobiology**, p. 1-16, 2020b.
- WOOLFE, G.; MACDONALD, A.D. The evaluation of the analgesic action of pethidine hydrochloride (Demerol). **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 80, n. 3, p. 300-307, 1944.