

TESTES PRÉ-CLÍNICOS DO 4-PSQ COMO POTENCIAL AGENTE ANTITUMORAL INOVADOR NO CÂNCER DE BEXIGA HUMANO

BERNARDO DE CASTRO MAYER¹; BRUNA SILVEIRA PACHECO²; CLEO DE OLIVEIRA NEVES³; DIEGO DA SILVA ALVES⁴; ETHEL ANTUNES WILHELM⁵; TIAGO VEIRAS COLLARES⁶

¹*Universidade Federal de Pelotas – bernardocastromayer@gmail.com*

²*Universidade Federal de Pelotas – pachecosbruna@gmail.com*

³*Universidade Federal de Pelotas – cleo.neves2503@gmail.com*

⁴*Universidade Federal de Pelotas – diego.alves@ufpel.edu.br*

⁵*Universidade Federal de Pelotas – ethelwilhelm@yahoo.com.br*

⁶*Universidade Federal de Pelotas – tiago.collares@ufpel.edu.br*

1. DESCRIÇÃO DA INOVAÇÃO

Os compostos orgânicos de selênio têm despertado crescente interesse da comunidade científica pela sua simples síntese e propriedades farmacológicas relevantes. Sua utilização na prevenção e no tratamento do câncer vem sendo debatida, onde algumas pesquisas apontam propriedades anticancerígenas após sua administração. Estudos em progressão testam o seu potencial farmacológico em terapias e sua toxicidade, sugerindo que o selênio possa ser um agente terapêutico promissor (NOGUEIRA; BARBOSA; ROCHA, 2021).

Simultaneamente aos compostos de selênio, destacam-se a quinolina e seus derivados, que têm atraído a atenção de pesquisadores no desenvolvimento de novos medicamentos. Diversos derivados da quinolina têm sido empregados como antivirais, anticâncer, antibacteriano, antifúngico, antiobesidade e agentes anti-inflamatórios (JUNG et al., 2012; MANERA et al., 2015; MANTOVANI et al., 2014). Principalmente, os derivados de 7-cloroquinolina que são componentes biológicos ativos e apresentam um amplo espectro de propriedades farmacológicas (MARCUS et al., 2009; MACEDO et al., 2010).

A partir disso, desenvolveu-se a molécula 4-PSQ, com base nas características farmacológicas dos derivados de quinolina e selênio, resultando em uma molécula de núcleo quinolínico combinada a um grupo organosselênio. O qual foi sintetizado pelo Laboratório de Síntese Orgânica Limpa (LaSOL), da Universidade Federal de Pelotas, seguindo metodologia descrita por Savegnago et al., 2013. A presente inovação, tem o intuito de ser uma molécula sintética com propriedades antitumorais e promissora no tratamento do câncer de bexiga em humanos.

2. ANÁLISE DE MERCADO

O câncer de bexiga (CB) é uma malignidade prevalente do sistema urinário, originando-se nos tecidos da bexiga, um órgão responsável pelo armazenamento da urina. É a décima neoplasia mais comum e a décima terceira causa de mortalidade por câncer em todo o mundo, sendo mais prevalente em homens. (SUNG et al., 2021). Estima-se um aumento de 73% nos casos anuais de CB e de 87% das mortes até 2040 em nível global. No Brasil, as estimativas do Instituto Nacional do Câncer (INCA) para o triênio 2023-2025, indicam a previsão de 11.370 novos casos de CB, com uma taxa estimada de 5,25 casos por 100 mil habitantes (INCA, 2022).

O câncer de bexiga pode ser classificado em dois subtipos principais: não músculo invasivo (NMIBC) e músculo invasivo (MIBC) (ASCO, 2021). O MIBC é considerado mais agressivo e com maior taxa de mortalidade em comparação ao

NMIBC. Contudo, pacientes diagnosticados com NMIBC enfrentam altas taxas de retorno do tumor após o tratamento, atingindo cerca de 70% das pessoas afetadas (KAUFMAN et al., 2009). Isso resulta em desafios tanto clínicos quanto financeiros, já que o câncer de bexiga gera um dos maiores custos vitalícios de tratamento por paciente, se comparado a outros tipos de câncer, somando 3,6 bilhões de euros anualmente nos EUA e 5 bilhões de euros na Europa (MOSSANEN et al., 2014). Diante disso, há uma necessidade de tratamentos mais eficazes e seletivos, evidenciando a relevância de haver novas moléculas com o efeito direcionado para o tratamento da doença.

Para isso, há várias categorias de agentes antitumorais que estão em fase de desenvolvimento ou já são usados clinicamente, incluindo quimioterápicos tradicionais, inibidores de sinalização e anticorpos monoclonais. No entanto, grande parte desses tratamentos ainda enfrentam desafios relacionados à resistência tumoral ou a ocorrência de efeitos colaterais intensos (GIMENES; MARIA DA SILVA; PAULO, 2023).

Dado isso, nossos estudos já demonstram que o 4-PSQ possui uma alta seletividade para linhagens tumorais, sendo seu comportamento dose-dependente, oferecendo benefícios em comparação a agentes não específicos ou com ampla toxicidade. A combinação híbrida (quinolina e selênio) pode proporcionar características únicas de mecanismo que ainda não foram investigadas por concorrentes, estabelecendo um produto de inovação. Portanto, estudos e testes do composto 4-PSQ, podem gerar novas possibilidades terapêuticas, buscando tratamentos mais eficazes.

3. ESTRATÉGIA DE DESENVOLVIMENTO E IMPLEMENTAÇÃO

Os tratamentos atuais contra o câncer, como operações, radioterapia e quimioterapia, tem como objetivo eliminar ou atacar as células malignas. Contudo, mesmo com os avanços terapêuticos, a resistência a fármacos e os efeitos colaterais permanecem sendo uns dos grandes desafios nas abordagens contra a doença. Esses tratamentos podem levar à remissão do câncer nos momentos iniciais, mas muitas vezes falham em lidar em fases mais avançadas ou recorrentes (IGARASHI; SASADA, 2020).

Dessa forma, nota-se a importância em criar novas abordagens terapêuticas para o câncer. Nesse contexto, o composto 4-PSQ surge como um produto inovador tanto para o tratamento do câncer de bexiga quanto para outros tipos de câncer, como mama, leucemia e sarcoma, descritos na patente realizada por nosso grupo de pesquisa, a qual se encontra em processo de depósito. Além disso, o composto apresenta outras propriedades, que podem ser utilizadas contra a doença de Alzheimer (PINZ et al., 2018), dermatite atópica (VOSS et al., 2018), obesidade hipotalâmica (RODRIGUES et al., 2021), demonstrando então, o seu grande potencial farmacológico.

O produto se encontra atualmente no nível 4 de maturidade tecnológica (TRL), onde o presente estudo buscou a validação tecnológica no ambiente laboratorial *in vitro*. Devido aos resultados promissores encontrados nesta etapa, o produto já encontra-se em fase de experimentação *in vivo*, sendo avaliado em tumores de mama, leucemia e sarcoma.

Contudo, existem alguns desafios para o avanço do 4-PSQ para tratamento oncológico, pois ainda, há a necessidade de translacionar os estudos *in vitro* para o *in vivo*, validando como um composto seguro e eficaz, e posteriormente, a avaliação em testes clínicos em pacientes. Essas fases apresentam riscos inerentes, como chance de reações adversas, desafios no escalonamento da

produção e custos altos. No entanto, esses riscos podem ser reduzidos através de colaborações estratégicas com centros de pesquisas especializadas e empresas farmacêuticas, que poderão contribuir para o desenvolvimento dos testes e por fim a venda do produto.

Neste estudo, foi realizada a capacidade antitumoral do composto 4-PSQ, etapa pré-clínica *in vitro*, nas células de câncer de bexiga humano 5637. Onde, as células foram cultivadas em meio RPMI-1640, mantidas em incubadora, a 37 °C, com 5% de CO₂ e 95% de umidade. Após atingirem a confluência, as células foram submetidas ao tratamento com o composto 4-PSQ em diferentes concentrações (1, 3, 5, 7, 10, 20 e 60 µM), diluído em dimetilsulfóxido (DMSO). Ao final do período de incubação, foi realizada a análise de citotoxicidade através do ensaio de MTT, sendo então medido as absorbâncias e posteriormente, analisadas por meio de ferramentas de bioestatística.

4. RESULTADOS ESPERADOS E IMPACTO

Os testes foram realizados a partir do ensaio colorimétrico de redução do sal de MTT, permitindo determinar concentração mínima para inibir 50% do crescimento celular (IC₅₀) para o 4-PSQ na linhagem celular de câncer de bexiga humano 5637. Os ensaios demonstraram que o composto teve uma capacidade antitumoral, com o IC₅₀ de 8,04 µM, demonstrando uma alta inibição da proliferação celular na linhagem. A partir desses estudos, notou-se que o composto apresenta comportamento dose-dependente, o que possibilita ajustes no tratamento conforme a demanda clínica.

Nesse contexto, é esperado que a aplicação do 4-PSQ como agente antitumoral possa ajudar a contribuir para uma terapia mais eficiente e seletiva para o câncer de bexiga, fazendo com que os pacientes possam receber um tratamento mais direcionado, seguro e com uma baixa incidência de efeitos colaterais. Por fim, a continuidade dos estudos desse composto possibilitará a avaliação de parâmetros mais complexos, a fim de, futuramente, prosseguir para testes *in vivo* e posteriormente para ensaios clínicos. Esse avanço representa um passo fundamental para estabelecer o 4-PSQ como um potencial composto em terapias, expandindo as perspectivas de sua utilização translacional e com capacidade de integrar protocolos clínicos, contribuindo de forma relevante para a inovação no tratamento oncológico.

5. CONCLUSÕES

Considerando os grandes desafios associados ao tratamento do câncer de bexiga em humanos, como resistência tumoral e efeitos adversos nos pacientes, o composto sintético 4-PSQ surge como uma alternativa promissora para conseguir superar esses desafios. Sua estrutura híbrida confere a ele propriedades únicas, como comportamento dose-dependente e seletividade em células tumorais.

A partir desse estudo, os resultados demonstraram que o composto teve alta citotoxicidade na linhagem 5637 de câncer de bexiga, comprovando sua eficácia. Dessa forma, esta fase inicial dos testes pré-clínicos conseguiu demonstrar o grande potencial do 4-PSQ como um produto inovador em terapias contra o câncer, criando uma base para outros estudos pré-clínicos e as próximas fases *in vivo* e posteriormente os testes clínicos. Por fim, o composto apresenta-se como um candidato promissor em terapias oncológicas, onde a continuidade dessa pesquisa abre caminho para colaborações com instituições públicas e empresas

farmacêuticas privadas, permitindo a obtenção de recursos e acelerando a implementação dessa inovação na prática médica.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- NOGUEIRA, C. W.; BARBOSA, N. V.; ROCHA, J. B. T. Toxicology and pharmacology of synthetic organoselenium compounds: an update. *Archives of Toxicology*, v. 95, n. 4, p. 1179–1226, abr. 2021.
- JUNG, Y. et al. 8-(Tosylamino)quinoline inhibits macrophage-mediated inflammation by suppressing NF-κB signaling. *Acta Pharmacologica Sinica*, v. 33, n. 8, p. 1037–1046, 16 jul. 2012.
- MANERA, C. et al. New quinolone- and 1,8-naphthyridine-3-carboxamides as selective CB2 receptor agonists with anticancer and immuno-modulatory activity. *European journal of medicinal chemistry*, v. 97, p. 10–8, maio 2015.
- MANTOVANI, A. C. et al. Synthesis of pharmacologically active 1-amino-isoquinolines prepared via silver triflate-catalyzed cyclization of o-alkynylbenzaldoximes with isocyanates. v. 51, p. 196–203, 23 jan. 2014.
- MARCUS et al. Synthesis and in vitro antitubercular activity of a series of quinoline derivatives. v. 17, n. 4, p. 1474–1480, 15 fev. 2009.
- MACEDO, B. et al. Synthesis and anti-prion activity evaluation of aminoquinoline analogues. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 45, n. 11, p. 5468–5473, nov. 2010.
- SUNG, H. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: a Cancer Journal for Clinicians*, v. 71, n. 3, p. 209–249, 4 fev. 2021.
- Ministério da Saúde Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva Ministério da Saúde Instituto Nacional de Câncer. [s.l: s.n.]. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2023.pdf>>
- ASCO. Bladder Cancer: Introduction. *Cancer.Net*, Alexandria, dez. 2021.
- KAUFMAN, D. S.; et al. Bladder Cancer. *The Lancet*, 2009, 374, 239–249.
- MOSSANEN, M; GORE, J. L. The burden of bladder cancer care: direct and indirect costs. *Current Opinion in Urology*, Filadélfia, 2014.
- GIMENES, L.; MARIA DA SILVA, J.; PAULO, S. CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO Curso de Biomedicina ANTICORPOS MONOCLONAIS E SUA APLICAÇÃO NA TERAPIA DO CÂNCER. [s.l: s.n.]. Disponível em: <<http://repo.saocamilo-sp.br:8080/dspace/bitstream/123456789/1560/1/TCC%20Leandro%20Gimenes%20Jose%20Maria%20da%20Silva.pdf>>. Acesso em: 22 ago. 2025.
- IGARASHI, Y.; SASADA, T. Cancer Vaccines: Toward the Next Breakthrough in Cancer Immunotherapy. *Journal of Immunology Research*, v. 2020, p. 1–13, 17 nov. 2020.
- PINZ, M. P. et al. Current advances of pharmacological properties of 7-chloro-4-(phenylselanyl) quinoline: Prevention of cognitive deficit and anxiety in Alzheimer's disease model. *Biomedicine & pharmacotherapy*, v. 105, p. 1006–1014, 1 set. 2018.
- VOSS, G. T. et al. Therapeutic and technological potential of 7-chloro-4-phenylselanyl quinoline for the treatment of atopic dermatitis-like skin lesions in mice. *Materials science & engineering. C, Biomimetic materials, sensors and systems*, v. 84, p. 90–98, 1 mar. 2018.
- RODRIGUES, K. C. et al. The neurotherapeutic role of a selenium-functionalized quinoline in hypothalamic obese rats. *Psychopharmacology/Psychofarmacologia*, v. 238, n. 7, p. 1937–1951, 19 mar. 2021.
- SAVEGNAGO, Lucielli et al. Synthesis and antioxidant properties of novel quinoline--chalcogenium compounds. *Tetrahedron Letters*, v. 54, n. 1, p. 40–44, 2013.