

AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DO AC3 COMPLEX NA SINALIZAÇÃO PURINÉRGICA

**ARTHUR GABRIEL RECH GIARETTA¹, VANDRIEL PEDONE DA ROSA²,
FILOMENA MARAFON³, MARGARETE DULCE BAGATINI⁴.**

1 Introdução

O câncer é um dos maiores problemas de saúde pública no mundo e corresponde à primeira ou segunda principal causa de morte em indivíduos com menos de 70 anos na maioria dos países (Sung *et al.*, 2021). Nesse contexto, o câncer de tireoide se destaca como uma neoplasia de crescente relevância epidemiológica, ocupando a nona posição das doenças neoplásicas mais comuns na população brasileira (Gonçalves, De Freitas e Ferreira, 2017).

A tireoide é composta por células epiteliais foliculares, que podem originar os carcinomas diferenciados de tireoide, e células parafoliculares, associadas ao carcinoma medular. Os carcinomas diferenciados incluem os subtipos papilífero e folicular — que juntos representam cerca de 90% dos casos de câncer de tireoide — além dos subtipos pouco diferenciado e anaplásico, mais raros e agressivos. O carcinoma papilífero é o mais bem diferenciado, ou seja, suas células ainda operam de forma semelhante às células normais, o que está associado a um prognóstico favorável. É desse subtipo que deriva a linhagem celular TPC-1, utilizada no presente estudo (Garcia *et al.*, 2022; Zeballos e Santisteban, 2017).

Apesar da evolução diagnóstica e terapêutica, o tratamento do câncer de tireoide ainda apresenta limitações. Cerca de 10% dos pacientes com carcinomas papilífero e folicular tornam-se refratários ao iodo radioativo, sendo tratados com inibidores de tirosina-quinase, associados a efeitos adversos significativos. Já o carcinoma anaplásico apresenta taxas de resposta às terapias sistêmicas inferiores a 15% e sobrevida mediana de 5 a 12 meses (Araque, Gubbi e Klubo-Gwiedzdzinska, 2019).

Nesse contexto, destaca-se o AC3 Complex, derivado do açafrão-da-terra (*Curcuma longa*), formado por 77% de curcumina, 17% de desmetoxicurcumina e 3% de

1 Acadêmico do curso de Medicina, Universidade Federal da Fronteira Sul, *campus* Chapecó - SC, Estudos Biológicos e Clínicos em Patologias Humanas, arthur.giaretta@estudante.uffs.edu.br.

2 Mestre em Ciências Biomédicas, Universidade Federal da Fronteira Sul, *campus* Chapecó – SC.

3 Doutora em Bioquímica, Universidade Federal da Fronteira Sul, *campus* Chapecó – SC.

4 Doutora em Ciências Biológicas, Universidade Federal da Fronteira Sul, *campus* Chapecó – SC.

bisdemetoxicurcumina, com composição similar à do C3Complex®, já estudado em câncer de tireoide (Orona-Ortiz *et al.*, 2019; Perna *et al.*, 2018). Perna *et al.* (2018) observaram redução superior a 50% da viabilidade de células TPC-1 em 24 horas, enquanto Schwertheim *et al.* (2017) — testando também linhagens de carcinoma folicular e anaplásico — relataram apoptose, parada em G2/M e inibição da via NF- κ B. Além da viabilidade celular, compostos naturais podem atuar sobre o sistema purinérgico, que regula proliferação e morte celular via ATP, ADP, AMP e adenosina, controlados por enzimas como NTPDases, ecto-5'-nucleotidase e ADA; os efeitos dos curcuminóides sobre essa via em câncer de tireoide ainda não foram elucidados (Campos-Contreras, Díaz-Muñoz e Vásquez-Cuevas, 2020).

2 Objetivos

O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito antiproliferativo do AC3 Complex sobre células TPC-1, verificando a ação do composto sobre a viabilidade celular em diferentes concentrações, como etapa inicial de investigação mais ampla sobre seus mecanismos de ação, incluindo sua relação com a sinalização purinérgica.

3 Metodologia

A linhagem celular TPC-1 foi mantida em cultivo com meio RPMI-1640 suplementado com 20% de soro fetal bovino (SFB) e acrescido de 1% de antibiótico e antifúngico. As células foram mantidas em incubadora contendo 5% de CO₂, a 37°C e ambiente umidificado. A aplicação do tratamento com AC3 Complex se deu com as concentrações de tratamento: Controle (CT), Veículo (DMSO), e as respectivas concentrações de tratamento: 5 μ M, 10 μ M, 20 μ M, 40 μ M e 80 μ M. Após tratadas, as células foram mantidas 24 horas com o composto AC3 Complex aplicado, em incubadora de células nas mesmas condições citadas anteriormente. Para avaliar o efeito das concentrações aplicadas de AC3 Complex após 24 horas de tratamento, realizou-se o ensaio de viabilidade celular com aplicação do brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio (MTT), objetivando avaliar a citotoxicidade e redução da viabilidade celular. A análise estatística procedeu-se utilizando o software GraphPad Prism versão 8.0.1. Realizou-se a análise e identificação de eventuais outliers das amostras, na sequência, avaliou-se a normalidade dos dados através da aplicação do teste de Shapiro-Wilk, constatando-se uma distribuição normal. A média e desvio padrão das amostras são

apresentadas, assim como a análise de variância pelo teste estatístico One-Way ANOVA comparando as médias das concentrações de tratamento. Por fim, aplicou-se o teste de Dunnett's para avaliação das múltiplas comparações. São considerados estatisticamente significativos os valores em que $p < 0.05$.

4 Resultados e Discussão

O grupo veículo (DMSO) não apresentou diferença significativa em relação ao controle, descartando interferência do solvente. Observou-se redução estatisticamente significativa da viabilidade celular nas concentrações de 40 μM e 80 μM (Gráfico 1), evidenciando efeito citotóxico dose-dependente do AC3 Complex sobre células TPC-1, o que corrobora estudos prévios com curcuminoides nessa linhagem: Perna *et al.* (2018) observaram redução superior a 50% da viabilidade já em 24 horas, e Schwertheim *et al.* (2017) relataram apoptose e interrupção do ciclo celular em G2/M em concentrações semelhantes. O efeito restrito às concentrações mais altas sugere que a resposta ao AC3 Complex pode variar conforme a formulação e a proporção específica de curcuminoides utilizada.

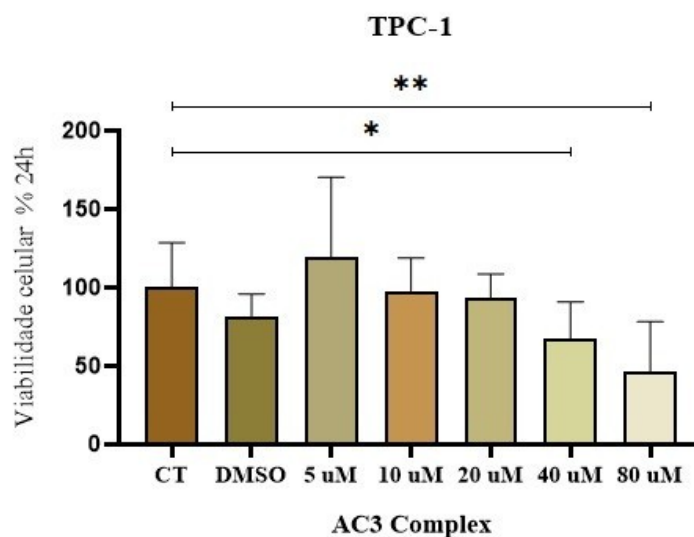


Gráfico 1: Os valores de média e desvio padrão compreendem, respectivamente: **Controle (CT):** 100 ± 28.50 ; **Veículo (DMSO):** 81.98 ± 13.94 ; **5 μM :** 119.7 ± 50.55 ; **10 μM :** 97.85 ± 20.83 ; **20 μM :** 96.62 ± 15.02 ; **40 μM :** 67.68 ± 23.17 ; **80 μM :** 46.73 ± 31.47 . São considerados estatisticamente significativos os valores de $p < 0.05$, sendo estes, respectivamente: $p = 0.01$ e $p = 0.001$. Fonte: Os autores (2026).

Embora este estudo tenha avaliado apenas a viabilidade celular, é possível teorizar que o efeito citotóxico observado esteja relacionado à modulação do sistema purinérgico. Manica *et al.* (2026) demonstraram que o AC3® modula a expressão gênica e a atividade enzimática de CD39 e CD73 em células de melanoma cutâneo, com respostas distintas conforme o perfil de agressividade da linhagem; considerando que essas enzimas regulam o equilíbrio entre ATP e adenosina extracelular (moléculas pró-apoptóticas e imunossupressoras no microambiente tumoral), é plausível que mecanismos semelhantes estejam envolvidos na resposta de TPC-1, o que deverá ser investigado em etapas futuras.

5 Conclusão

O AC3 Complex reduziu significativamente a viabilidade de células TPC-1 nas concentrações de 40 e 80 μ M, sem efeito significativo nas concentrações mais baixas, indicando ação citotóxica dose-dependente. Esses achados reforçam o potencial dos curcuminoides como alternativa terapêutica adjuvante no tratamento do carcinoma papilífero de tireoide, sendo a investigação de seus efeitos sobre a sinalização purinérgica uma perspectiva relevante para elucidar os mecanismos de ação envolvidos.

Referências Bibliográficas

ARAQUE, K. A.; GUBBI, S.; KLUBO-GWIEZDZINSKA, J. Updates on the management of thyroid cancer. **Hormone and Metabolic Research**, [S. l.], v. 52, n. 8, p. 562-577, 2020.

CAMPOS-CONTRERAS, A. D. R.; DÍAZ-MUÑOZ, M.; VÁZQUEZ-CUEVAS, F. G. Purinergic signaling in the hallmarks of cancer. **Cells**, [S. l.], v. 9, n. 7, p. 1612, 2020.

GARCIA, A. C. *et al.* Biossinalização do câncer de tireoide. **Research, Society and Development**, [S. l.], v. 11, n. 3, p. e41811326619, 2022.

GONÇALVES, C. F. L.; DE FREITAS, M. L.; FERREIRA, A. C. F. Flavonoids, Thyroid Iodide Uptake and Thyroid Cancer — A Review. **International Journal of Molecular Sciences**, [S. l.], v. 18, n. 6, p. 1247, 2017.

MANICA, D. *et al.* AC3® exerts cytotoxic and anti-migratory activity and modulates the gene expression of TNF- α , inflammatory mediators, and components of the CD39/CD73/adenosine axis in cutaneous melanoma cell lines. **Medical Oncology**, [S. l.], v. 43, n. 9, p. 221, 2026.

ORONA-ORTIZ, A. *et al.* Effect of the proportion of curcuminoids on the gastroprotective action of *Curcuma longa* L. in rats. **Natural Product Research**, [S. l.], v. 35, n. 11, p. 1903-1908, 2021.

PERNA, A. *et al.* Effects of different extracts of curcumin on TPC1 papillary thyroid cancer cell line. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, [S. l.], v. 18, p. 63, 2018.

SCHWERTHEIM, S. *et al.* Curcumin induces G2/M arrest, apoptosis, NF- κ B inhibition, and expression of differentiation genes in thyroid carcinoma cells. **Journal of Cancer Research and Clinical Oncology**, [S. l.], v. 143, n. 7, p. 1143-1154, 2017.

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**, [S. l.], v. 71, n. 3, p. 209-249, 2021.

ZABALLOS, M. A.; SANTISTEBAN, P. Key signaling pathways in thyroid cancer. **Journal of Endocrinology**, [S. l.], v. 235, n. 2, p. R43-R61, 2017.

Palavras-chave: AC3 Complex; Curcumina; Câncer de tireoide; Sistema purinérgico; Viabilidade celular.

Número de Registro no sistema Prisma: PES-2025-0305.

Financiamento: O financiamento é proveniente somente da Universidade Federal da Fronteira Sul, através do edital nº 72/GR/UFFS/2025 de Bolsas de Iniciação Científica Tecnológica e Inovação.