

O ÁCIDO CAFEICO TEM EFEITO ANTINEOPLÁSICO EM CÉLULAS DE CÂNCER DE TIREOIDE

Maisa Marcolin¹
Letícia de Souza Matias²
Gilnei Bruno da Silva³
Daiane Manica⁴
Margarete Dulce Bagatini⁵

¹ Acadêmica do curso de graduação de Enfermagem. Universidade Federal da Fronteira Sul. E-mail: maisamarcoli.1234@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-1037-410X>

² Acadêmica do curso de graduação de Enfermagem. Universidade Federal da Fronteira Sul. E-mail: leticiaadesouzamatias@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4938-0716>

³ Biólogo. Mestre em Ciências Biomédicas. Doutorando em Bioquímica e Biologia Molecular. Universidade do Estado de Santa Catarina (UDESC). E-mail: gilneibrunosilva@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1908-123X>.

⁴ Nutricionista. Mestre em Ciências Biomédicas. Doutoranda em Bioquímica, Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC). E-mail: daijanemanica2011@hotmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3126-954X>.

⁵ Farmacêutica. Mestre e Doutora em Ciências Biológicas: bioquímica toxicológica, Universidade Federal de Santa Maria (UFSM). Docente (UFFS). E-mail: margaretebagatini@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9263-4980>.

Autor apresentador do trabalho: Maisa Marcolin

RESUMO EXPANDIDO

Introdução: O carcinoma de tireoide é uma neoplasia oriunda das células da glândula tireóide, caracterizada por uma proliferação descontrolada e invasão tecidual. É a forma mais comum de malignidade endócrina, e que apresenta uma prevalência cada vez maior. A epidemiologia do câncer de tireoide tem sido objeto de crescente interesse devido ao aumento da incidência, da evolução clínica e seus fatores de risco observados globalmente nas últimas décadas. Vários aspectos podem aumentar o risco de desenvolver esta patologia, incluindo história de exposição à radiação, índice de massa corporal (IMC) elevado, tabagismo, história familiar de câncer de tireoide em parente de primeiro grau e algumas condições genéticas, como a síndrome de neoplasia endócrina múltipla e doença autoimune da tireoide (Tireoidite de Hashimoto). O número estimado de casos novos de câncer de tireoide para o Brasil, para cada ano do triênio de 2023 a 2025, é de 16.660 casos, o que corresponde a um risco estimado de 7,68 por 100 mil habitantes, sendo 2.500 em homens e 14.160 em mulheres. Esses valores correspondem a um risco estimado de 2,33 casos novos a cada 100 mil homens e 12,79 a cada 100 mil mulheres (INCA, 2022). O tratamento desta condição consiste principalmente na excisão cirúrgica e, em alguns casos, na complementação com ablação com iodo radioativo. O câncer de tireoide é classificado em subtipos de acordo com suas características histopatológicas. Os carcinomas



de tireóide bem diferenciados representam as malignidades generalizadas da tireoide originadas de células foliculares, enquanto as formas pouco diferenciadas são pouco frequentes. Além disso, sua incidência varia geograficamente, sendo mais prevalente em áreas com deficiência de iodo, embora a relação exata entre deficiência de iodo e câncer de tireoide ainda seja objeto de estudo. Apesar do prognóstico favorável, entre 15% e 20% dos casos bem diferenciados e principalmente dos tipos anaplásicos mantêm-se resistentes às terapias padrão, incluindo o iodo radioativo, embora a correção da deficiência de iodo possa resultar em subtipos menos agressivos de câncer de tireoide. No entanto, apesar de sua baixa mortalidade, o câncer de tireoide pode ter um impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes, especialmente nos casos mais avançados ou com metástases. O ácido cafeico é um composto fenólico encontrado em uma variedade de alimentos, como café, frutas, vegetais e ervas. Dentre suas propriedades bioativas incluem a capacidade de modular vias de sinalização celular, também inibir a proliferação celular e na formação de novos vasos, podendo até mesmo induzir a morte celular. É conhecido por suas propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, e tem sido objeto de estudo devido aos seus potenciais benefícios para a saúde (ROSINI et al., 2002). Além disso, foi demonstrado que o ácido cafeico tem atividades antitumorais em estudos pré-clínicos, sugerindo um possível papel na prevenção e tratamento do câncer. A maioria dos fármacos quimioterápicos não é indicada como tratamento único para neoplasias em estágio avançado ou metastático. Apesar de os efeitos adversos continuarem a serem motivo de debate na abordagem do câncer, diversas abordagens terapêuticas emergentes estão sob investigação. Os polifenóis têm sido examinados em modelos experimentais pré-clínicos para ampliar o entendimento sobre sua interação sinérgica com agentes terapêuticos. É importante ressaltar que a investigação da relação entre estresse oxidativo e câncer pode sugerir abordagens inovadoras de prevenção e representar uma via de pesquisa promissora para compreender a patogênese e a terapia do câncer de tireoide. A enzima nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato- NADPH oxidase (NOx) é constituída por múltiplas subunidades que operam em conjunto para produzir as espécies reativas de oxigênio (EROS), as quais são moléculas pequenas altamente eletrofílicas derivadas do oxigênio, como o superóxido, o radical hidroxila e o peróxido de hidrogênio. Naturalmente, o organismo humano conta com uma fonte interna de EROs, o complexo multienzimático das NADPH oxidases, que desempenha um papel na progressão, inflamação e ativação de fatores angiogênicos quando associado a células cancerosas. Diversos estudos na área da saúde relacionam que compostos antioxidantes naturais, como certos compostos fenólicos, podem afetar o NOx e tem potencial para melhorar a disfunção endotelial e diminuir o estresse oxidativo vascular, surgindo como uma alternativa no tratamento de tumores. A linhagem celular Two-Pore Channel-1 (TPC-1) foi escolhida nesta pesquisa por ser uma das linhagens celulares mais prevalentes no câncer de tireoide. **Objetivo:** Avaliar o efeito do ácido cafeico sobre uma linhagem celular de câncer de tireoide. **Metodologia:** Todos os procedimentos experimentais feitos ao longo deste trabalho foram realizados no laboratório de cultivo celular da Universidade Federal da Fronteira Sul, *campus* Chapecó-SC. Foram adquiridas células de câncer de tireoide, linhagem TPC-1, do Banco de Células do Rio de Janeiro (BCRJ). Para o cultivo celular, foi utilizado o meio de cultura *Roswell Park Memorial Institute* (RPMI). Primeiramente, as células TPC-1 foram sedimentadas em placas de 96 poços e incubadas em uma estufa úmida com CO₂ a 5%. Após esse período, as células foram tratadas por 24 h com concentrações de 50 µM, 100 µM, 200 µM, 400 µM e 800 µM de ácido cafeico. Para a solubilização do ácido cafeico foi utilizado apenas o meio de cultura. As células controles (CT) foram tratadas apenas com o meio RPMI. Decorrido o tempo de tratamento, foram realizados ensaios para verificar a viabilidade celular e detecção dos níveis de óxido nítrico (NOx). Lançou-se mão do ensaio do brometo de 3-(4,5-dimetil-2-tiazolil)-2,5-difenil-2H-tetrazólio (MTT) para avaliação da viabilidade celular conforme protocolo estabelecido por Mosmann (1983). Para verificar-se os níveis de NOx, foi utilizado

o protocolo proposto por Tatsch et al. (2011). Foi utilizado o teste estatístico de variância de uma via (ANOVA) para avaliação das diferenças entre os grupos tratados em relação ao CT, seguido do teste *post-hoc* de Tukey. Foram considerados estatisticamente significativos os resultados que apresentaram um *P*-valor menor que 0,05. **Resultados e discussão:** Após as 24h de tratamento com o ácido cafeico, as concentrações de 200 μ M, 400 μ M e 800 μ M diminuíram significativamente a viabilidade das células TPC-1 ($P < 0.0001$). Com vista a justificar a diminuição da viabilidade celular, buscamos por uma possível molécula capaz de promover esse efeito. Sabe-se que o NOx é uma espécie reativa de nitrogênio capaz de promover uma inibição de células tumorais (ALAGOL et al., 1999). Curiosamente, detectou-se um aumento expressivo nos níveis de NOx nas mesmas concentrações que houve diminuição na viabilidade celular ($P < 0.0001$). Embora o ácido cafeico tenha sido relacionado a um efeito antioxidante (ROSINI et al., 2002), nesse estudo verificou-se que esse composto foi responsável pelo aumento nos níveis de NOx nas células tumorais. Dessa forma, constata-se que o ácido cafeico é um composto fenólico capaz de promover uma morte celular por aumentar os níveis de NOx, efeito desejado quando se almeja um efeito antineoplásico. **Considerações finais:** À medida que avançamos na busca por terapias mais eficazes contra o câncer, surge um interesse crescente em explorar novos componentes adjuvantes. Estes constituem uma classe diversificada de agentes terapêuticos que complementam os tratamentos convencionais, visando potencializar sua eficácia e minimizar os efeitos adversos. Como notado nas análises realizadas, o ácido cafeico possui capacidade de reduzir a proliferação de células de câncer de tireoide através do aumento nos níveis de NOx, que resultam na morte das células tumorais. Devido à sua ampla disponibilidade e popularidade como parte da dieta humana, emerge como um candidato promissor para potencial uso como adjuvante terapêutico. Contudo, carece-se de pesquisas adicionais para elucidar os efeitos específicos do ácido cafeico na linhagem celular TPC-1, além de sua interação com outras terapias medicamentosas, sua toxicidade em diferentes doses e sua competência em potencializar outros medicamentos. Os seus efeitos podem ser aproveitados na criação de novas formulações e produtos, explorando assim novas abordagens terapêuticas.

Descritores: Câncer de tireoide; Compostos fenólicos; Viabilidade celular; Terapias adjuvantes.

REFERÊNCIAS

ALAGOL, H., et al. Nitric oxide biosynthesis and malondialdehyde levels in advanced breast cancer. **Australian and New Zealand Journal of Surgery**, v. 69, p. 647–650, 1999.

MOSMANN, T. Rapid Colorimetric Assay for Cellular Growth and Survival: Application to Proliferation and Cytotoxicity Assays. **Journal of Immunological Methods**, v. 65, p. 55–63, 1983. DOI: 10.1016/0022-1759(83)90303-4.

ROSINI, A. D. **Obtenção de Análogos Sintéticos do Ácido Cafeico, de Interesse Biológico. 2002.** Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) - Universidade do Vale do Itajaí. Disponível em:
<https://www.univali.br/Lists/TrabalhosGraduacao/Attachments/2887/andreza%20rosini.pdf>.
Acesso em: 24 abr. 2024.



TATSCH, E.; DUARTE, F.; MORESCO, R. N. A simple and inexpensive automated technique for measurement of serum nitrite/nitrate. **Clinical Biochemistry**, v. 44, p. 348, 2011.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Estimativa 2023: Incidência de Câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2022. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2023.pdf>. Acesso em: 24 abr. 2024.

Financiamento: não se aplica.

Agradecimentos: Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), Universidade do Estado de Santa Catarina (UDESC) e Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC).