

Unindo a genética, epigenética e metabolismo por meio da terapia adaptativa para um tratamento oncológico menos agressivo

Autores: Maria Eliza, Matheus Correia Casotti, Débora Dummer Meira

Objetivos: Analisar como a integração de mecanismos genéticos, epigenéticos e metabólicos sob uma estratégia terapêutica adaptativa, fornece implicações diretas sob a modulação e controle do desequilíbrio evolutivo mais agressivo do tumor.

Material e métodos: Realizou-se uma revisão narrativa por meio do uso dos bancos de dados do PubMed, Web of Science, Scopus e Google Acadêmico, utilizando a seguinte estratégia de busca: (“epigenetics” OR “epigenetic”) AND (“genetic” OR “genetics”) AND “metabolism” AND “adaptive therapy”. Foram selecionados artigos que salientam uma conexão mecanística entre epigenética/genética, metabolismo e evolução/ecologia que pudessem auxiliar na interpretação de estratégias terapêuticas inovadoras.

Resultados: A resistência tumoral deve ser compreendida como um processo evolutivo dinâmico e contínuo, no qual alterações genéticas, epigenéticas e metabólicas atuam de forma integrada para sustentar a heterogeneidade intratumoral e permitir a adaptação rápida às pressões terapêuticas. Embora mutações somáticas, rearranjos cromossômicos e instabilidade genômica sejam fundamentais para a diversidade clonal, eles não explicam, isoladamente, a emergência da refratariedade. A exposição gradual ao fármaco, a duração prolongada do tratamento e a intensidade da pressão seletiva favorecem reprogramação transcricional, reforço epigenético de respostas ao estresse, remodelamento metabólico e transições entre estados celulares sensíveis, tolerantes, persistentes e resistentes. Nesse cenário, células dormentes ou parcialmente adaptadas funcionam como reservatórios evolutivos capazes de sobreviver à terapia e, posteriormente, expandir clones mais agressivos. Ao mesmo tempo, o microambiente tumoral, a hipóxia, a inflamação, a acidez, a limitação de penetração do fármaco e a interação com estroma e sistema imune modulam a trajetória dessa adaptação, reforçando a ideia de um verdadeiro “continuum de resistência”.

Relevância científica: Por meio da integração proposta, o tumor passa a ser entendido como um sistema ecoevolutivo em que a seleção atua sobre fenótipos e não apenas sobre genótipos, o que explica por que a erradicação máxima e contínua pode ser contraproducente: ao intensificar a pressão seletiva, ela elimina competidores sensíveis e favorece a expansão de populações resistentes. Em contrapartida, terapias adaptativas, combinações upfront, intervalos terapêuticos, alternância de drogas e sequenciamento racional podem explorar custos de adaptação e conter a dominância clonal. Essa lógica é reforçada pela necessidade de biomarcadores longitudinais capazes de monitorar persistência, dormência, reprogramação metabólica e mudanças no equilíbrio entre proliferação e morte celular.

Conclusões: A terapia adaptativa, fundamentada na interação entre fatores genéticos, epigenéticos e metabólicos, representa uma abordagem promissora na oncologia, ao considerar a plasticidade tumoral para o desenvolvimento de tratamentos mais sustentáveis, menos agressivos e potencialmente mais eficazes a longo prazo.