

Matheus Correia Casotti
Íuri Drumond Louro
Débora Dummer Meira
- ORGANIZADORES -

PGCC

Uma resposta complexa do câncer

 **Atena**
Editora
Ano 2023

Matheus Correia Casotti
Íuri Drumond Louro
Débora Dummer Meira
- ORGANIZADORES -

PGCC

Uma resposta complexa do câncer

 **Atena**
Editora
Ano 2023

Editora chefe

Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

Editora executiva

Natalia Oliveira

Assistente editorial

Flávia Roberta Barão

Bibliotecária

Janaina Ramos

Projeto gráfico

Camila Alves de Cremo

Ellen Andressa Kubisty

Luiza Alves Batista

Nataly Evilin Gayde

Thamires Camili Gayde

Imagens da capa

iStock

Edição de arte

Luiza Alves Batista

2023 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do texto © 2023 Os autores

Copyright da edição © 2023 Atena

Editora

Direitos para esta edição cedidos à Atena Editora pelos autores.

Open access publication by Atena

Editora



Todo o conteúdo deste livro está licenciado sob uma Licença de Atribuição *Creative Commons*. Atribuição-Não-Comercial-NãoDerivativos 4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0).

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores, inclusive não representam necessariamente a posição oficial da Atena Editora. Permitido o *download* da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

Todos os manuscritos foram previamente submetidos à avaliação cega pelos pares, membros do Conselho Editorial desta Editora, tendo sido aprovados para a publicação com base em critérios de neutralidade e imparcialidade acadêmica.

A Atena Editora é comprometida em garantir a integridade editorial em todas as etapas do processo de publicação, evitando plágio, dados ou resultados fraudulentos e impedindo que interesses financeiros comprometam os padrões éticos da publicação. Situações suspeitas de má conduta científica serão investigadas sob o mais alto padrão de rigor acadêmico e ético.

Conselho Editorial**Ciências Biológicas e da Saúde**

Profª Drª Aline Silva da Fonte Santa Rosa de Oliveira – Hospital Federal de Bonsucesso

Profª Drª Ana Beatriz Duarte Vieira – Universidade de Brasília

Profª Drª Ana Paula Peron – Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Prof. Dr. André Ribeiro da Silva – Universidade de Brasília

Profª Drª Anelise Levay Murari – Universidade Federal de Pelotas

Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás

Profª Drª Camila Pereira – Universidade Estadual de Londrina

Prof. Dr. Cirênio de Almeida Barbosa – Universidade Federal de Ouro Preto

Profª Drª Daniela Reis Joaquim de Freitas – Universidade Federal do Piauí

Profª Drª Danyelle Andrade Mota – Universidade Tiradentes

Prof. Dr. Davi Oliveira Bizerril – Universidade de Fortaleza

Profª Drª Débora Luana Ribeiro Pessoa – Universidade Federal do Maranhão

Prof. Dr. Douglas Siqueira de Almeida Chaves – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro

Prof. Dr. Edson da Silva – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri

Profª Drª Elizabeth Cordeiro Fernandes – Faculdade Integrada Medicina

Profª Drª Eleuza Rodrigues Machado – Faculdade Anhanguera de Brasília

Profª Drª Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina

Profª Drª Eysler Gonçalves Maia Brasil – Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira

Prof. Dr. Ferlando Lima Santos – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia

Profª Drª Fernanda Miguel de Andrade – Universidade Federal de Pernambuco

Profª Drª Fernanda Miguel de Andrade – Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. Fernando Mendes – Instituto Politécnico de Coimbra – Escola Superior de Saúde de Coimbra

Profª Drª Gabriela Vieira do Amaral – Universidade de Vassouras

Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria

Prof. Dr. Guillermo Alberto López – Instituto Federal da Bahia

Prof. Dr. Helio Franklin Rodrigues de Almeida – Universidade Federal de Rondônia

Profª Drª Iara Lúcia Tescarollo – Universidade São Francisco

Prof. Dr. Igor Luiz Vieira de Lima Santos – Universidade Federal de Campina Grande

Prof. Dr. Jefferson Thiago Souza – Universidade Estadual do Ceará

Prof. Dr. Jesus Rodrigues Lemos – Universidade Federal do Delta do Parnaíba – UFDPAr

Prof. Dr. Jônatas de França Barros – Universidade Federal do Rio Grande do Norte

Prof. Dr. José Aderval Aragão – Universidade Federal de Sergipe

Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará

Profª Drª Juliana Santana de Curcio – Universidade Federal de Goiás

Profª Drª Kelly Lopes de Araujo Appel – Universidade para o Desenvolvimento do Estado e da Região do Pantanal

Profª Drª Larissa Maranhão Dias – Instituto Federal do Amapá

Profª Drª Lívia do Carmo Silva – Universidade Federal de Goiás

Profª Drª Luciana Martins Zuliani – Pontifícia Universidade Católica de Goiás

Prof. Dr. Luís Paulo Souza e Souza – Universidade Federal do Amazonas

Profª Drª Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande

Prof. Dr. Marcus Fernando da Silva Praxedes – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia

Profª Drª Maria Tatiane Gonçalves Sá – Universidade do Estado do Pará

Prof. Dr. Maurilio Antonio Varavallo – Universidade Federal do Tocantins

Prof. Dr. Max da Silva Ferreira – Universidade do Grande Rio

Profª Drª Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma

Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte

Prof. Dr. Paulo Inada – Universidade Estadual de Maringá

Prof. Dr. Rafael Henrique Silva – Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados

Profª Drª Regiane Luz Carvalho – Centro Universitário das Faculdades Associadas de Ensino

Profª Drª Renata Mendes de Freitas – Universidade Federal de Juiz de Fora

Profª Drª Sheyla Mara Silva de Oliveira – Universidade do Estado do Pará

Profª Drª Suely Lopes de Azevedo – Universidade Federal Fluminense

Profª Drª Taísa Ceratti Treptow – Universidade Federal de Santa Maria

Profª Drª Vanessa da Fontoura Custódio Monteiro – Universidade do Vale do Sapucaí

Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa

Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande

Profª Drª Welma Emidio da Silva – Universidade Federal Rural de Pernambuco

PGCC: uma resposta complexa do câncer

Diagramação: Nataly Evilin Gayde
Correção: Maiara Ferreira
Indexação: Amanda Kelly da Costa Veiga
Revisão: Os autores
Organizadores: Matheus Correia Casotti
 Íuri Drumond Louro
 Débora Dummer Meira

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

P531 PGCC: uma resposta complexa do câncer / Organizadores Matheus Correia Casotti, Íuri Drumond Louro, Débora Dummer Meira. – Ponta Grossa - PR: Atena, 2023.

Formato: PDF

Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader

Modo de acesso: World Wide Web

Inclui bibliografia

ISBN 978-65-258-1874-0

DOI: <https://doi.org/10.22533/at.ed.740231309>

1. Câncer. 2. Oncologia. I. Casotti, Matheus Correia (Organizador). II. Louro, Íuri Drumond (Organizador). III. Meira, Débora Dummer (Organizadora). IV. Título.

CDD 616.992

Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166

Atena Editora

Ponta Grossa – Paraná – Brasil

Telefone: +55 (42) 3323-5493

www.atenaeditora.com.br

contato@atenaeditora.com.br

DECLARAÇÃO DOS AUTORES

Os autores desta obra: 1. Atestam não possuir qualquer interesse comercial que constitua um conflito de interesses em relação ao artigo científico publicado; 2. Declaram que participaram ativamente da construção dos respectivos manuscritos, preferencialmente na: a) Concepção do estudo, e/ou aquisição de dados, e/ou análise e interpretação de dados; b) Elaboração do artigo ou revisão com vistas a tornar o material intelectualmente relevante; c) Aprovação final do manuscrito para submissão.; 3. Certificam que os artigos científicos publicados estão completamente isentos de dados e/ou resultados fraudulentos; 4. Confirmam a citação e a referência correta de todos os dados e de interpretações de dados de outras pesquisas; 5. Reconhecem terem informado todas as fontes de financiamento recebidas para a consecução da pesquisa; 6. Autorizam a edição da obra, que incluem os registros de ficha catalográfica, ISBN, DOI e demais indexadores, projeto visual e criação de capa, diagramação de miolo, assim como lançamento e divulgação da mesma conforme critérios da Atena Editora.

DECLARAÇÃO DA EDITORA

A Atena Editora declara, para os devidos fins de direito, que: 1. A presente publicação constitui apenas transferência temporária dos direitos autorais, direito sobre a publicação, inclusive não constitui responsabilidade solidária na criação dos manuscritos publicados, nos termos previstos na Lei sobre direitos autorais (Lei 9610/98), no art. 184 do Código Penal e no art. 927 do Código Civil; 2. Autoriza e incentiva os autores a assinarem contratos com repositórios institucionais, com fins exclusivos de divulgação da obra, desde que com o devido reconhecimento de autoria e edição e sem qualquer finalidade comercial; 3. Todos os e-book são *open access*, *desta forma* não os comercializa em seu site, sites parceiros, plataformas de *e-commerce*, ou qualquer outro meio virtual ou físico, portanto, está isenta de repasses de direitos autorais aos autores; 4. Todos os membros do conselho editorial são doutores e vinculados a instituições de ensino superior públicas, conforme recomendação da CAPES para obtenção do Qualis livro; 5. Não cede, comercializa ou autoriza a utilização dos nomes e e-mails dos autores, bem como nenhum outro dado dos mesmos, para qualquer finalidade que não o escopo da divulgação desta obra.

Agradecemos aos pesquisadores que nos auxiliaram na elaboração deste livro: Prof. Dr. Eduardo Cremonese Filippi Chiela, Prof. Dr. Guido Lenz, Prof. Dr. Jekaterina Erenpreisa, Prof. Dr. Jinsong Liu, Prof. Dr. JoAnne Stewart Richards, Prof. Dr. Luiz Claudio Fernandes, Prof. Dr. Razmik Mirzayans, Prof. Dr. Roger Chammass, Prof. Dr. Vladimir F. Niculescu, Mrs. Érica Abeldt Nepomoceno, Mr. Henrique Quaiato de Oliveira, Mr. João Augusto Diniz Moura, Mrs. Karen Ruth Michio Barbosa, Mrs. Lorena Souza Rittberg Mauricio, Mr. Victor Nogueira da Gama Kohls.

Há muito o câncer vem se destacando como um compilado de desafios complexos e instigantes, os quais vêm orientando novas descobertas terapêuticas e teóricas, rompendo barreiras e fronteiras de um conhecimento mutável na pesquisa biomédica. Por muito tempo, o pilar científico foi o reducionismo dividindo mares turbulentos como o conhecimento complexo em pequenas ondas inconstantes e incertas como partes de uma informação biológica conectada fundante de um sistema biológico dinâmico como o câncer. Todavia, cada vez mais podemos visualizar inúmeras pesquisas que demonstram como o somatório das partes, na sua grande maioria, exclui inúmeros *outliers* significativos para se entender um sistema biológico dinâmico. Dessa maneira, novas abordagens holísticas, aqui estruturantes no estudo oncológico, acrescenta vigorosos caminhos elucidativos da complexidade tumoral por meio da reunião de conceitos evolutivos, ecológicos, fisiológicos, bioquímicos, biofísicos, moleculares, citológicos, dentre outros. Assim, nós buscaremos, por meio deste livro (e de um próximo volume que se encontra em desenvolvimento), expor e explicar como processos resilientes vigentes no câncer (como a resistência tumoral) tornam-se possíveis de serem assimilados por novas hipóteses, teorias e dados experimentais holísticos. Esse conjunto de estratégias visa o entendimento da progressão evolutiva agressiva do câncer (representado pela metástase, recidiva, resistência, dormência e diversos outros mecanismos vigentes na carcinogênese) frente a inúmeros estressores (como por exemplo, os tratamentos convencionais), traduzindo tal célula como uma pseudoparasita com características conservadas evolutivamente que permeiam a transição de fenótipos pela poliploidização, visando a perpetuação e sobrevivência celular, em contraponto à extinção, as quais norteiam a base da vida biológica. Com base nisso, venha se aventurar conosco nesse complexo estudo da poliploidização no câncer como uma base de futuras novas pesquisas para a área oncológica permeadas por processos e mecanismos biológicos extremamente provocativos.

A capacidade de sentir e responder aos estímulos externos e internos compreende a base evolutiva adaptativa fundamental da sobrevivência dos organismos biológicos em um ambiente em constante mudança. Para tanto, tais respostas estruturam-se como o principal custo para o desenvolvimento da multicelularidade e a submissão da autonomia para a perpetuação do todo integrado. Perante a isso, ao evidenciar o câncer, destaca-se um pseudoparasita que rompe as fronteiras entre o todo integrado e a autonomia, transitando entre fenótipos e obtendo melhores vantagens adaptativas para sobreviver aos múltiplos estresses. Para isso, inúmeros mecanismos se somam, com um destaque particular para a poliploidização, uma característica intrínseca a definições patológicas do tumor, mas ignorada ao longo do tempo. Porém, seguindo-se mais de 50 anos de pesquisa na área oncológica, ainda o progresso dos tratamentos convencionais não alcançou um efetivo tratamento que pudesse romper as amarras entre câncer e paciente oncológico. E em meio a isso, a poliploidização retorna como um mecanismo observado em associações a desfechos mais agressivos do tumor. Ademais, tal ploidia variável repercutia em morfologias diversas, as quais passam a compreender uma subpopulação crítica para a sobrevivência do tumor, denominada de células cancerígenas poliploides gigantes (*Polyploid Giant Cancer Cells, PGCCs*), células que vêm sendo melhores compreendidas os seus impactos sobre inúmeras etapas da carcinogênese, como na(o) evolução, ecologia, biologia celular, biologia molecular, bioquímica, resistência, recidiva, dormência, destino celular, senescência, regeneração, microambiente tumoral, biofísica e muitos outros processos associados a uma progressão tumoral mais agressiva e um pior desfecho clínico.

PALAVRAS-CHAVE: Células cancerígenas poliploides gigantes (*PGCCs*). Poliploidia. Oncologia.

The ability to sense and respond to external and internal stimuli comprises the fundamental adaptive evolutionary basis of the survival of biological organisms in an ever-changing environment. Therefore, such responses are structured as the main cost for the development of multicellularity and the submission of autonomy for the perpetuation of the integrated whole. In view of this, when cancer becomes evident, a pseudoparasite stands out that breaks the boundaries between the integrated whole and autonomy, transiting between phenotypes and obtaining better adaptive advantages to survive multiple stresses. For this, several mechanisms are added, with a particular emphasis on polyploidization, an intrinsic characteristic of pathological definitions of the tumor, but ignored over time. However, following more than 50 years of research in the field of oncology, the progress of conventional treatments has not yet achieved an effective treatment that could break the ties between cancer and cancer patients. And in the midst of this, polyploidization returns as a mechanism observed in associations with more aggressive tumor outcomes. Furthermore, such variable ploidy had repercussions on different morphologies, which now comprise a critical subpopulation for tumor survival, called giant polyploid cancer cells (Polyploid Giant Cancer Cells, *PGCCs*), cells that have been better understood regarding their impacts on countless stages of carcinogenesis, such as evolution, ecology, cell biology, molecular biology, biochemistry, resistance, relapse, dormancy, cell fate, senescence, regeneration, tumor microenvironment, biophysics, and many other processes associated with more aggressive tumor progression and a worse clinical outcome.

KEYWORDS: Polyploid giant cancer cells (*PGCCs*). Polyploidy. Oncology.

1. INTRODUÇÃO	1
1.1 Sobrevivência celular e Resposta ao Estresse	1
1.2 “Estrada da Morte”	2
1.3 “Guerra contra o Câncer”: Tratamento convencional induz respostas preventivas.....	4
1.4 Poliploidização e Câncer	7
2. UMA EXPOSIÇÃO ACERCA DA POLIPLÓIDIA	10
2.1 Evolução e Ecologia	12
2.2 Poliploidização e suas implicações na tumorigênese	15
3. AVANÇANDO SOBRE O ENTENDIMENTO DAS PGCCS.....	18
4. DO CICLO CELULAR ÀS MORFOLOGIAS VARIADAS	20
5. A BIOQUÍMICA E O METABOLISMO ENERGÉTICO DAS PGCCS.....	26
5.1 Introdução ao metabolismo de células tumorais	26
5.2 Como PGCCs suprem suas demandas energéticas	27
5.3 Metabolismo de carboidratos em PGCCs.....	28
5.4 Metabolismo de lipídeos em PGCCs.....	29
5.5 A relação entre metabolismo, quimiorresistência, biomarcadores e terapias..	30
6. A VIZINHANÇA DAS PGCCS E SUAS INFLUÊNCIAS	32
6.1 Caracterização do Microambiente Tumoral.....	33
6.2 Microambiente tumoral sob a perspectiva ecológica de ecossistemas.....	34
6.3 As PGCCs promovem modificações no microambiente tumoral.....	35
6.3.1 Senescência.....	35
6.3.2 Quimiorresistência.....	36
6.3.3 Transição epitélio-mesenquimal.....	37
6.3.4 As modificações promovidas são diferentes para cada tipo de tumor..	38
7. SENESCÊNCIA	40
7.1 Senescência Celular Tumoral.....	40

7.2 Falhas Mitóticas, Senescência e Poliploidia.....	44
7.3 <i>Stemness</i> , Senescência e <i>PGCCs</i>	47
7.4 Poliploidia e Senescência Celular.....	49
8. CAPACIDADE DE RESISTÊNCIA À EXTINÇÃO E RECIDIVA PROPORCIONADAS PELAS <i>PGCCs</i>.....	54
8.1 Introdução à Resistência Tumoral	54
8.2 Resistência Tumoral e <i>PGCCs</i>	55
8.3 Introdução à Recidiva Tumoral	59
8.4 Recidiva Tumoral e <i>PGCCs</i>	61
8.5 Perspectivas no Estudo da Resistência e Recidiva Tumoral	63
9. ATUADORES TUMORAIS ADORMECIDOS: DORMÊNCIA E <i>PGCCs</i>...65	
9.1 Terminologia sobre a “Dormência no Câncer”	65
9.2 Dormência entre Células Normais	67
9.3 Dormência entre Células Tumorais.....	68
9.4 Dormência entre <i>PGCCs</i>	70
9.4.1 Relação entre Diapausa Embrionária e a Dormência em <i>PGCCs</i>	71
9.5 <i>Hallmarks</i> da Dormência de Células Tumorais	73
9.6 Perspectivas.....	75
9.6.1 Principais estratégias contra Células Tumorais Dormentes.....	75
9.6.2 Principais estratégias contra as <i>PGCCs</i>	77
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	79
REFERÊNCIAS.....	80
SOBRE OS AUTORES	91
SOBRE OS ORGANIZADORES	92

1. INTRODUÇÃO

1.1 SOBREVIVÊNCIA CELULAR E RESPOSTA AO ESTRESSE

Ser capaz de sentir e responder a estímulos externos e internos estruturou uma característica fundamental para a sobrevivência dos organismos vivos em um ambiente em constante mudança (CANSADO *et al.* 2021). As respostas aos estresses (como hipóxia, privação de aminoácidos, privação de glicose, infecção viral, fármacos e outros ambientais/fisiológicos) se estenderam da ativação de vias que promovem a sobrevivência até a indução da morte celular programada que elimina as células danificadas (PAKOS-ZEBRUCKA *et al.* 2016).

Com base nisso, esse fato de a sobrevivência depender de responder a estímulos estressantes se traduz em um valor evolutivo altamente conservado, incorporando variados mecanismos para se defender aos insultos ambientais e intrínsecos, tais como: respostas ao estresse oxidativo, proteínas de estresse (proteínas de choque térmico), resposta da proteína desdobrada, dano ao DNA, e caso o estresse persista, apoptose, necrose, piroptose ou morte celular autofágica. Prezando assim por uma neutralização do estresse, promoção de sobrevivência e adaptação celular, e em última instância, a determinação do destino celular (FULDA *et al.* 2010).

Perante o impacto do estresse e suas consequências, compreende-se que estados celulares patológicos representam um alcance egoísta de algumas células frente a uma resposta coletiva do organismo sobre a sobrevivência celular, isto porque é um estado celular adaptado diante de múltiplos estresses ao passo de adaptar processos celulares rigidamente regulados a ambientes de crescimento não ideais, como demonstra a figura 1. E isto se traduz principalmente nas células cancerígenas frente à sobrevivência em ambientes hostis, resistência terapêutica e progressão maligna, bem como a paralisia de respostas imunes antitumorais (PAYNE 2022).

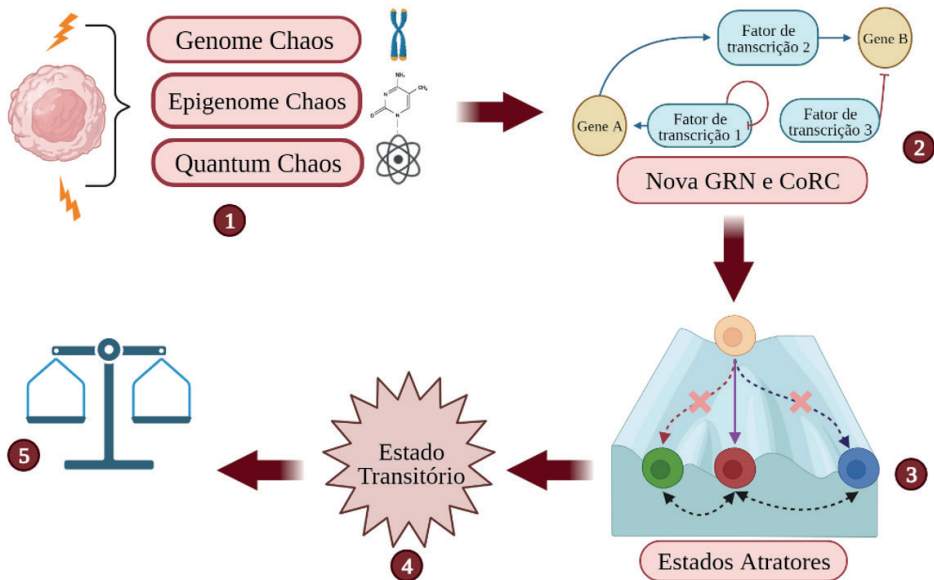


Figura 1: Sobrevivência celular frente ao estresse. O estresse (símbolo do “raio” em 1) continuamente submetido aos organismos e suas células, perpassa por um grande controle mutável entre a informação genômica (*Genome Chaos*), epigenômica (*Epigenoma Chaos*) e energética/quântica (*Quantum Chaos*) (1). A partir disso, o que as células sofrem é uma demanda de resposta para sobreviver e isso percorre pelo compilado de relações entre genes, fatores de transcrição, metabólitos e entre outros conjuntos de informações biológicas, isto com o intuito de modificar os reguladores centrais (CoRC, complexo regulador central) e as redes de genes (GRN, rede reguladora de genes) que regem a identidade de cada célula e sua funcionalidade (2). Assim, as células podem se adaptar para distintos destinos celulares em resposta ao ambiente em que se encontra por meio da noção de estados atratores (estado que a célula se encontra mais estável) que explica como as células tendem a realizar uma manutenção registrada no seu código genético em resposta aos múltiplos estresses (3). Dessa forma, o que podemos observar é que cada célula tem essa liberdade de mudança segundo um estado transitório capaz de responder a múltiplos estresses muito mais rapidamente e acessar diferentes destinos celulares, garantindo a sobrevivência e a perpetuação diante da “extinção”, mantendo um equilíbrio químico, físico e biológico (5). Nota: figura criada pelo Biorender.

1.2 “ESTRADA DA MORTE”

As respostas aos estresses norteando a sobrevivência celular, encontram-se imersas no principal paradigma para o desenvolvimento da multicelularidade, sendo a submissão da autonomia celular aos interesses do todo integrado, ou seja, o genoma composto por genes de manutenção (HG) para processos autônomos celulares fundamentais e genes integrativos (IntG) que fornecem funções integrativas e formam o corpo como um todo, o que possibilita um sistema biológico complexo altamente responsivo a estresses e integrado (SALNIKOV E BARAMIYA, 2020).

Diante disto, por consequência evolutiva frente à multicelularidade, tanto o envelhecimento quanto a carcinogênese, que seguem uma estrada da morte unidirecional ou um *loop* vicioso, respectivamente, representam a dívida paga pelo acesso à multicelularidade (SALNIKOV E BARAMIYA, 2020; Salnikov e Baramiya, 2021). Isto

porque, o envelhecimento resulta da insuficiente adaptação celular às necessidades de regeneração/reparação e proliferação e o câncer representa a recapitulação ontogenética no estágio pós-embrionário, mas na ausência de privilégio imunológico (BARAMIYA E BARANOV, 2020).

Com base nesse paralelo de extremos entre seguir uma estrada mortal ou acessar um ciclo vicioso cancerígeno, a resultante câncer provém de uma expansão de potência de estruturas únicas que compõem o organismo em detrimento de todo o organismo ou crescimento desintegrador (DG), sendo a tentativa da matéria viva de reiniciar/recapitular os módulos morfogenéticos da ontogênese inicial, mas que não garante a unidirecionalidade da totipotência para a diferenciação, ou crescimento integrador (IG) (BARAMIYA E BARANOV, 2020).

Logo, o DG é apenas uma diferenciação bloqueada epigeneticamente ou uma embriogênese somática incompleta ou uma morfogênese fragmentada/não implementada. Além disso, ao se observar os tratamentos convencionais de erradicação do tumor, o que se destaca é o desequilíbrio de respostas a estresses e de um DG, altamente plástico e reprogramável, resultando em um paradigma no qual buscando eliminar o câncer (que é uma tentativa de qualquer matéria viva de se autorrenovar) também acessa a estrada da morte e direciona a morte por outras patologias (BARAMIYA E BARANOV, 2020; BARAMIYA et al. 2020; SALNIKOV E BARAMIYA, 2020; SALNIKOV E BARAMIYA, 2021).

Mas também, permite uma evolução adaptativa do sistema patológico capaz de ultrapassar os tratamentos por diversos mecanismos (como poliploidização/variação de ploidia, estruturas célula-em-célula, fusão celular e outros) e gerar casos de resistência por acesso a outros estados atratores, como destacada a figura 2 (ERENPREISA et al. 2022; ERENPREISA et al. 2023; NICULESCU, 2023).

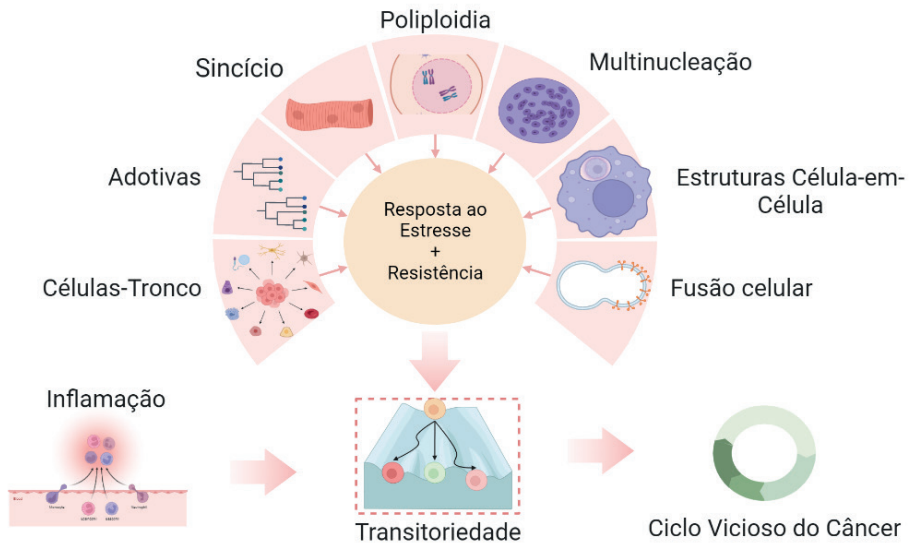


Figura 2: Mecanismos atrelados à resposta ao estresse como fonte de acesso ao ciclo vicioso do câncer. Ao decorrer da sobrevivência das células e o acúmulo de erros que direcionam a um estado patológico (como o câncer), as células continuamente respondem segundo processos biológicos de sinalização, tais como os processos inflamatórios, assim, os fenótipos acabam estando sobre uma balança transitória adaptativa ao ambiente. Dessa forma, dentre os mecanismos associados a essa capacidade de transitoriedade dos fenótipos entre estados atratores distintos, vale salientar, o acesso a características de célula-tronco, formação de sincício ou poliploidia ou multinucleação que remontam a capacidade regulatória quanto a níveis transcricionais variáveis, mas também, processos suplementares incorporam maior complexidade ainda, como nos casos de fusão celular e estruturas célula-em-célula. Por consequência, há um “kit de sobrevivência” que perpassa a transitoriedade entre fenótipos como fonte de manutenção e adaptação celular que é útil também para a montagem de um ciclo vicioso no câncer que compartilha de tais características. Nota: figura criada pelo *Biorender*.

1.3 “GUERRA CONTRA O CÂNCER”: TRATAMENTO CONVENCIONAL INDUZ RESPOSTAS PREVENTIVAS

Quase mais de 50 anos de pesquisa na área oncológica forneceram inúmeras informações, todavia ainda se observa pouco progresso quanto ao tratamento de pacientes com tumores sólidos, exceto para estender sua sobrevivência por alguns meses/anos (MIRZAYANS E MURRAY, 2022). Tanto avanço limitado por baixas eficácias terapêuticas com abordagens atuais que negligenciam ou fornecem más interpretações acerca da resistência à terapia por meio de diferentes processos biológicos (como, dormência induzida por terapia - interrupção da proliferação por poliploidia, multinucleação, micronucleação ou senescência, reversão da apoptose - anastase, fusão celular, estruturas célula-a-célula, formações sinciciais e outros processos) (DÖRNEN *et al.* 2020; MIRZAYANS E MURRAY, 2020a; MIRZAYANS E MURRAY, 2020b; HASS *et al.* 2021; DEMIN *et al.* 2022).

No que tange às respostas celulares do tumor aos tratamentos convencionais, inúmeras alterações morfológicas são perceptíveis, tais como: células gigantes com diversas anormalidades nucleares (núcleo altamente aumentado, múltiplos núcleos e/ou

múltiplos micronúcleos), células exibindo características semelhantes à senescência, e, paradoxalmente, células passando por “morte” celular programada e reprogramando seus fenótipos (MIRZAYANS E MURRAY, 2020a). Ademais, conseguem se comunicar continuamente com o seu entorno por meio de despoliploidização, brotamento nuclear, tunelamento célula-célula e outras estratégias que perpassam interconversões entre unicelularidade e multicelularidade (MIRZAYANS *et al.* 2018; ERENPREISA *et al.* 2022).

As anomalias nucleares caracterizam células tumorais que coletivamente podem ser chamadas de células cancerígenas poliploides gigantes (*Polyploid Giant Cancer Cells, PGCCs*), células semelhantes a macrófagos associadas ao câncer (*Cancer Associated Macrophage-Like cells, CAMLs*) (ADAMS *et al.* 2014), células híbridas imunes neoplásicas (SUTTON *et al.* 2022), células cancerígenas polianeuploides (*Polyaneuploid Cancer Cells, PACCs*) (PIENTA *et al.* 2021), células cancerígenas semelhantes a blastômeros (NIU *et al.* 2017) ou por diversos outros nomes, como salienta Castillo *et al.* (2023). Mas mesmo em meio a essa diversidade de nomenclaturas, o ponto central é que representam um papel crítico para entender o repovoamento e resistência tumoral frente às abordagens terapêuticas altamente agressivas, e, contraditoriamente, benéficas para o tumor.

Outrossim, ao considerar a formação de células multinucleadas – seja por meio de fusão de células mononucleares ou a formação de estruturas célula-a-célula – nos tecidos saudáveis e na tumorigênese, observa-se que emergiram de forma repetida e independente em vários grupos de eucariotos unicelulares e estão entre as estratégias dominantes de sobrevivência e manutenção da biodiversidade em protistas. Esses processos, perpassam a geração de sincícios ou somatogamia reversível ou irreversível, apresentam a poliploidia como uma estação de junção de diferentes vias biológicas capazes de fornecer troca genética robusta, podendo promover resposta evolutiva preventiva dos tumores aos tratamentos terapêuticos (DEMIN *et al.* 2022).

Em paralelo, no caso da fusão celular, esse fenômeno proporciona uma outra via de escape aos tratamentos terapêuticos, beneficiando a geração de células tumorais mais resistentes. Isto primeiro pela produção de células híbridas bi ou multinucleadas (heterocário), que permanecem como heterocário ou sofrem redução de ploidia/transição de heterocário para sincário (células com único núcleo) (HST), dando origem a células filhas mononucleadas. Em consonância, a HST associa-se com a segregação incorreta dos cromossomos e, portanto, à indução de aneuploidia, instabilidade genômica e até cromotripse (rompimento caótico cromossomal seguido de reorganização/reembarelamento dos fragmentos e união) (DÖRNEN *et al.* 2020).

Diante disto, essa aneuploidia e instabilidade genômica também podem levar a uma conversão maligna de células híbridas, isto pela hibridização de células não transformadas inflamadas cronicamente ou em condições inflamatórias crônicas ou estressantes, tais como em tratamentos oncológicos, que apresentam alterações de radicais mutagênicos que induzem respostas celulares, um ambiente favorável à fusão celular (DÖRNEN *et al.*

2020). Dessa forma, contínuas fusões entre células cancerígenas (fusão homotípica) ou com células da vizinhança (fusão heterotípica), também se submetem a um processo de seleção pós-híbrida (PHSP), que torna o tumor capaz de lidar com a instabilidade genômica dos núcleos parentais e reorganizar a sobrevivência e a funcionalidade metabólica, estabilizando desequilíbrios caóticos e determinando a malignidade e sobrevivência do tumor (HASS *et al.* 2021).

Dessa maneira, conforme o breve compilado de potenciais estratégias acessíveis pelas células neoplásicas estressadas em resposta aos tratamentos convencionais, o que se observa é uma célula com uma história evolutiva perpassada por adaptações e interconversões entre a unicelularidade e multicelularidade sob variações biológicas, químicas, físicas e matemáticas, capazes de aprimorar e permitir superar a abordagem de estratégia de morte vigente nos tratamentos convencionais, que imersa em uma corrida competitiva constante contra o tratamento, supera-o frente a aquisição de características evolutivas críticas para sobreviver e resistir à extinção, para maiores detalhes segue a figura 3.

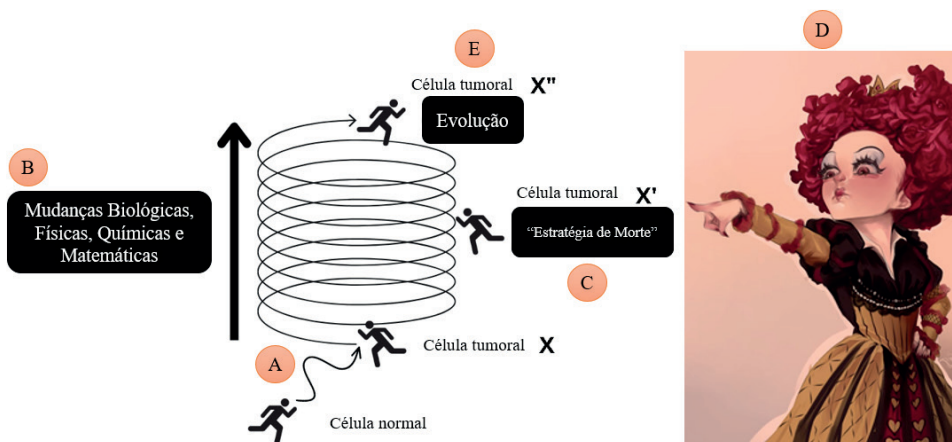


Figura 3: A disputa entre a célula tumoral e a “estratégia de morte”. Ao decorrer do percurso de vida das células, elas sempre estão imersas em variações ambientais e adaptações como respostas a tais mudanças, sendo um caminho dinâmico (A). Porém, quando há um desequilíbrio da capacidade de reparar e manter um equilíbrio entre adaptação e variações, o que se observa é a possibilidade de acesso à carcinogênese (célula tumoral X). Assim, ao decorrer do ciclo vicioso de proliferação desordenada do câncer, há uma contínua mudança biológica, física, química e matemática em cada nova geração do tumor (B, célula tumoral X'). Em paralelo, a complexidade do tumor em crescimento passa a ser um grande problema para a sobrevivência do hospedeiro, com isso, visando solucioná-la inúmeras abordagens terapêuticas baseadas em uma perspectiva de “estratégia de morte” (ou seja, uma abordagem agressiva considerando o tumor como um inimigo mortal que deve ser eliminado) proporciona a nova fonte evolutiva ao câncer, isto porque, ao seguir com abordagens agressivas rotineiras ao invés de induzir a morte da célula neoplásica o que pode ocorrer é uma evolução dessa, isto explicável pela hipótese da Rainha Vermelha a qual destaca que acaba se tornando uma competição contínua entre tumor e tratamento que possibilita a evolução de ambos e mantendo a competição estável (C,D). Logo, o que se alcança ao final é uma célula cancerígena evoluída e com acúmulo de mudanças capazes de transitar entre estados atratores distintos e múltiplas redes gênicas e levando a consequências clínicas desastrosas, como os casos de resistência, recidiva, metástase e entre outras (E, célula tumoral X''). Nota: figura criada pelo Biorender.

1.4 POLIPLÓIDIZAÇÃO E CÂNCER

A morfologia nuclear anormal, comumente referida como atipia nuclear, considera-se como um critério importante para diferenciar um tumor maligno (câncer) de um tumor benigno. Porém, as estranhas *PGCCs* eram geralmente consideradas células senescentes e inviáveis devido à falta de mitose. Todavia, ao invés de usar a tradicional divisão mitótica, essas células podem gerar células descendentes por meio de mecanismos amitóticos, incluindo brotamento, divisão ou fragmentação, que levam ao escape da senescência, desdiferenciando parcial ou completamente as células somáticas em seu estado embrionário e capazes de diferenciação em multilinhagem, representando uma progênie resistente à terapia e repovoadora do tumor (LIU *et al.* 2022; MIRZAYANS E MURRAY, 2023).

Além desses mecanismos, visando um escape da senescência, mecanismo transitório de sobrevivência (PRAKASH E TELLERIA, 2023), as *PGCCs* podem realizar endomitose (pré-requisito da meiose assexuada nos ciclos de vida de vários protozoários) multipolar reconstitucional (SALMINA *et al.*, 2023) após catástrofe mitótica contendo reguladores clássicos de processos meióticos (ERENPREISA *et al.*, 2005; SALMINA *et al.*, 2020), atingir grande ploidia por deslizamento mitótico contínuos, o que possibilita um descarte de DNA citosólico danificado (ZHANG *et al.*, 2023), mudanças conformacionais e estruturais do núcleo em relação ao citoesqueleto (WALLEN, 2021; WALLEN, 2022a; WALLEN, 2022b) e acesso a um estado “atrator oncofetal” filogeneticamente pré-programado, relacionado com a unicelularidade, e a desseleção de variantes inadequadas à beira da sobrevivência celular (ERENPREISA *et al.*, 2022).

Desta forma, observa-se que a poliploidização está imersa em um conjunto diverso de paradoxos, isto por causa da exploração adaptativa de redes reguladoras de genes em meio ao limite da ordem e do caos, onde o destino celular é alterado por oscilações entre reguladores alternativos da senescência celular e reprogramação operando através da auto-organização (ERENPREISA *et al.*, 2022; ERENPREISA *et al.*, 2023). Em paralelo, as *PGCCs* representam um regulador central na histogênese maligna, heterogeneidade intratumoral, escape imunológico e macroevolução através também de uma desrepressão do programa pré-embriogênico suprimido em células somáticas (LI *et al.*, 2023).

Suplementarmente, a troca da mitose proliferativa para a replicação intranuclear presente nas *PGCCs*, acaba ativando uma hereditariedade de McClintock capaz de redefinir ou reestruturar o genoma juntamente com a hereditariedade de Mendel baseada na regulação da estabilidade genômica lidando com o estresse para a sobrevivência do tumor que evoluiu ao longo de milhões de anos na Terra entre ciclos de proliferação, resposta e dormência celulares (LIU, 2022; LIU *et al.*, 2022).

Em paralelo, o aspecto evolutivo das *PGCCs* também rodeia uma definição genômica complexa que não depende somente de informações embrionárias e nem de traços atávicos simples, mas representam-se também por uma luta de uma rede gênica

persistente originada na fase pré-metazoária da vida e seu sistema de organização celular ancestral contra o organismo hospedeiro multicelular, o que é suportado pela teoria evolutiva do genoma do câncer (NICULESCU, 2023). Assim, torna-se possível compreender o papel das *PGCCs* quanto estruturas compartilhadas com organismos unicelulares que seguem uma característica de pseudoparasitismo agressivo dentro do organismo hospedeiro multicelular (NICULESCU, 2020; NICULESCU, 2022).

Então, com base nessas curtas exposições, pretendemos salientar o valor do estudo das *PGCCs* frente a um entendimento mais integrado do câncer a fim de responder os casos de resistência, metástase, recidiva, resistência, dormência e outros estágios tumorais que repercurtem sobre uma maior agressividade do tumor e consequente morte dos pacientes. Para tanto, apresentaremos discussões da fronteira do conhecimento acerca de conceitos teóricos, translacionais e clínicos, objetivando uma inclusão de distintas áreas do conhecimento em um seguimento colaborativo e multidisciplinar valioso para o avanço do estudo oncológico.

Dessa maneira, essa primeira edição significará um marco para uma área ainda em pleno desenvolvimento, mas ainda em sua infância, quanto aos estudos experimentais. Nessa perspectiva, iremos desenvolver exposições acerca da poliploidia, *PGCCs* e mecanismos ou processos biológicos associados, todos os conjuntos de informações sustentadas por uma bibliografia diversa de inúmeros autores de grande renome. Por fim, visando destacar a diversidade de mecanismos, processos e funções relacionados com as *PGCCs*, destacamos uma figura modelo para tal diversidade (figura 4).

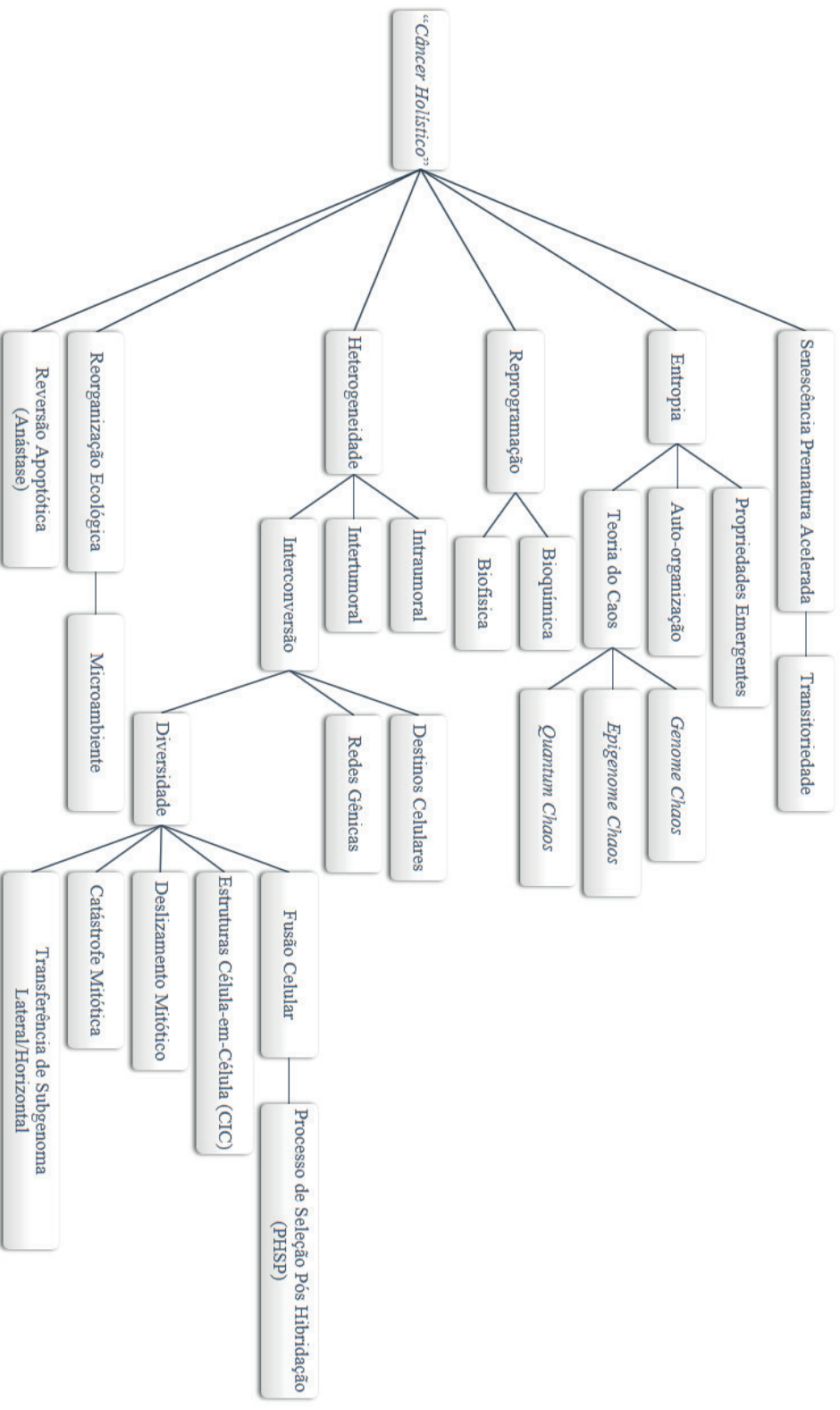


Figura 4: Esquema descritivo acerca da perspectiva holística do câncer perante os múltiplos processos e mecanismos relacionados às PGCs.

2. UMA EXPOSIÇÃO ACERCA DA POLIPLÓIDIA

Todas as espécies possuem a própria ploidia e, conseqüentemente, os seus cariótipos são caracterizados de acordo com o seu número básico de cromossomos. Estes recebem a notação (x) como por exemplo, o número básico de cromossomos na espécie *Homo sapiens* que coincide com o número de cromossomos das células gaméticas ($x=n$) e ela é considerada uma espécie diploide ($2x$) – uma vez que em suas células somáticas há $2n=2x=46$. Entretanto, diversas condições, espontâneas ou induzidas, podem levar a alterações no número básico de cromossomos encontrado nas células de diferentes espécies, as quais podem apresentar variações de um ou mais cromossomos (aneuploidia) ou variações que envolvam múltiplos de seu complemento cromossômico básico, denominadas euploidias, gerando células $3x$ (triploidia), $4x$ (tetraploidia), $5x$, $6x$ ou mais repetições, configurando assim as poliploidias, conforme indicado na figura 5.

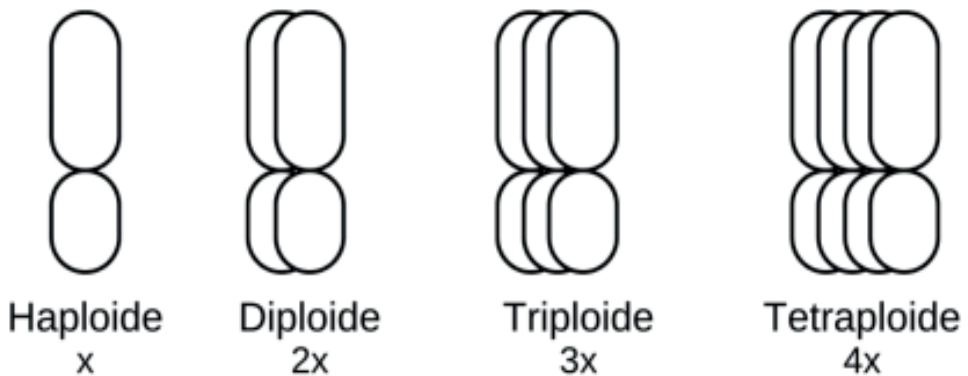


Figura 5: Representação esquemática de diferentes ploidias.

O termo poliploidia se refere à existência de três ou mais conjuntos de cromossomos. Tal condição pode estar relacionada aos organismos determinando influências em todos os níveis de organização biológica, abrangendo desde genes até células e ecossistemas inteiros (FOX *et al.*, 2020), sendo um processo que pode ocorrer tanto em organismos procarióticos e eucarióticos quanto em células somáticas e germinativas.

Apesar dessas alterações, geralmente, determinam um desequilíbrio e apresentam, como conseqüências, mudanças no controle divisional e funcionamento celular, elas podem apresentar importante papel evolutivo. Dentre elas, a poliploidia é aquela com maior número de estudos voltados para o entendimento de seu valor evolutivo e de suas conseqüências. Os primeiros estudos científicos sobre a poliploidia datam de cerca de 100 anos quando Hugo de Vries, G. Ledyard Stebbins e demais cientistas, relataram sua existência e sua importância na evolução de diferentes organismos.

Embora todos os organismos poliploides, por definição, apresentem seus genomas

em condições “múltiplas” em relação ao número x de cromossomos do grupo, o modo pelo qual a poliploidia foi estabelecida e mantida em organismos viáveis dessas espécies é variável e, portanto, afeta a estimativa de tempo de origem e a interpretação de dados moleculares relativos à tal modificação (DOYLE; EGAN, 2010).

Há duas formas de origem da poliploidia sob os pontos de vista taxonômico e genético, sendo elas ‘autopoliploidia’ e ‘alopoliploidia’. No sentido taxonômico, os autopoliploides seriam os organismos originados a partir de uma única espécie, enquanto os aloploiploides seriam formados pela hibridização entre duas ou mais espécies. Já na definição genética, que é usada frequentemente em estudos sobre a evolução dos vegetais, os autopoliploides seriam os organismos originados pela associação aleatória entre quatro cromossomos homólogos presentes em um tetraploide, o que daria origem a uma segregação tetrassômica, enquanto os aloploiploides apresentariam dois conjuntos de cromossomos homólogos (cromossomos com uma homologia parcial uma vez que são derivados de espécies diferentes), e esses normalmente não se pareiam completamente, levando, assim, à uma condição de segregação dissômica (DOYLE; EGAN, 2010; PIERCE, 2016).

Os estudiosos consideram que a definição genética é mais relevante quando a questão envolve a datação de origens poliploides. Eles justificam tal situação pelo fato de os padrões de segregação determinarem qual será a variação genética retida ao longo do tempo, sendo essa variação utilizada na inferência do tempo de origem (DOYLE; EGAN, 2010).

O surgimento da poliploidia pode se dar tanto no nível do organismo quanto em nível tecidual e celular, seja como um resultado do estresse ambiental (taxas aumentadas de poliploidização) ou mesmo uma condição adaptativa a esse estresse. No primeiro caso, a não redução do número de cromossomos durante a meiose gerando gametas não reduzidos e estes, posteriormente, envolvidos em uma fecundação levará à poliploidia de todo o organismo (FOX *et al.*, 2020).

No que tange ao aspecto tecidual, eventos programados ou aberrantes, tais como a endoreplicação ou fusão célula-célula ou estruturas célula-a-célula, podem determinar um aumento na ploidia de células somáticas específicas e linhagens celulares, tal situação impacta de forma significativa na diferenciação de tecidos em animais e no desenvolvimento de órgãos em plantas (FOX *et al.*, 2020). O reconhecimento da poliploidia como um processo orgânico com impacto em espécies e outros grupos taxonômicos é bem estabelecido, mas é importante reforçar que tal processo pode ocorrer em células e tecidos específicos como no crescimento do tecido mamário durante a lactação de mamíferos ou na reparação de tecidos renais e vesicais de mamíferos (FOX *et al.*, 2020; ORR-WEAVER, 2015).

Para Orr-Weaver (2015), quando comparada sua ação no desenvolvimento orgânico (células e tecidos) e o seu papel desenvolvido em relação à ploidia das espécies, a poliploidia apresenta papéis distintos, uma vez que o processo de poliploidização é acompanhado do

aumento do conteúdo de DNA, em tipos específicos de células somáticas. Portanto, a organogênese, além de garantir a determinação e diferenciação dos tipos celulares para o funcionamento e arranjo adequados dos órgãos e tecidos, ainda não são compreendidos todos os aspectos funcionais quanto à organogênese associada a processos regulatórios perpassados pelo tamanho celular.

Considerando que, na organogênese, não apenas o tamanho geral do órgão deve ser controlado, mas cada uma das camadas de tecido dentro do órgão precisa ser dimensionada para ter o tamanho adequado e, esses dois aspectos são determinados não apenas pelo número de células, mas também pelo seu tamanho, condição que está diretamente relacionada à ploidia e, conseqüentemente, à poliploidia (ORR-WEAVER, 2015).

2.1 EVOLUÇÃO E ECOLOGIA

A poliploidia tem alta capacidade de gerar e impulsionar a biodiversidade. Portanto, é considerada como um processo com alto valor evolutivo, sendo presente na maioria, senão em todas, das espécies existentes (incluindo a nossa) mesmo que o processo tenha ocorrido em tempos remotos de sua evolução. Entretanto, apesar de sua importância evolutiva e ecológica de poder impulsionar oportunidades de pesquisa e inovação, a poliploidia continua ainda pouco explorada, com pouca compreensão de seu impacto e papel na filogenia. Além de seus processos biológicos ainda não estarem totalmente esclarecidos mesmo após o advento da era genômica (VAN DE PEER *et al.*, 2021).

Há evidências de que a variação do tamanho do genoma, quantidade de DNA no núcleo, independentemente de como foi gerada, tem conseqüências evolutivas e ecológicas para um organismo, pois interfere no aumento do volume, nas taxas de divisão e nas demandas de nutrientes da célula. Garbutt e Bazzaz (1983) relataram que mudanças nas taxas de crescimento de plantas foram relacionadas com a duplicação de todo o genoma, podendo alterar os padrões de fenologia e, conseqüentemente, impactar nas interações com a comunidade ao redor (FAIZULLAH *et al.*, 2021; LAPORT; MINCKLEY; RAMSEY, 2016).

Com o aumento do tamanho da célula, resultando em um aumento geral dos órgãos, muitos poliploides são maiores que os diploides. Além disso, deve-se também levar em conta as mudanças fenotípicas impulsionadas por processos evolutivos, como por meio da neofuncionalização (evolução de novas funções), onde se tem novos produtos gênicos ou padrões de expressão gênica alterando o fenótipo. Por exemplo, através da modificação das vias bioquímicas que produzem metabólitos secundários nas plantas, na qual a maquinaria de defesa contra herbivoria poderia se fortalecer (EDGER *et al.*, 2015) ou alterar a produção de compostos voláteis, afetando as espécies polinizadoras (GROSS; SCHIESTLI, 2015).

Porém, mesmo sem a neofuncionalização, a seleção natural pode criar divergências entre diploides e poliploides que podem impactar fortemente o contexto das comunidades ecológicas (SEGRAVES, 2017). Essa variedade de diversidade fenotípica pode fornecer espécies poliploides com capacidade adaptativa incomum, principalmente em tempos de alto estresse ambiental.

A rapidez com que populações poliploides se adaptam a novas condições é facilitada pela duplicação de cromossomos, que confere maior heterozigosidade, tamanhos populacionais efetivamente maiores, mascaramento de alelos recessivos deletérios, perdas mais lentas de diversidade genética devido à autofecundação ou deriva genética e o potencial para neofuncionalização em genes homólogos. Os poliploides também apresentam maiores taxas de recombinação e maior tamanho de alvo mutacional (SOLTIS *et al.*, 2015; VAN DRUNEN; JOHNSON, 2022).

Embora a poliploidia seja encontrada em diferentes grupos de organismos, ela é particularmente importante na história evolutiva das plantas com flores (LEEBENS-MACK, 2019). Acredita-se que, aproximadamente, um terço das espécies de plantas são poliploides recentes. Dentre elas, algumas são muito importantes para a agricultura como trigo, aveia, cana-de-açúcar, algodão e banana. A prevalência de poliploidia em plantas cultivadas sugere uma maior adaptação a condições ambientais heterólogas e estressantes, além de expressar características favoráveis para os humanos (SHIMIZU, 2022; AKAGI *et al.*, 2022).

Diante dos impactos que a poliploidia pode exercer nos organismos vivos, a compreensão do fenômeno e a regulação da formação de células poliploides têm sido vistas como instrumentos para lutar contra as principais questões enfrentadas pela sociedade. A poliploidia já é apontada como estratégia dentro de áreas como a sustentabilidade, manutenção da biodiversidade, para a diversificação e ampliação do rendimento da produção agrícola, e no desenvolvimento da biotecnologia e avanços nas ciências médicas (FOX *et al.*, 2020).

Em relação à biodiversidade, principalmente se tratando de espécies vegetais, a duplicação de todo o genoma pode alterar os nichos climáticos dessas plantas (LAPORT *et al.*, 2013), modificar as interações com as micorrizas (TĚŠITELOVÁ *et al.*, 2013), alterar os compostos químicos, resultando em diferentes colorações das flores (MCCARTHY *et al.*, 2017), remodelar as estratégias fisiológicas do uso da água e mudar os padrões da visita dos polinizadores às flores (MAHERALI *et al.*, 2009; THOMPSON; MERG, 2008). Como consequência, a poliploidia tem forte impacto em questões relacionadas ao ecossistema e à biodiversidade. Ademais, muitos estudos e novas tecnologias têm sido empregados para descobrir como a duplicação total do genoma pode resultar em novas interações entre as espécies, e principalmente, como a poliploidia pode impactar nas respostas dos organismos diante das mudanças climáticas (LAPORT *et al.*, 2013).

No que concerne às ciências médicas, acredita-se que a poliploidia representa uma

incógnita quanto às células tumorais. Uma vez que a duplicação do genoma apresenta a capacidade de modificar toda uma configuração biológica pré-existente, alterando a expressão gênica, o tamanho da célula, a interação entre os genes, a remodelação epigenética e além de ter relação com a alteração das respostas diante de estímulos relacionados ao estresse ambiental (SCHOENFELDER; FOX, 2015). E, perante todas as modificações provocadas pela poliploidia, pesquisadores buscam nessas alterações ferramentas que possam inibir o avanço dos tumores em seres humanos.

A poliploidia também corresponde a uma resposta dos organismos às mudanças ambientais, como elevada temperatura, salinidade, seca. Além disso, cabe salientar que diante de injúrias e infecções, alguns organismos podem induzir uma resposta meiótica, gerando linhagens poliploides (STORME; COPENHAVER; GEELEN, 2012; PÉCRIX *et al.*, 2011). E, nessa conjuntura, não apenas espécies vegetais respondem ao estresse, mas foram identificados casos em que animais, vertebrados e invertebrados, exibiram essa mesma resposta em tecidos de diferentes órgãos após uma lesão (LAZZERI *et al.*, 2019; LOSICK *et al.*, 2013; NEIMAN *et al.*, 2017). Nesse sentido, pesquisadores ao observarem a ocorrência da poliploidia relacionada a lesões, têm procurado compreender os mecanismos que desencadeiam e geram essa resposta, levando em conta que o desenvolvimento de estudos sobre o assunto pode auxiliar na criação de novas estratégias para a reparação de tecidos lesionados e, até mesmo o impedimento do crescimento de células cancerígenas (FOX *et al.*, 2020).

Além de todos os impactos que a duplicação do genoma traz aos organismos vivos existem outras respostas relacionadas à poliploidia, uma delas é referente à tolerância à salinidade tanto em animais quanto em plantas (CHAO *et al.*, 2013; LIU, YANG *et al.*, 2019; SCHOENFELDER *et al.*, 2014). Além disso, em espécies vegetais a poliploidia pode levar ao aumento da adaptação e o sucesso agrônômico de plantas de interesse econômico, pois as células poliploides estão relacionadas com o desenvolvimento de estruturas como tricomas, frutos, raízes e nódulos (ORR-WEAVER, 2015; BAROW, M.; MEISTER, 2003). Por fim, a poliploidia pode minimizar a variação fenotípica deletéria, pois cópias adicionais do genoma funcionam como um “tampão” contra o impacto de mutações deletérias (STEBBINS *et al.*, 1971).

Em suma, a poliploidia representa um atributo de importância evolutiva e que está relacionado ao desenvolvimento e crescimento das células de muitos seres vivos. As perspectivas para seu melhor entendimento e utilização como ferramenta em vários campos das ciências são animadoras a cada nova pesquisa que surge. A figura 6 apresenta um esquema dos vários campos na qual a poliploidia tem relação.

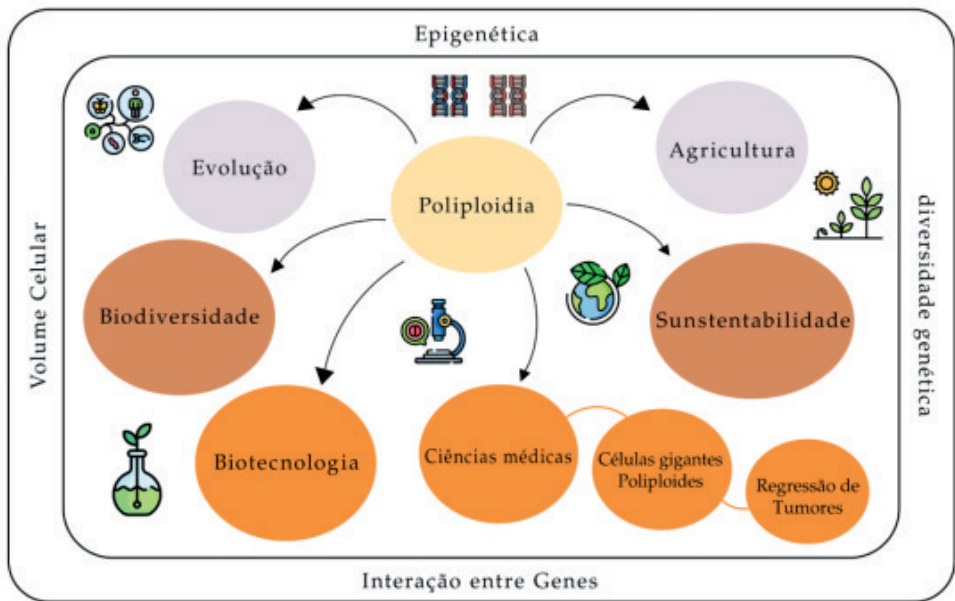


Figura 6: Esquema geral das áreas nas quais a poliploidia apresenta influência. As setas indicam os campos de estudo onde o assunto tem sido explorado. Além disso, na parte externa, estão temas onde a poliploidia apresenta correlações e que também englobam todas as áreas citadas dentro dos balões. Fonte: Adaptado de FOX *et al.*, (2020).

2.2 POLIPLIDIZAÇÃO E SUAS IMPLICAÇÕES NA TUMORIGÊNESE

Desconsiderando a microbiota, estima-se que o corpo humano adulto é constituído por aproximadamente 37 trilhões de células, com suas mais variadas funções (ROY; CONROY, 2018). Com a evolução do conhecimento científico, essa diversidade celular passou por um processo de sistematização, sendo categorizada de acordo com sua origem, morfologia e componentes moleculares. Esses componentes são responsáveis por exercer diversas funções na maquinaria das células, dentre elas, a atuação e regulação do ciclo celular, de modo que o estado diplóide das células somáticas de mamíferos seja preservado, evitando uma proliferação descontrolada e anormal de células com conteúdo de DNA alterado (BIZARD; HICKSON, 2018; MELO, 2020).

Quando pensamos no ciclo celular, é comum lembrarmos do ciclo mitótico e suas etapas, incluindo a interfase, que é dividida em “primeiro intervalo” (G1); síntese do DNA (S); “segundo intervalo” (G2); e, por fim, a segregação dos cromossomos em duas células-filhas idênticas, por mitose (M) (ZHANG *et al.*, 2022). Entretanto, algumas células podem passar por uma variação do ciclo mitótico denominado endoreplicação, no qual a mitose não ocorre, devido à uma modulação da atividade de proteínas quinases dependentes de ciclina. Esses constantes processos de duplicação do DNA por endoreplicação ou por

fusão celular, como já citado, levam a poliploidização do genoma, crescimento celular e ocasionam o surgimento de células mononucleadas ou multinucleadas gigantes (NIU *et al.*, 2016).

Conforme discutido nas seções anteriores, a poliploidia é um evento de extrema importância para a biodiversidade, especiação e evolução dos organismos, sendo uma característica marcante dos genomas vegetais e presente em células somáticas de táxons específicos, como artrópodes, répteis, anfíbios e peixes (VAN DE PEER; MIZRACH; MARCHAL, 2017). Em mamíferos, as células poliploides são amplamente descritas na organogênese e no desenvolvimento e diferenciação de alguns tecidos, tal como o fígado (hepatócitos: 4x - 8x), coração (cardiomíocitos: 4x), pâncreas (células acinares: 4x), medula óssea (megacariócitos: 16x - 128x) e placenta (células trofoblásticas gigantes: 8x - 64x) (DONNE *et al.*, 2020). Apesar dos exemplos citados, é importante salientar que esta instabilidade genômica em grande parte das células humanas resulta em morte celular ou aberrações cromossômicas, sendo esta última, uma característica das células cancerígenas (BIZARD; HICKSON, 2018).

Durante séculos, muitos pesquisadores se empenharam em tentar elucidar os processos e os mecanismos envolvidos na tumorigênese, de tal modo que nas últimas décadas a compreensão do surgimento de células cancerígenas e sua progressão no organismo evoluíram consideravelmente (ERENPREISA *et al.*, 2022). Contudo, embora tenhamos progredido com alguns tratamentos em vários subtipos de câncer, ainda esbarramos nas altas taxas de mortalidade e letalidade associada à resistência terapêutica aos tumores em estágio avançado (ZHANG *et al.*, 2022; LIU *et al.*, 2022).

Em termos de resistência terapêutica e recidiva da doença, vários autores vêm sustentando a hipótese de que a instabilidade genômica de pequenas subpopulações de células é um dos fatores responsáveis por facilitar o acúmulo de mutações e, conseqüentemente, a heterogeneidade e plasticidade intratumoral frente aos tratamentos (SINHA *et al.*, 2020; XUAN; GHOSH; DAWSON, 2022).

Uma dessas subpopulações aberrantes são as *PGCCs*, presentes em 37% dos tumores humanos (LIU *et al.*, 2022). Embora permanecessem ignoradas por muito tempo devido ao seu aparente estado de quiescência e ciclo celular anormal, nos últimos anos essas células ganharam uma crescente atenção por seu fenótipo resistente, surgindo em tumores após tratamentos locais ou com antineoplásicos em vários tipos de câncer, incluindo câncer de mama, próstata, colorretal, ovário e melanomas (LIU *et al.*, 2022). Tal ocorrência pode ser explicada por danos ao DNA causado pelo método terapêutico adotado, culminando em ciclos de endoreplicação e poliploidização, tal como apresentado na figura 7.

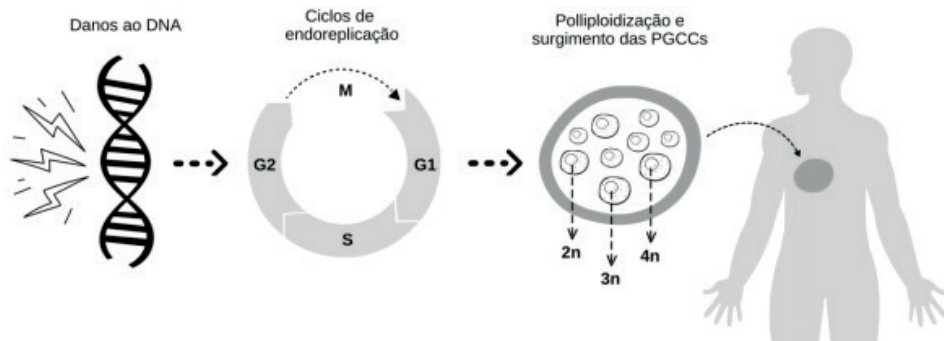


Figura 7: Esquema apresentando os possíveis efeitos de danos diretos ao DNA por quimioterapias, radioterapias e outros potenciais procedimentos terapêuticos com ação mutagênica. Fonte: Adaptado de DONNE *et al.*, (2020).

Investigações recentes sobre a poliploidia do câncer buscaram caracterizar e compreender os principais mecanismos reguladores do ciclo celular das *PGCCs*, a fim de propor novas intervenções terapêuticas. Quanto à descrição fenotípica das *PGCCs*, Xuan, Ghosh e Dawson (2022) em uma caracterização *in vitro*, destacaram seu formato nuclear sendo mais rígido e irregular, assim como seu tamanho citoplasmático gigante, chegando a uma média de volume 15 vezes maior em comparação às não poliploides. Segundo os mesmos autores, o fenótipo gigante e a característica migratória das células são corroboradas pela significativa expressão de genes codificadores dos componentes do citoesqueleto, condição que favorece sua invasão e metástase nos tecidos por um aumento na capacidade de gerar forças de tração.

Em análise histopatológica, as *PGCCs* podem ser identificadas em diferentes fases do ciclo de vida, com um grande núcleo mononucleado ou multinucleado, ambos com inúmeras variações estruturais (LIU *et al.*, 2022). Quanto ao seu ciclo de vida, as *PGCCs* são capazes de passar por um processo de poliploidia reversível (ciclos de ploidia) após inúmeros eventos de divisão mitótica, e diferenciação embrionária (ZHANG *et al.*, 2014; NIU *et al.*, 2016; LIU *et al.*, 2022). Porém, essas evidências ainda causam estranheza nos pesquisadores em câncer, no geral (ERENPREISA *et al.*, 2022).

Face ao exposto, as descobertas sobre poliploidia e sua relação com a resistência de células tumorais a tratamentos terapêuticos, marcam o nascimento de um novo campo para a investigação das bases moleculares e genéticas do câncer, assim como traz uma nova ótica para compreender o caos envolvendo a fisiologia das temidas *PGCCs*.

3. AVANÇANDO SOBRE O ENTENDIMENTO DAS PGCCS

Diversos novos estudos começaram a esclarecer as relações entre hiperpoliploidia e câncer, no entanto, o papel fundamental das *PGCCs* (ou Células Cancerígenas Gigantes Multinucleadas - *Multinucleated Giant Cancer Cells, MNGCs*), exemplificadas na figura 8, ainda é pouco compreendido (NICULESCU, 2019). Em consonância a isso, dados recentes demonstraram que *PGCCs* podem ter adquirido um programa semelhante ao embrionário inicialmente ativado em resposta ao estresse oncogênico e terapêutico para gerar células cancerosas reprogramadas capazes de aprimorar a resistência a drogas, induzir maior agressividade do tumor pela sua prole aneuploide e aprimorar as progressões evolutivas tumorais mais danosas, tais como a metástase (CHEN *et al.*, 2018).

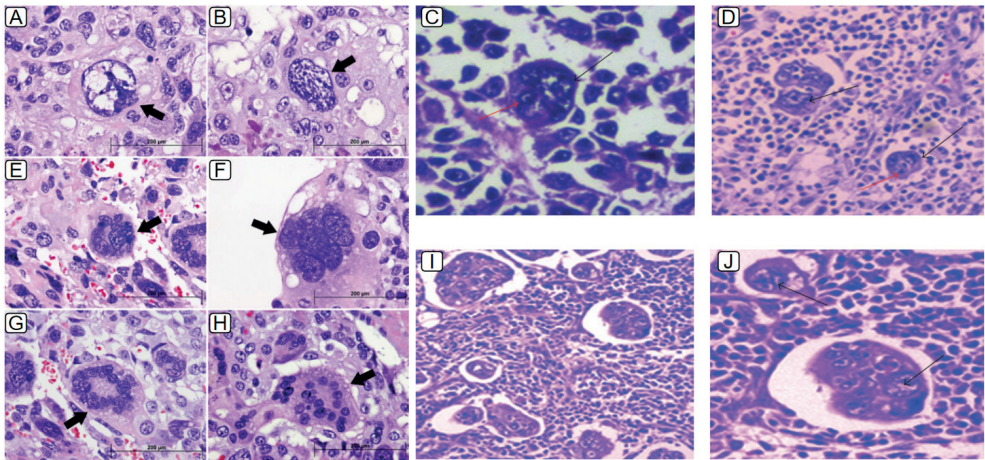


Figura 8: Imagens histológicas exemplificando *PGCCs/MNGCs* em carcinoma seroso de ovário de alto grau (A, B, E, F, G, H) e câncer colorretal (C, D, I, J). A e B. *PGCCs* mononucleadas (As setas pretas indicam *PGCCs*); C e D. *PGCCs* com brotamento (As setas pretas indicam *PGCCs* e as setas vermelhas indicam células filhas geradas por *PGCCs*); E e F. *PGCCs* mononucleadas sofrem cariocinese e levam a um núcleo gigante parcialmente clivado (As setas pretas indicam *PGCCs*); G e H. Núcleo de célula tumoral gigante com cariocinese completa sem citocinese e gerando uma *MNGCs* semelhante a uma roseta, semelhante às mórulas da embriogênese humana inicial (As setas pretas indicam *PGCCs*); I e J. Padrões micropapilares e *PGCCs* presentes em padrões micropapilares (As setas pretas indicam *PGCCs*). Fonte: Adaptado de Zhang *et al.* (2016) e Chen *et al.* (2019).

Além de uma relação embrionária, as *PGCCs* também vêm sendo destacadas como uma base de origem para as células-tronco cancerígenas, isto porque, no caso da resistência terapêutica no câncer, que é um grande obstáculo para superar a recaída nos pacientes, essas células-tronco cancerígenas, geradas como uma prole filha das células-mãe gigante poliploide, passam a compor o nicho tumoral sob um papel vital na autorrenovação e quimio/radiorresistência das células cancerosas, por meio da desdiferenciação seguida de diferenciação de novas células, causando invasão e migração, levando a tumores secundários (ARUN *et al.*, 2019).

Embora as *PGCCs* consigam alcançar diversas alternativas de sobrevivência para o tumor, elas produzem um novo compilado de células, por meio de despoliploidização, chamadas de células cancerígenas polianeuploides (PACCs), que possibilitam avanços ecológicos e evolutivos, assim como a retoma da proliferação caótica e aumento da agressividade de células resistentes (PIENTA *et al.*, 2020).

Em somatório, foi compreendido que as *PGCCs* podem repovoar e formar colônias macroscópicas e esferoides *in vitro* e se constatou que a sinalização da Aurora quinase funciona na interseção entre o ciclo celular proliferativo e a endoreplicação. Logo, possíveis mudanças para variantes de endoreplicação cria crescentes *PGCCs* tolerantes à terapia antimitótica (TAGAL; ROTH, 2021).

Em outros estudos, observou-se que ao se tratar de *PGCCs* no câncer colorretal, destacou-se relações destas células com o grau de malignidade e a geração de células-filhas por divisão celular assimétrica, as quais tiveram uma forte capacidade de se infiltrar, adquirindo um fenótipo mesenquimal (FEI *et al.*, 2019a; FEI *et al.*, 2019b).

Expandindo o entendimento relacionado às *PGCCs*, vale destacar que essa formação de novas células resistentes, pode ocorrer por: (i) brotamento ou explosão nuclear (esporulação), semelhante a organismos simples, como fungos; (ii) despoliploidização, envolvendo mediadores-chave da meiose, autorrenovação e mitose; (iii) transferência horizontal de seu material nuclear que contém marcadores de células-tronco para células vizinhas; (iv) fusão celular; e (v) estruturas célula-a-célula (FEI *et al.*, 2019a; FEI *et al.*, 2019b).

4. DO CICLO CELULAR ÀS MORFOLOGIAS VARIADAS

O ciclo celular, talvez seja a base para o entendimento da existência das *PGCCs*, isto porque ele é regulado espaço-temporalmente em organismos multicelulares, e é a precisão que garante que as células-filhas mantenham a mesma quantidade de conteúdo genético que a célula-mãe. A progressão do ciclo celular mais comum é o ciclo G1-S-G2-M, ou o ‘ciclo mitótico’. A célula-mãe se prepara durante as fases G1 e G2, replica seu DNA durante a fase de síntese (S) de DNA e divide o DNA igualmente entre duas células-filhas durante a fase de mitose (M) (SHU; ROW; DENG, 2018).

Mas também existe outro ciclo possível, o chamado “ciclo de endoreplicação”, que consiste apenas nas fases G e S e, portanto, gera células poliploides com várias cópias do conteúdo do DNA original. Resultando com isso, em uma célula que mantém núcleos separados e permanece multinucleada (endomitose), ou uma célula com um núcleo único (endociclagem) (SHU; ROW; DENG, 2018).

As variações proporcionadas por este ciclo paralelo, permite alcançar novos estados caótico à beira de uma catástrofe mitótica e apoptose subsequente o que perturba o nível geral de transcrição, regulando positivamente os genes que promovem o crescimento celular e regula negativamente os genes citostáticos (ZHANG; WANG; ZHANG, 2014; LIU, 2018).

Dentre motivos que possam associar um erro para um ciclo celular eficiente, vale destacar os inúmeros tipos de estresses que a célula tumoral está imersa, como quimioterapia, radioterapia, hipóxia, microambiente alterado e deficiente e dentre outros, o que possibilita mais erros no ciclo celular, gerando mais *PGCCs*, conforme exemplifica a figura 9 (ZHANG; WANG; ZHANG, 2014).

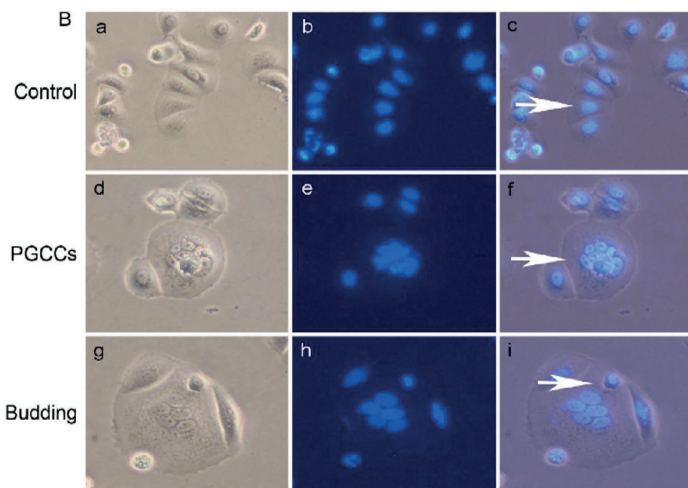


Figura 9: Experimento demonstrando alterações morfológicas das células MCF-7 (câncer de mama) após um tratamento com paclitaxel sendo representada uma *PGCC*, tendo a seta apontada à “célula-mãe” com o seu entorno rico em “células-filhas”. Fonte: ZHANG; MERCADO-URIBE; LIU, 2014.

E por meio desses estressores e os erros obtidos, “acende-se uma faísca” quanto o acesso a um processo, denominado de ciclo celular gigante (figura 10), usado pelas *PGCCs* em sua grande maioria das vezes. Este ciclo se divide em 4 fases:

- I. Fase de iniciação - ocorre quando há uma extensa catástrofe mitótica e morte celular entre quase todas as células, mas um pequeno subconjunto de células tumorais sobrevive e acessa estados atratores transitórios para tetraploidia e poliploidia (LIU, 2018; ERENPREISA *et al.*, 2022);
- II. Fase de auto-renovação - ocorre quando as células cancerosas diplóides estão morrendo, células que têm transitado para tetraploidia (4n) continuam a endociclagem ou endomitose para produzir células cancerígenas poliploides (pn) mononucleadas ou multinucleadas. Algumas células multinucleadas passam por cito-fissão para gerar células poliploides menores e de crescimento lento (LIU, 2018; ERENPREISA *et al.*, 2022);
- III. Fase de terminação - ocorre quando alguns *PGCCs* iniciam o processo de despoliploidização (divisão redutora do genoma) para gerar células diploides/pseudodiploides. Sendo que algumas *PGCCs* geram diploides por brotamento, outras por uma estrutura semelhante a um cisto reprodutivo, capaz de disseminar microcélulas, outras por fissão semelhante a procariontes e outras por esporulação semelhante a fungos, fragmentando-se em muitas progênes aneuploides (LIU, 2018; ERENPREISA *et al.*, 2022; Niculescu, 2023);
- IV. Fase de estabilidade - ocorre quando as células descendentes diploides geradas com novos ou alterados genótipos podem continuar a se diferenciar em uma variedade de tipos de células com níveis variáveis de potência de desenvolvimento (LIU, 2018; ERENPREISA *et al.*, 2022).

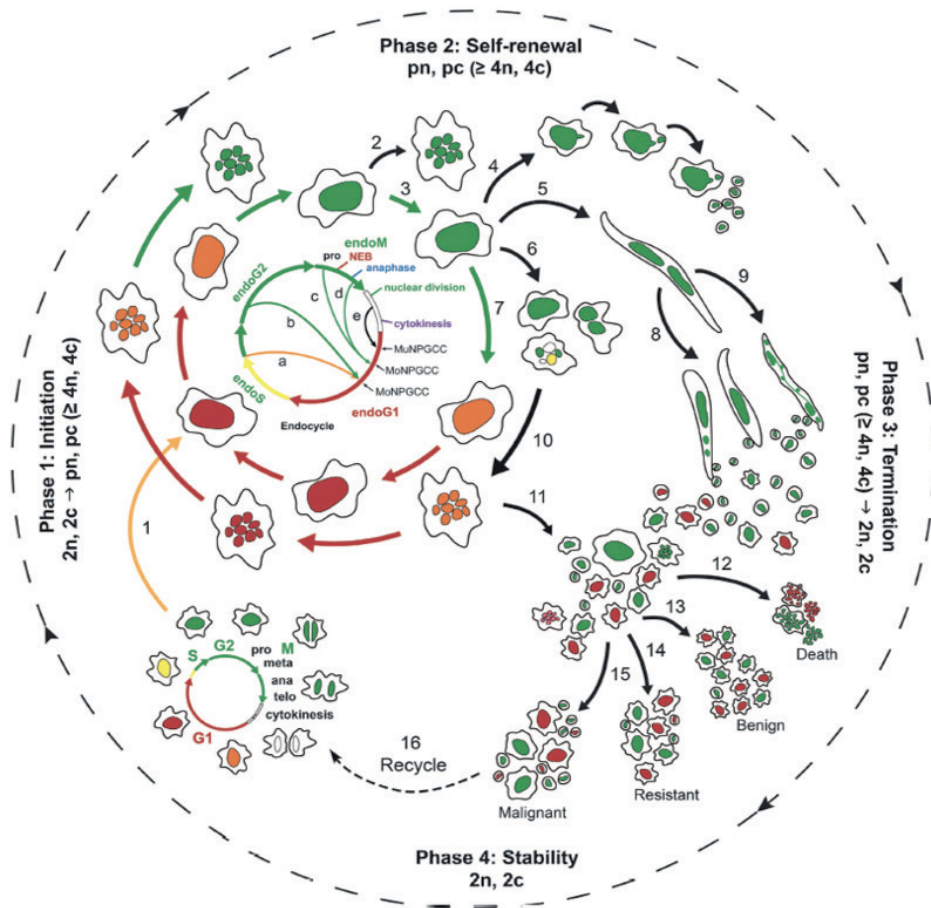


Figura 10: Esquema do ciclo celular gigante das PGCCs: Fase 1 - Iniciação; Fase 2 - Auto-renovação; Fase 3 – Terminação; Fase 4 – Estabilidade; Etapas:1, endoreplicação para formar tetraploidia; 2, endomitose para gerar MNGCs; 3, 7 e 10, endoreplicação contínua; 4, brotamento de células-filhas; 5, fissão nuclear; 6, mitose multipolar seguida de citofissão; 8 e 9, fragmentação contínua e brotamento; 11, retomada da mitose de células-filhas; 12, morte; 13, diferenciação em células estromais benignas; 14, novas células cancerosas com diferente paisagem genética/epigenética; 15, clones malignos com potencial para metástase; 16, início do ciclo celular gigante sob novo evento catastrófico. Fonte: LIU, 2018.

Com base nesse ciclo, quanto mais endoreplicação, maior a infidelidade da replicação do DNA, e mais completa a desdiferenciação (LIU, 2018). Assim, este fenótipo distinto está atrelado a diversos processos complexos, tais como: 1) início da cascata metastática, 2) sobrevivência em doses “letais” de medicamentos e 3) divisão assimétrica geradora de células tumorais resistentes (AMEND; *et al.*, 2019).

Dessa maneira, o ciclo celular gigante evidencia a importância do choque do genoma quanto indutor de evolução, dormência, resistência, recidiva e regeneração tumoral. Assim, através desse “kit de processos” integrados com o aumento tanto no tamanho da célula quanto na ploidia, permite modificações celulares visíveis como destacado na figura 11.1.

Ademais, acompanham reestruturações genômicas completas ou parciais que permitem acessos às estruturas similares às observadas na embriogênese como destaca a figura 11 em estágio de blastômero, como demonstrado na figura 11.2 (LIU; ERENPREISA; SIKORA, 2021; LIU; *et al.*, 2021).

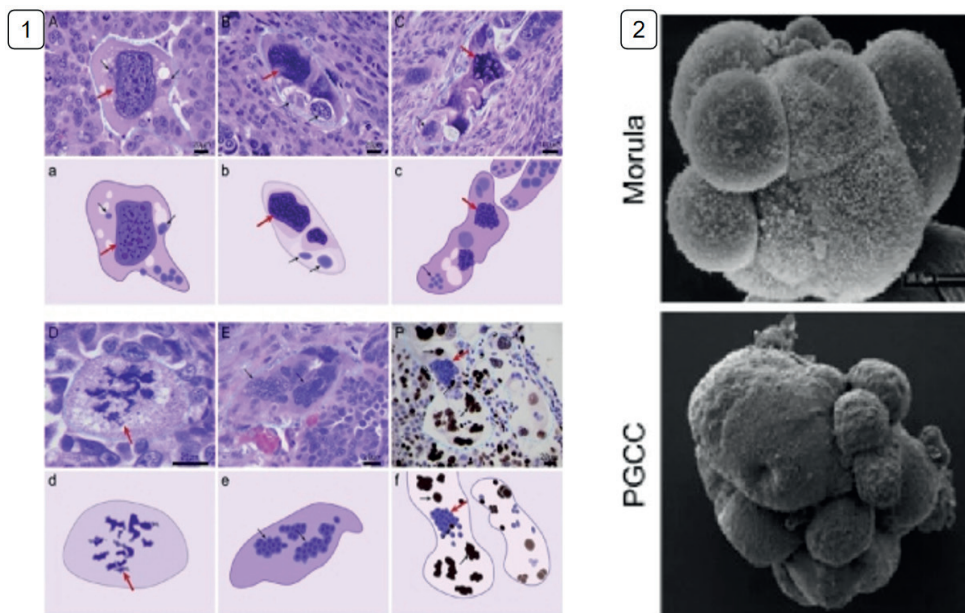


Figura 11: Células cancerígenas poliploides gigantes (*PGCCs*) observadas no carcinoma seroso de alto grau e o mimetismo observado em embriões no estágio de blastômero. 11.1.A.a. Núcleo gigante mononucleado na interfase (seta vermelha); B.b. Núcleo gigante com parte nuclear sofrendo condensação cromossômica (seta vermelha) e outras partes mostrando maturação e brotamento de células filhas (setas pretas); C.c. Núcleo com parte superior passando por mitose multipolar (seta vermelha), enquanto partes inferiores sofrem cariocinese assíncrona e geram grandes núcleos compostos de múltiplos núcleos filhos (setas pretas); D.d. Núcleo gigante em mitose multipolar completa (seta vermelha); E.e. *PGCCs* com células gigantes multinucleadas. O núcleo gigante passou por cariocinese (seta vermelha) e se desenvolveu em múltiplos núcleos envoltos por membrana nuclear (setas pretas); F.f. O núcleo gigante é negativo para Ki-67 (seta vermelha) e os núcleos brotados mostram altos níveis de expressão de Ki-67 (setas pretas). 11.2. Imagens de microscopia confocal de varredura mostrando *PGCCs* com uma estrutura semelhante a blastocisto em comparação com mórulas humanas. Fonte: Adaptado de LIU *et al.*, 2021.

Em complemento, observa-se a capacidade das *PGCCs* de gerarem uma progênie capaz de se diferenciar em linhagens benignas morfologicamente diferentes, assim como destaca a figura 12 (LIU; ERENPREISA; SIKORA, 2021; LIU; *et al.*, 2021).

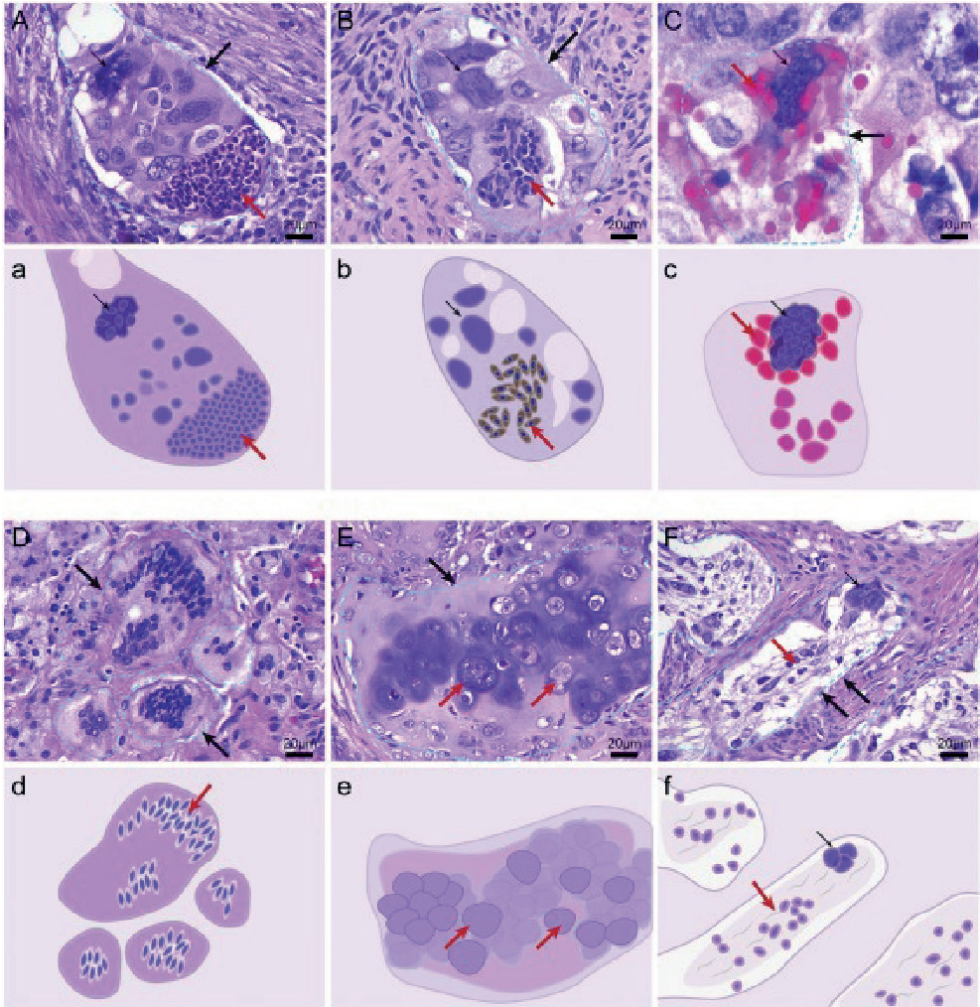


Figura 12: Linhagens benignas morfologicamente diferentes. A.a. PGCC com meio núcleo (seta preta) se diferenciando em células semelhantes a neutrófilos (seta vermelha); B.b. Diferenciação de PGCC (seta preta) em fibroblastos (seta vermelha); C.c. PGCC (seta preta) gerando células semelhantes a eritroides (seta vermelha); D.d. Diferenciação de PGCC (seta preta) em histiócitos espumosos multinucleados (seta vermelha); E.e. PGCC (seta preta) formando condrócitos (seta vermelha); F.f. Diferenciação de PGCC (seta preta) em células neuronais (seta vermelha). Fonte: LIU *et al.*, 2021.

Frente ao supracitado, essa nova visão aprimorada da conversa cruzada entre desenvolvimento e câncer, possibilita uma explicação conceitual satisfatória e aprimorada acerca do efeito Warburg, tal situação é observada nas células gigantes em embriões no estado de pré-implantação e as células cancerígenas recapitulam esse mesmo programa de desenvolvimento de um embrião no estado de pré-implantação, logo, as *PGCCs* provavelmente usam um efeito Warburg semelhante para seu metabolismo (LIU; ERENPREISA; SIKORA, 2021; LIU; *et al.*, 2021).

Dessa forma, as *PGCCs* destacam uma função de unidades oncogenerativas

atuando como promotores de recuperação regenerativa para sobrevivência do tumor (MOEIN; *et al.*, 2020). Com isso, a natureza dinâmica das *PGCCs* é banhada pelas águas da biologia evolutiva clássica. Isto porque, a evolução dos tumores é perpassada por tais células estranhas (DASARI; *et al.*, 2021). Logo, o câncer adiciona novos caminhos elucidativos por meio de abordagens fundamentadas em paradoxos e paradigmas evolutivos clássicos, expandindo-os para abordagens moleculares, ecológicas e holísticas, isto pelo fato da necessidade de integrar informações para entender as *PGCCs* e seus impactos (SOMARELLI; *et al.*, 2020; DUJON; *et al.*, 2021).

Então, devido ao conteúdo supracitado, muitos desafios se mostram como pontos para soluções futuras, sendo eles: (i) A necessidade de uma nomenclatura padronizada, uma identificação de marcadores específicos para as *PGCCs* e novas abordagens terapêuticas para atingir *PGCCs* e progênie (WHITE-GILBERTSON; VOELKEL-JOHNSON, 2020); (ii) Elucidar o mecanismo da diversidade fenotípica na resistência proporcionada pelas *PGCCs* (AMEND; *et al.*, 2019); (iii) Compreender com maior clareza como os *PGCCs* podem escapar do estresse induzido por tratamentos (LIU, 2018); e (iv) Entender se as *PGCCs* contribuem para o tumorigênese ou se elas são apenas a consequência da transformação maligna (ZHANG; *et al.*, 2016).

Por meio das superações desses obstáculos iniciais, avanços significativos serão observados sobre os princípios mecanísticos dessas células, assim como seus circuitos reguladores de genes, maquinaria metabólica, rotas de comunicação intercelular que regulam as diferentes fases do ciclo de vida das células gigantes (MOEIN; *et al.*, 2020; LIU, 2021; LIU; ERENPREISA; SIKORA, 2021; LIU; *et al.*, 2021) e novas abordagens mais integrativas visando à compreensão do sistema complexo na sua totalidade (FARIA DO VALLE, 2020), seguindo uma noção holística essencial ao desenvolvimento básico, clínico e translacional da pesquisa oncológica.

5. A BIOQUÍMICA E O METABOLISMO ENERGÉTICO DAS PGCCS

As células tumorais possuem padrões que as caracterizam e são também conhecidas por sua heterogeneidade genética (SAITO *et al.*, 2015). De maneira semelhante, ocorrem variações quanto ao metabolismo energético de células tumorais a depender das características do câncer. O padrão metabólico pode ser explorado tanto para a busca de novos biomarcadores, bem como para o desenvolvimento de novos fármacos. Por isso, abordar o metabolismo energético de células tumorais, as alterações bioquímicas comuns entre tumores e as *PGCCs* e o contexto bioquímico-metabólico para as *PGCCs* é fundamental para um melhor entendimento molecular e celular das *PGCCs*, visando integrar com outras atuações dessas células.

5.1 INTRODUÇÃO AO METABOLISMO DE CÉLULAS TUMORAIS

Os estudos do fisiologista alemão Otto Heinrich Warburg foram os pioneiros na constatação de alterações no metabolismo energético de células tumorais (antes mesmo da descoberta da existência do ciclo do ácido cítrico, por Krebs). Warburg (1931) demonstrou que as células tumorais, mesmo na presença de oxigênio, produzem lactato (o que normalmente só ocorreria em anaerobiose), a partir da via glicolítica, o que foi chamado de “glicólise aeróbica” e, posteriormente, “efeito Warburg”. Assim, os achados de Warburg foram extremamente importantes para abrir espaço para novas perguntas dentro dessa temática e alavancar literalmente centenas de milhares de produções científicas sobre metabolismo de células tumorais.

Tamanha a importância das alterações bioquímicas para a evolução tumoral (suprir as demandas energética e estrutural para proliferação celular), que Hanahan e Weinberg (2000, 2011) e Hanahan (2022) nomearam a reprogramação e desregulação do metabolismo energético como uma marca registrada emergente em tumores. Seguindo a mesma linha, Pavlova e Thompson (2016) destrincharam o metabolismo tumoral, definindo suas marcas registradas. Henschel (2021), por sua vez, fez uma revisão sistemática (figura 13) e sintetizou alguns dos principais padrões metabólicos encontrados em células tumorais.

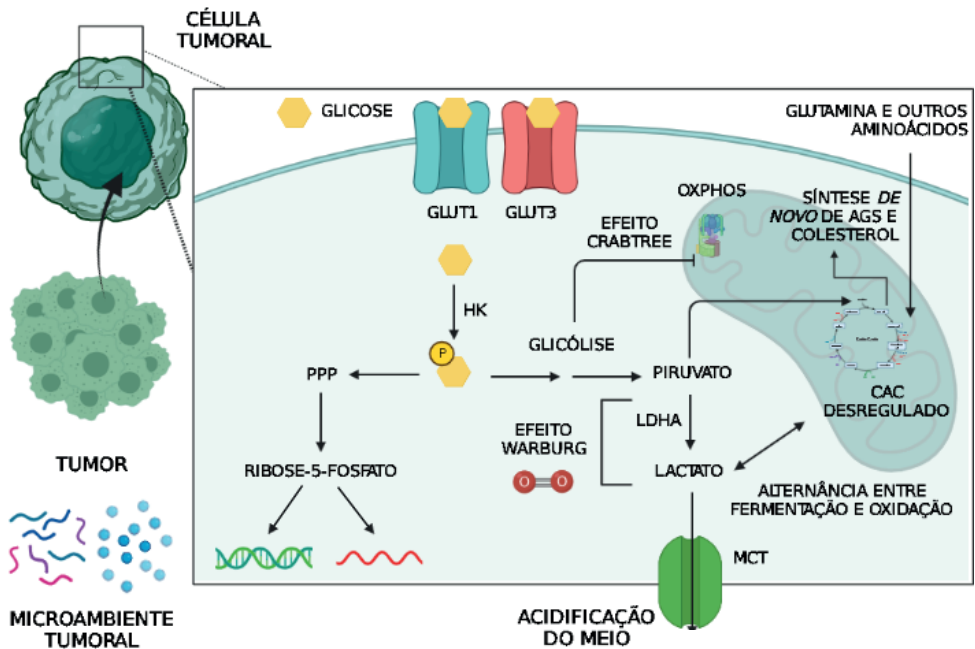


Figura 13: Representação de uma célula tumoral em seu microambiente, destacando os principais pontos-chave de seu metabolismo energético. Os transportadores de glicose GLUT1 e GLUT3 encontram-se hiperexpressos, captando glicose do meio extracelular. A glicose, por sua vez, é fosforilada pela hexoquinase (HK), formando glicose-6-fosfato, que será metabolizada na glicólise, bem como na via das pentoses fosfato (PPP). Nesta via, é modificada formando posteriormente ribose-5-fosfato, açúcar que é utilizado na síntese de nucleotídeos ácido desoxirribonucleico (DNA) e ácido ribonucleico (RNA). No término da via glicolítica (a qual se encontra hiperativada pelo efeito Warburg), ocorre a formação de lactato na presença de oxigênio, preferencialmente, pela lactato desidrogenase A (LDHA). O transporte de lactato (junto ao H^+) pelo transportador de monocarboxilato (MCT) para o meio extracelular acidifica o microambiente tumoral. Dependendo da célula tumoral, o metabolismo se alterna entre fermentativo e oxidativo, induzindo a fosforilação oxidativa (OXPHOS) na mitocôndria. O efeito Crabtree se refere à capacidade da glicólise promover a inibição da OXPHOS em algumas células tumorais. O piruvato formado pela via glicolítica pode formar citrato para ser desviado na síntese *de novo* de ácidos graxos (AGs) e colesterol, essenciais para formação de membranas celulares e proliferação celular. O ciclo do ácido cítrico (CAC) pode ser abastecido por diversos aminoácidos, merecendo destaque a glutamina, aumentando a produção de energia na célula tumoral e o aporte de esqueletos carbônicos para outras biossínteses. O CAC, por sua vez, encontra-se desregulado. Fonte: Adaptado de Henschel (2021). Created in BioRender.

Uma vez que a literatura científica é muito escassa sobre o metabolismo de *PGCCs*, procuraremos evidenciar o que já se encontra registrado e as lacunas ainda presentes dentro deste tema.

5.2 COMO *PGCCs* SUPREM SUAS DEMANDAS ENERGÉTICAS

As *PGCCs*, por possuírem volume celular significativamente maior (DONOVAN *et al.*, 2014) em comparação com outras células, necessitam de mais “matéria-prima” para sustentar sua estrutura e também seu metabolismo. Isso foi evidenciado pela revisão de

Saini *et al.* (2021), que descreve que as *PGCCs* permanecem metabolicamente ativas, mesmo após estresse induzido por terapia.

Por sua estrutura e organização, as *PGCCs* são capazes de dar origem a células filhas (não somente, mas também) por meio de brotamentos, semelhante ao que é visto em leveduras, estas podendo sofrer diferenciação e formar células eritroides (ZHANG *et al.*, 2017) e estromais (ver seção 3.5) (ZHANG *et al.*, 2015; SAINI *et al.*, 2021). A produção de células eritroides aqui merece destaque, justamente por sua função de transporte de oxigênio.

Zhang *et al.* (2017) observaram a formação de células eritroides a partir de *PGCCs* de câncer colorretal (CRC), as quais se mantiveram dentro do citoplasma das *PGCCs* ou arredor das mesmas. Destaca-se que estas células eritroides expressaram hemoglobina embrionária e fetal, as quais possuem mais afinidade pelo oxigênio do que a hemoglobina adulta, garantindo maior aporte de oxigênio para o tumor. Não somente isso ocorre, como também a formação de uma estrutura chamada de “mimetismo vascular” ou “mimetismo vasculogênico” (MV). Tanto a presença de células eritroides e MV oriundas de *PGCCs* já haviam sido citadas em Zhang *et al.* (2015).

A MV pode ser formada pelas próprias *PGCCs*, junto das células eritroides, e não apresenta células endoteliais (diferentemente do processo de angiogênese). Em CRC, a MV pode ter possibilitado aporte sanguíneo no limiar de invasão para viabilizar o avanço de células tumorais para tecidos vizinhos, o que sugere que esta estrutura pode ser uma alternativa distinta para fornecer metabólitos e oxigênio para o tumor, principalmente, em condições hipóxicas (ZHANG *et al.*, 2017). De maneira semelhante, isso também foi observado em câncer de mama (revisado por SAINI *et al.*, 2021). Logo, estes estudos nos trazem algumas pistas de como as *PGCCs* conseguem sustentar tamanha demanda por oxigênio e nutrientes.

5.3 METABOLISMO DE CARBOIDRATOS EM *PGCCS*

O metabolismo de carboidratos costuma ser fonte importante de energia para tumores. Como citado na seção anterior, as *PGCCs* apresentam aumento da atividade metabólica, e isso foi demonstrado em tumores cerebrais do tipo glioblastoma de seres humanos, cujas *PGCCs* podem atingir cerca do dobro do volume em comparação com células tumorais euploides, proporcionalmente ao tamanho de seus núcleos (DONOVAN *et al.*, 2014).

Em *PGCCs* desse tipo de tumor, a glicólise se mantém mais ativa, tornando as células poliploides mais sensíveis ao tratamento com inibidor da via glicolítica. Por consequência, como as *PGCCs* costumam resistir ao tratamento anti-câncer tradicional, um inibidor do metabolismo de glicose poderia ser utilizado para eliminar estas células resistentes, diminuindo a heterogeneidade tumoral e aumentando a eficácia da terapia

convencional (DONOVAN *et al.*, 2014).

Congruente com este estudo, Liu *et al.* (2013) observaram semelhante aumento do uso da via glicolítica em *PGCCs* de leucemia mieloide aguda (LMA). Em células de LMA, a inibição das Aurora quinases (enzimas que colaboram para o processo de divisão celular e encontram-se altamente expressas em diferentes tumores) é capaz de induzir a formação de *PGCCs* (pelo aprisionamento na fase que antecede à divisão celular), gerando células resistentes ao tratamento do câncer. Este estudo demonstrou que as *PGCCs* de LMA são altamente dependentes da via glicolítica para produção de energia e que a via da mTOR (alvo mecânico da rapamicina, atua na regulação da proliferação celular, autofagia e apoptose) seria majoritariamente responsável por isso (devido à redução da captação de glicose e da produção de lactato). Dessa forma, sugere-se que a inibição da mTOR ou também o uso de inibidor de glicólise (como a 2-deoxiglicose) juntamente com o uso de inibidores de Aurora quinases seja capaz de induzir apoptose e autofagia em células de leucemia e diminuir seu metabolismo. Assim, torna-se possível eliminar células poliploides para aprimorar o tratamento de LMA concomitante ao uso de inibidores das Aurora quinases.

Saini *et al.* (2021) apresentam alguns trabalhos que corroboram a maior susceptibilidade das *PGCCs* a inibidores de glicólise, mas também apontam um estudo em que a fosforilação oxidativa (OXPHOS) esteve mais expressiva (ver seção 3.5). Consequentemente, entende-se que a literatura ainda permanece controversa em relação a esse tema, podendo esta divergência estar atrelada a diferenças nas metodologias de cada estudo.

Tendo estes trabalhos em vista, a metformina (inibidora da OXPHOS) (SIROIS *et al.*, 2019), o resveratrol e a aspirina (LISSA *et al.*, 2014), por seus efeitos na ativação da proteína quinase ativada por AMP (AMPK) e consequente inibição da via da mTOR, são moléculas candidatas para eliminação de células poliploides resistentes em tumores.

5.4 METABOLISMO DE LIPÍDEOS EM *PGCCS*

Os lipídeos são macromoléculas com importância estrutural, energética e de sinalização celular, tanto em células saudáveis, quanto em células tumorais. Alguns tipos de tumores aumentam a captação e a biossíntese de ácidos graxos para adquirir “matéria-prima” para estruturação de membranas celulares e organelas e utilizá-los como fonte energética, como revisado por Henschel (2021), a fim de suprirem suas necessidades para intensa proliferação celular.

Como demonstrado na literatura até o momento, os lipídeos e, essencialmente, as gotículas lipídicas (GLs) aparentam ter papel importante para a sobrevivência de *PGCCs*. As modificações no metabolismo de esfingolipídeos (lipídeos com funções estruturais e regulatórias de processos celulares) já foram evidenciadas em *PGCCs* (SAINI *et al.*,

2021). Por exemplo, foi demonstrado que a enzima lisossomal ceramidase ácida —a qual hidrolisa a ceramida, que é pró-apoptótica— tem papel imprescindível na formação de células filhas de *PGCCs* e, por isso, encontra-se hiperexpressa nessas células. Desse modo, o tamoxifeno, capaz de inibir esta enzima, vem sendo estudado para impedir a formação destas células filhas, apesar de não interferir na formação de novas *PGCCs* (WHITE-GILBERTSON *et al.*, 2020).

Além disso, as *PGCCs*, formadas após tratamento quimioterápico, passam a possuir concentrações aumentadas de GLs em comparação às células ascendentes. As GLs são caracterizadas por serem organelas, envoltas por uma única camada de revestimento lipídico, as quais armazenam diferentes tipos de lipídeos em seu interior (KOSTECKA; PIENTA; AMEND, 2021).

Evolutivamente, as GLs foram se tornando responsáveis pela estocagem de gorduras e por compor um mecanismo protetivo contra a lipotoxicidade no citoplasma de células. Em células tumorais não-poliploides, as GLs já foram associadas com resistência à quimioterapia assim como com aumento da agressividade de tumores. Assim, foi observado que algumas drogas lipofílicas utilizadas no tratamento de câncer tiveram sua ativação e/ou distribuição afetadas no citoplasma de células tumorais em virtude da presença de GLs, diminuindo sua eficácia. Tendo isso em vista, a inibição da formação de GLs pode ser uma alternativa para atingir *PGCCs* oriundas de quimiorresistência em tumores, induzindo-as à morte celular por lipotoxicidade (KOSTECKA; PIENTA; AMEND, 2021).

5.5 A RELAÇÃO ENTRE METABOLISMO, QUIMIORRESISTÊNCIA, BIOMARCADORES E TERAPIAS

Por fim, é importante salientar que as células filhas de *PGCCs* também podem apresentar metabolismo alterado e isso também pode implicar no prognóstico dos pacientes. Sirois *et al.* (2019) caracterizaram um fenótipo morfológico complexo em um modelo de quimiorresistência à doxorrubicina (intercalante de DNA) para câncer de mama triplo negativo, em que *PGCCs* selecionadas pelo tratamento com o fármaco deram origem a células mononucleadas semelhantes a neurônios que apresentavam reprogramação metabólica.

Nesse contexto, foram observadas diferentes alterações, dentre elas: a presença de numerosas pequenas mitocôndrias e aumento do número de GLs, as quais, sustentadas por diferentes marcadores moleculares, foram acompanhadas de aumento da fosforilação oxidativa e dependência no metabolismo lipídico. Ambos os padrões encontrados podem ser compreendidos como fragilidades destas células que foram quimiorresistentes e, portanto, podem ser ferramentas importantes para o diagnóstico.

A verificação por imunohistoquímica da presença de *PGCCs* junto da expressão significativamente aumentada da proteína perilipina 4 (responsável pela mobilização de ácidos graxos nas gotículas lipídicas) tem potencial para ser usada como biomarcador

característico deste subconjunto de células tumorais quimiorresistentes de câncer de mama triplo-negativo com esta susceptibilidade metabólica, o que pode indicar novos alvos e estratégias para atingir esse tipo de célula. Ainda, o estresse induzido pela terapia em câncer de mama pode promover a formação de *PGCCs* metabolicamente ativas, as quais, por sua vez, colaboram com a sua progressão, metástase, recidiva e resistência a quimioterápicos.

Assim, a quimiorresistência pode se apresentar de diferentes maneiras. As células estromais derivadas de *PGCCs* podem ser capazes de interferir, por meio de degradação enzimática, na biodisponibilidade de fármacos que atinjam o tumor. Ademais, é frequente que *PGCCs* e suas descendentes apresentem expressão aumentada de transportadores do tipo ABC (ATP-binding cassetes), o que também pode colaborar com a quimiorresistência (SAINI *et al.*, 2021).

Levando isso em consideração, os autores sugerem o uso de *PGCCs* como biomarcadores de resposta ao tratamento do câncer de mama e de sobrevivência e deixam claro também que o estabelecimento de terapias para atingir *PGCCs* será favorecido com a identificação de biomarcadores metabólicos associados às funções das *PGCCs* nos tumores (SAINI *et al.*, 2021).

Em resumo, o entendimento do metabolismo de *PGCCs* é imprescindível para rastreamento de biomarcadores bioquímicos que possam ser utilizados para verificar a presença destas células relapsas às terapias convencionais e para descoberta de novos alvos terapêuticos para eliminá-las em tratamento concomitante. A literatura acerca deste tema ainda é muito recente, escassa e controversa e existe ainda um extenso caminho de pesquisas na área de metabolismo de *PGCCs*.

6. A VIZINHANÇA DAS PGCCS E SUAS INFLUÊNCIAS

A busca por explicações para a origem do câncer foi baseada, por décadas, em observações restritas as mudanças genéticas e fenotípicas das células cancerígenas, não levando em consideração o meio no qual estavam inseridas (COSTA, 2009). Todavia, o entendimento do câncer como microambiente tumoral, tem se mostrado mais efetivo para os estudos acerca do seu desenvolvimento e progressão, destacando-se a participação das células não-cancerígenas, como as células do sistema imune (ONUCHIC; CHAMMAS, 2010).

Assim, entende-se por microambiente tumoral a presença de células do sistema imune, células endoteliais, células fibroblásticas, fatores de crescimento, citocinas e as próprias células tumorais, as quais de súbito, diferem-se entre si, apresentando ampla heterogeneidade funcional (ONUCHIC; CHAMMAS, 2010; CARAVACA, 2020).

Ao longo de vários anos de estudos e contribuições científicas, com o objetivo de elucidar mecanismos tumorais envolvidos na evolução de neoplasias, surge uma nova forma de avaliar o desenvolvimento de células cancerosas, tomando-as como parte de uma perspectiva ecológica de ecossistemas. Um estudo demonstrou que as células cancerosas podem ser apresentadas como espécies invasoras, capazes de estabelecerem-se em um novo ambiente, por meio da modificação desse, promovendo adequação genética das espécies celulares presentes, caracterizando a construção de nicho (YANG *et al.*, 2014).

A descrição e a modelagem de tumores como ecossistemas são ferramentas importantes para uma melhor compreensão do câncer. O ecossistema cancerígeno é caracterizado pela coexistência de espécies de células cancerígenas, células normais do corpo e o microambiente tumoral no qual residem, sendo o último capaz de exercer influência sobre o ecossistema (AMEND *et al.*, 2019).

Normalmente, a estrutura comunitária e a integridade do ecossistema dependem de espécies-chave que são únicas e pouco abundantes. A perda dessas espécies culmina em efeitos negativos em cascata, levando a danos a outras espécies presentes, sendo possível atingir o colapso na estrutura do ecossistema (AMEND *et al.*, 2019).

Estudos recentes associaram a presença de *PGCCs* como a principal atuadora da progressão rápida e letal do câncer, a qual possibilita o início da cascata metastática, sobrevivência a terapia anticancerígena e a produção de células cancerígenas resistentes, apesar disto, correspondem apenas a uma proporção de 5 a 20% da região tumoral (AMEND *et al.*, 2019). Isso deve-se a capacidade das *PGCCs* de modular a composição celular do microambiente tumoral ao recrutar determinados tipos celulares cancerígenos e de liberar determinadas citocinas, como o fator de crescimento endotelial vascular e o fator inibitório da migração de macrófagos (SAINI *et al.*, 2021).

Neste capítulo, iremos apresentar os efeitos da presença de populações de *PGCCs* sobre o microambiente tumoral, abordando as principais modificações causadas por essas.

Além disso, espera-se relatar os impactos dessas modificações sobre o desenvolvimento do tumor.

6.1 CARACTERIZAÇÃO DO MICROAMBIENTE TUMORAL

O microambiente tumoral constitui uma porção intrínseca do tumor que sofre variações entre os tipos de câncer, sendo assim, a observação de alterações em seus perfis moleculares fornece embasamento para o direcionamento terapêutico. Para isso, faz-se necessária a realização de uma análise molecular para cada caso (MBEUNKUI; JOHANN, 2009).

A progressão do tumor é favorecida quando esse promove a liberação de fatores de crescimento e citocinas, a fim de que variedades de células não cancerosas sejam recrutadas. Dessa forma, as células recrutadas entram em contato com as células cancerígenas, seja por contato celular direto ou sinalização parácrina, atuando no crescimento tumoral (DAWSON *et al.*, 2021). Portanto, o microambiente tecidual (figura 14) é modulado pelo tumor, que comanda alterações moleculares e celulares nos tecidos adjacentes. De forma geral, esse será formado por células do estroma tumoral, células tumorais, células inflamatórias, vasos sanguíneos, além de células teciduais que estarão associadas (WHITESIDE, 2008).

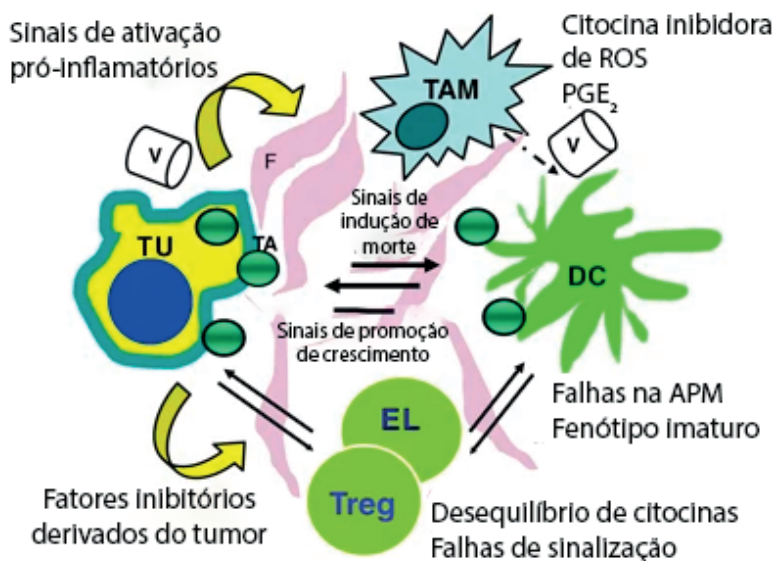


Figura 14: Diagrama representativo do microambiente tumoral. No microambiente tumoral há a interação entre os fibroblastos (F) contidos no estroma tumoral e vasos sanguíneos (V), os quais são indicados pelas setas. O tumor (TU) é capaz de promover sinais indutores de disfunção e morte das células do sistema imune, favorecendo o seu crescimento. TAM – Macrófagos associados ao tumor; DC – Células dendríticas; EL – Linfócitos efetores; Treg – Células T regulatórias; TA – Antígenos derivados do tumor; ROS – Espécies reativas de oxigênio; PGE₂ – Prostaglandina E₂; APM – Maquinaria de processamento de antígenos. Fonte: Adaptado de Whiteside, 2008.

Vale salientar que, as mudanças no microambiente tumoral não afetam apenas a sua capacidade de desenvolvimento e progressão, como também contribuem para a promoção de resistência a terapias anticâncer, comprometendo assim a eficácia dessas (POLYAK; HAVIV; CAMPBELL, 2009).

6.2 MICROAMBIENTE TUMORAL SOB A PERSPECTIVA ECOLÓGICA DE ECOSISTEMAS

Apesar de ser capaz de criar um nicho favorável à sua sobrevivência, partindo apenas da perspectiva ecológica, o câncer instaura um paradoxo. Dado que, ao criar condições favoráveis para si, não é capaz de atingir um estado estacionário que permita sua sobrevivência pois à medida que progride, conduz à morte do hospedeiro e, conseqüentemente, de si mesmo. No entanto, em termos de geração e escala de tempo, o câncer continua sendo um exemplo de espécie invasora bem-sucedida, já que é capaz de perpetuar-se ao longo de gerações e de construir um ambiente que favoreça seu desenvolvimento e progressão, enquanto a biosfera hospedeira existir (YANG *et al.*, 2014).

O estroma é uma base poderosa para o favorecimento de grande parte dos eventos evolutivos para o tumor. Portanto, submeter o microambiente tumoral a hipóxia, acidez, elevada pressão intersticial, inflamação crônica, alta glicólise e elevadas concentrações de espécies reativas de oxigênio (ROS), contribui para o estabelecimento de um estroma anormal, que promoverá a obtenção das capacidades de crescimento, sobrevivência tumoral, resistência e metástase. Para que um estroma seja considerado normal ou saudável, esse deverá atingir um equilíbrio no suprimento de O₂ e nutrientes, bem como, na distribuição de células em tecidos ou órgãos, a saber, fibroblastos e células do sistema imune (MORTEZAEI, 2021).

Dessa forma, as células cancerígenas são capazes de mudar substancialmente o ecossistema no qual se estabeleceram (figura 15), assim como uma espécie invasora. Ao construir e modificar o ambiente ao seu redor, as células cancerígenas descaracterizam o padrão de crescimento das células adjacentes, promovendo instabilidade genética, o que leva ao favorecimento da heterogeneidade e a sobrevivência das células tumorais. Devido a essas características, essas funcionam como engenheiros ecossistêmicos, uma vez que não apenas alteram fisicamente o ambiente no qual estão inseridas, como também a si mesmas (YANG *et al.*, 2014).

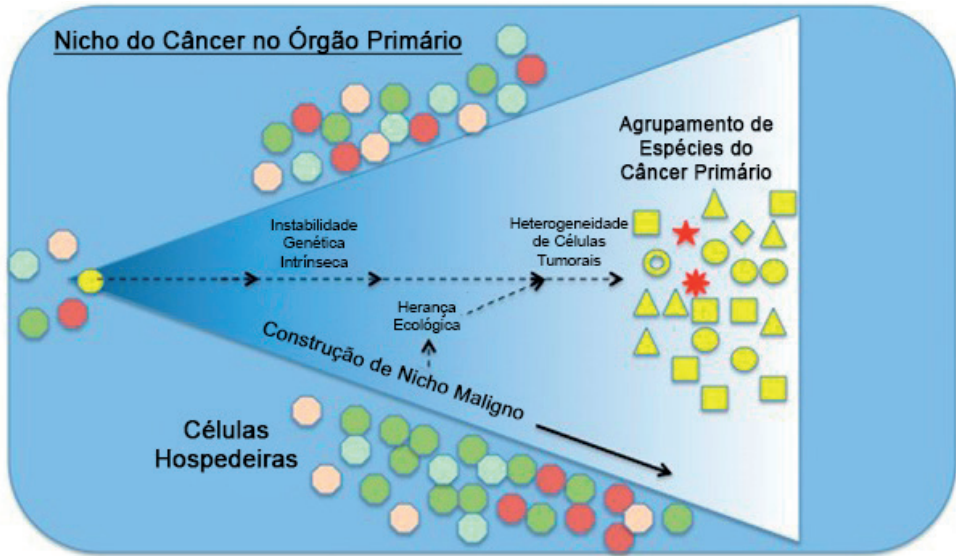


Figura 15: Células cancerígenas como engenheiros ecossistêmicos. Os engenheiros ecossistêmicos são capazes de alterar o ambiente no qual estão inseridos, promovendo a construção de um nicho favorável à sua sobrevivência. Dessa forma, as células adjacentes têm seu padrão de crescimento alterado drasticamente, resultando em instabilidade genética, que ao ser somada a herança ecológica tumoral favorece a sobrevivência e diversificação das células tumorais, levando a heterogeneidade. Fonte: Adaptado de Yang *et al.*, 2014.

A instabilidade genética intrínseca é frequentemente apontada como a causadora da heterogeneidade tumoral. No entanto, ao se adotar a perspectiva ecológica, sugere-se que o aumento da heterogeneidade também seja influenciado pela construção de nicho, por meio da herança ecológica. Entende-se a herança ecológica como herança de um nicho alterado, para a próxima geração, capaz de favorecer a seleção de fatores genéticos que aumentem as chances de sobrevivência da espécie (YANG *et al.*, 2014).

6.3 AS PGCCS PROMOVEM MODIFICAÇÕES NO MICROAMBIENTE TUMORAL

6.3.1 Senescência

Apesar de envolverem a parada do ciclo celular, o uso dos termos quiescência e senescência não é intercambiável. A quiescência é a parada do ciclo celular causada pela retirada de fatores de crescimento, portanto as células apresentam baixo metabolismo, baixa síntese proteica e não há crescimento celular, sendo esse estado reversível (BLAGOSKLONNY, 2011). Diferentemente da primeira, a senescência é entendida como um estado irreversível no qual as células não sofrem divisão celular, apesar de permanecerem viáveis (BHARADWAJ; MANDAL, 2020). Ademais, é caracterizada pela perda do potencial proliferativo (BLAGOSKLONNY, 2011) e pelo fenótipo secretor associado a senescência,

conhecido por fenótipo secretor associado a senescência (*SASP*) (BHARADWAJ; MANDAL, 2020).

No entanto, estudos demonstram que a senescência pode ser reversível (DUDKOWSKA *et al.*, 2021; BEAUSÉJOUR *et al.*, 2003). Um desses estudos evidenciou o papel crítico da proteína p16 na manutenção da senescência, uma vez que a sua expressão permitiu que essa fosse mantida ainda que a via p53 fosse desativada, no entanto, se p16 não fosse expressa, o estado de senescência era facilmente revertido pela inativação de p53 (BEAUSÉJOUR *et al.*, 2003).

Nesse contexto, as *PGCCs* são exemplos importantes de tipos celulares capazes de evadir a senescência. De acordo Dudkowska *et al.* (2021), a ocorrência ou não da autofagia, seria capaz de modular a poliploidização e a entrada em senescência. De forma que, as *PGCCs* senescentes com ativação da autofagia, eram capazes de sair do estado de senescência e induzir despoliploidização, originando células viáveis, que poderiam ser submetidas a novos ciclos de ativação e inativação da senescência e/ou autofagia.

Durante a senescência, as *PGCCs* são capazes de modular o microambiente tumoral, pois atuam modificando as habilidades das células adjacentes, pela secreção de *SASP* e de mensageiros químicos que atuam na ativação de vias de resistência (BHARADWAJ; MANDAL, 2020). Além disso, a cada escape da senescência e produção de novas células, geram-se células com características diferentes das parentais, no que diz respeito a agressividade, secreção de *SASP*, bem como a tolerância a drogas (DUDKOWSKA *et al.*, 2021).

6.3.2 Quimiorresistência

O entendimento dos mecanismos moleculares que conduzem à quimiorresistência assume um importante papel no tratamento do câncer, uma vez que a quimiorresistência constitui a principal entrave à terapia anticâncer, sendo capaz de induzir a recidiva e o surgimento de metástases. Outrossim, as proteínas envolvidas na quimiorresistência foram relacionadas à proliferação, apoptose, transição epitélio-mesenquimal, autofagia e formação de exossomas (ZHENG, 2017).

Nessa temática, a importância das *PGCCs* tem sido amplamente destacada, pois essas apresentam resistência às terapias anticâncer, sendo capazes de aumentarem expressivamente em proporção, quando são expostas ao estresse genotóxico (MIRZAYANS; ANDRAIS; MURRAY, 2018). Segundo Tan *et al.* (2021), após a exposição de linhagens celulares de angiossarcoma humano às drogas citotóxicas paclitaxel e doxorubicina, a maioria das células sobreviventes que restaram eram *PGCCs*, as quais permaneceram viáveis mesmo após a exposição citotóxica.

Em outro estudo, foi relatada a formação de células quimiorresistentes a partir de *PGCCs*, em câncer de mama triplo negativo exposto a altas doses de doxorubicina

ou paclitaxel. A exposição aos agentes quimioterápicos permitiu que as *PGCCs* dessem origem a células mononucleadas dotadas de reprogramação mesenquimal-neuronal, apresentando uma morfologia particular, como presença de gotas lipídicas, projeções celulares e pequenas mitocôndrias (SIROIS *et al.*, 2019). Além disso, Niu *et al.* (2021) apresentaram uma correlação entre as *PGCCs*, quimiorresistência e a interleucina 6 (IL-6). Os autores concluíram que a IL-6 desempenha papel preponderante na comunicação de *PGCCs* com fatores de reprogramação tumoral, sendo utilizada por *PGCCs* para a reprogramação de células estromais, levando a modificações no microambiente tumoral, permitindo a quimiorresistência.

6.3.3 Transição epitélio-mesenquimal

Uma série de habilidades celulares e funcionalidades são requeridas pelas células tumorais para que essas desenvolvam a capacidade de escape do tumor primário. Dentre as habilidades necessárias, destacam-se a formação de metástases e o intravasamento em vasos sanguíneos ou linfáticos (SHABO *et al.*, 2020). A transição epitélio-mesenquimal (EMT) permite uma remodelação de células, dando-as a capacidade de movimento (KALLURI; NEILSON, 2003), que quando associada a angiogênese, envolverá o intravasamento em vasos sanguíneos e o extravasamento em outros locais (KALLURI; WEINBERG, 2010). Logo, a invasão metastática (Figura 16) é facilitada pela EMT.

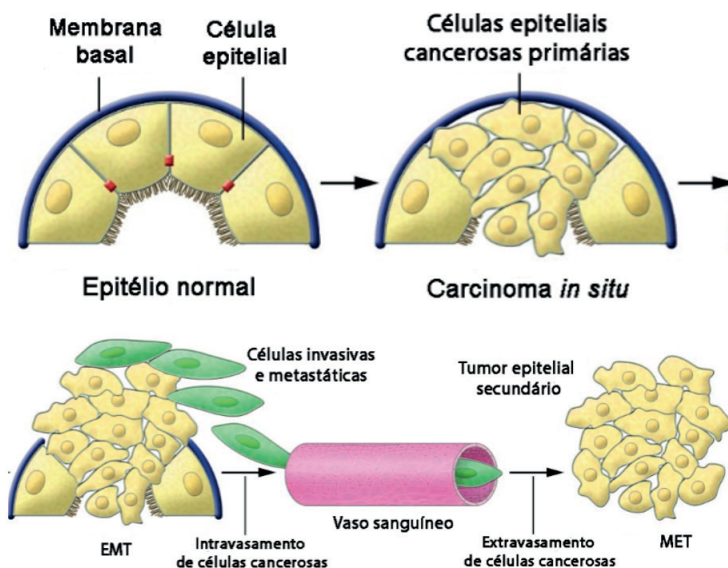


Figura 16: A transição epitélio-mesenquimal e a progressão do tumor. A EMT contribui para a progressão do câncer, pois é fundamental para que as células cancerosas escapem do tumor primário e invadam outros locais. As células epiteliais se desprendem da membrana basal, adquirindo a possibilidade de movimento, que associado a uma ativação angiogênica, será capaz de intravasar vasos sanguíneos e extravasar em locais susceptíveis a uma nova colonização tumoral. EMT – Transição epitélio-mesenquimal, MET – Transição mesenquimal-epitelial, que consiste na conversão de células mesenquimais em epiteliais. Fonte: Adaptado de Kalluri e Weinberg, 2010.

De forma geral, a EMT consiste no desprendimento de células epiteliais da membrana basal, devido a uma perda de polaridade, que conduz a alterações nas interações entre células e matriz extracelular, resultando em modificações na dinâmica de sinalização. A EMT finaliza quando há a degradação da membrana basal, seguida da transição de um fenótipo celular epitelial para um fenótipo mesenquimal (KALLURI; WEINBERG, 2010).

Nesse cenário, destaca-se a relevância das *PGCCs* para a promoção das capacidades de EMT. Segundo Fei *et al.* (2015), as *PGCCs* que foram induzidas por CoCl₂ originaram células filhas dotadas de fenótipos mesenquimais, cujas habilidades migratórias e invasivas eram mais intensificadas do que as demais células tumorais, tais capacidades foram atribuídas à EMT. Em outro estudo, *PGCCs* induzidas por docetaxel, exibiram expressão em níveis mais elevados de ZEB1, que consiste em um biomarcador mesenquimal, o qual permite avaliar a invasão tumoral e o potencial metastático (LIN *et al.*, 2019).

Os autores Zhang *et al.* (2013), após realizarem uma análise proteômica de *PGCCs* baseada na tecnologia iTRAQ, concluíram que quando submetidas a hipóxia, tanto as *PGCC* quanto suas células filhas têm modulação positiva da expressão de HIF-1 α e de STC1 que são correlacionadas à expressão de uma série de fatores de transcrição indutores da EMT, dentre os quais destaca-se o *Twist-2* e *Snail*. Dessa forma salienta-se que as modificações promovidas no microambiente tumoral são capazes de impactar o comportamento das células epiteliais, portanto, são capazes de influenciar na progressão tumoral (CUNHA *et al.*, 2003).

6.3.4 As modificações promovidas são diferentes para cada tipo de tumor

Como já fora destacado, o microambiente tumoral varia conforme as características do tumor (MBEUNKUI; JOHANN, 2009). De forma semelhante, as *PGCCs* podem acumular modificações em seu microambiente que variam a depender das particularidades do tumor. Evidencia-se que, quanto ao câncer de próstata, há carência de mais estudos que relatem as modificações histopatológicas oriundas do surgimento de *PGCCs* no microambiente tumoral (MANNAN, *et al.*, 2020). No entanto, sabe-se até o momento que a presença de *PGCCs* no câncer de próstata está associada a um prognóstico ruim (AMEND, *et al.*, 2019; ALHARBI, *et al.*, 2018).

No quadro abaixo (Quadro 1), apresenta-se um breve resumo das principais alterações microambientais causadas por *PGCCs*, a depender da localização primária do tumor.

Quadro 1: Relação das modificações causadas pelas *PGCCs* no microambiente tumoral de acordo com a localização primária do tumor.

Classificação do tumor (Localização primária)	Autores/Ano	Modificações no Microambiente Tumoral
Mama	FEI <i>et al.</i> , 2015	- A presença das <i>PGCCs</i> e suas células-filhas foram associadas às capacidades tumorais de invasão e desenvolvimento de metástases, envolvidas na transição epitélio-mesenquimal.
	FEI <i>et al.</i> , 2019	- As <i>PGCCs</i> obtidas pela indução por CoCl ₂ apresentavam em seu citoplasma a expressão de ciclina B1 que, quando superexpressa, é associada a metástase linfonodal e ao grau tumoral.
	SIROIS <i>et al.</i> , 2019	- As <i>PGCCs</i> obtidas pela exposição a altas doses de doxorubicina ou paclitaxel, no câncer de mama triplo negativo, foram capazes de gerar células mononucleadas com propriedades de reprogramação mesenquimal-neuronal, as quais possuíam gotas lipídicas, projeções celulares e pequenas mitocôndrias.
Colorretal	ZHANG <i>et al.</i> , 2017	- Foi observado que tanto células-filhas quanto células eritroides que foram geradas por <i>PGCCs</i> desenvolveram a capacidade de mimetismo vasculogênico, capaz de promover o suprimento sanguíneo tumoral sob ausência de células endoteliais, fornecendo oxigênio e nutrientes para as células tumorais.
	LOPEZ-SANCHEZ <i>et al.</i> , 2014	- As <i>PGCCs</i> induzidas pela exposição ao CoCl ₂ obtiveram um tamanho aumentado de cerca de 3 a 10%, quando comparado às células normais. - As duas linhagens utilizadas obtiveram características morfológicas distintas, uma delas apresentou ramificações do citoplasma, semelhantes a tipos celulares neurais, já a outra apresentou formato celular arredondado, sem ramificações.
Ovário	ZHANG <i>et al.</i> , 2014	- As <i>PGCCs</i> foram capazes de promover resistência ao CoCl ₂ e a cisplatina. - Foi observado um fenótipo mesenquimal nas <i>PGCCs</i> , o qual permitia que essas fossem induzidas a diferenciação em outros tipos de células estromais.
	NIU; MERCADO-URIBE; LIU, 2017.	- As <i>PGCCs</i> obtidas pela exposição ao paclitaxel geraram células filhas com capacidade de resistência não só ao paclitaxel, como também a outras drogas quimioterápicas. - Verificou-se que as <i>PGCCs</i> atuaram como células-tronco similares a blastômeros, o que favorecia a evolução tumoral. - Foi observado que as células filhas geradas possuíam aumento de expressão de marcadores epiteliais e mesenquimais.

7. SENESCÊNCIA

7.1 SENESCÊNCIA CELULAR TUMORAL

A senescência celular foi definida inicialmente como a capacidade de algumas células de se manterem metabolicamente ativas ao atingirem um estado irreversível de parada do ciclo celular (CAMPISI, 2012). Acredita-se que a regulação da senescência ocorre mediante vias de sinalização p16^{INK4a}/Rb e p19^{ARF}/p53 envolvidas na parada do crescimento e mTOR, relacionado com a promoção do crescimento (ERENPREISA *et al.*, 2013).

Diferentes estressores ativam vias de sinalização que convergem ao estado senescente (STORER *et al.*, 2013), incluindo danos ao DNA, ativação de genes supressores de tumor, mau funcionamento dos telômeros (senescência replicativa), ativação de oncogenes (senescência induzida por oncogenes, *OIS*) e exposição a fontes de radiação (ionizantes ou não ionizantes) ou drogas quimioterápicas (senescência induzida por terapia, *TIS*), como destaca a figura 17 (GORGOLIS *et al.*, 2019).

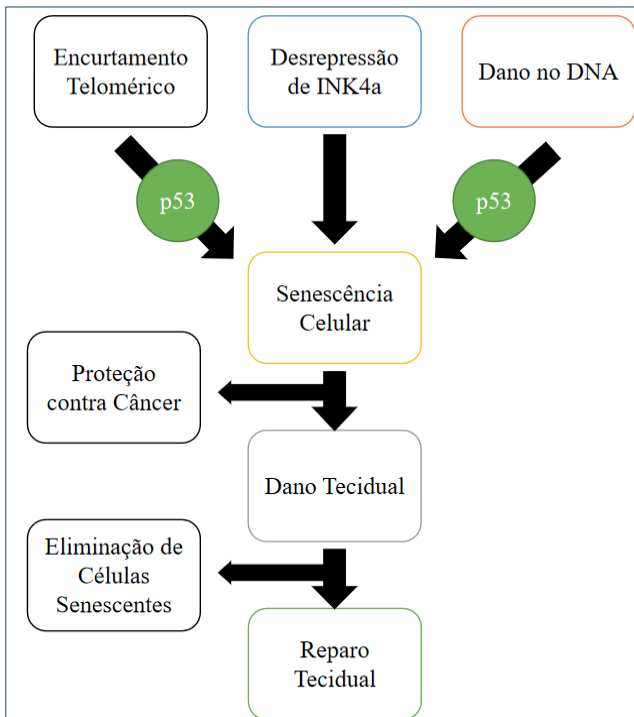


Figura 17: Senescência celular. O principal papel da senescência atua sobre o fornecimento de proteção contra o câncer por causa do “dano” que as células senescentes causam aos tecidos acaba sendo possível ser reparado pelos processos normais de reparo. Para tanto, há um compilado de sinalizações que direcionam à senescência celular, tais como: a sinalização de dano ao DNA (como no caso de p53), desrepressão de INK4a e dano ao DNA. Mas ao mesmo tempo, no momento em que a taxa de geração de células senescentes ultrapassa a capacidade de renovação, sendo impossibilitada a eliminação de células senescentes, o que resulta é um envelhecimento prematuro. Fonte: Adaptado de Collado *et al.* (2007).

No contexto oncogênico, a senescência celular geralmente desempenha papéis antagonísticos (SOYOUNG; SCHMITT, 2019). Inicialmente a senescência atua contra a progressão tumoral através do bloqueio da proliferação celular (LIU *et al.*, 2018). Em contrapartida, pode secretar fatores pró-tumorigênicos (TONNESSEN-MURRAY *et al.*, 2019). Assim, apesar da senescência celular ser controlada por genes supressores de tumor (KARTOLICA *et al.*, 2001), esse mecanismo parece se comportar como uma barreira imperfeita contra a proliferação do câncer (ZAMPETIDIS *et al.*, 2022).

A senescência celular pode ocorrer em resposta a radioterapia/quimioterapia (MOSIENIAK *et al.*, 2015). Inclusive, evidências sugerem o papel da senescência tumoral no repovoamento do tumor em pacientes tratados com drogas quimioterápicas (MOSIENIAK *et al.*, 2015).

Paradoxalmente, células senescentes conseguem ser fagocitadas por macrófagos e eliminadas pelas células TCD4+ e, caso a resposta imune seja prejudicada, o câncer se desenvolve. O fato de haver a necessidade de eliminação dessas células senescentes, além da possibilidade de escape da senescência por células cancerosas, aumentou o número de investigações sobre a importância desse mecanismo (ERENPREISA; CRAGG, 2013).

Assim, Saleh e colaboradores (2019) discutiram a respeito do conceito “irreversível” associado ao fenótipo de senescência tumoral. Conforme os autores, após um estado prolongado de senescência, essas células podem ressurgir anos após o tratamento da doença primária. Diversas hipóteses têm sido descritas para entender o mecanismo por trás do escape de senescência e retomada da proliferação, incluindo a poliploidia (MOSIENIAK *et al.*, 2015).

Células tumorais senescentes possuem biomarcadores específicos (TAKASUGI *et al.*, 2022), dentre os quais, o aumento da expressão da β -galactosidase associada à senescência (*SA- β -Gal*), aumento do nível de inibidores de quinase dependente de ciclina (CDK) e o desenvolvimento do complexo *SASP*, explicitado anteriormente (SOYOUNG; CLEMENS 2019).

Surpreendentemente, o *SASP* participa de importantes vias supressoras de tumor, entretanto, pode apresentar propriedades pró-tumorigênicas (BARTKOVA *et al.*, 2006). Os fatores *SASP* individualmente não foram associados a indução da senescência celular, no entanto, podem aumentar a agressividade das células cancerosas (TAKASUGI *et al.*, 2022)

No que tange ao aspecto funcional, o *SASP* apresenta uma variedade de citocinas e quimiocinas com propriedades pró-inflamatórias envolvidas na comunicação das células senescentes com as células vizinhas (SOYOUNG; CLEMENS 2019). Dessa forma, os eventos fisiológicos e patológicos que possuem participação da senescência acontecem não apenas devido a suspensão da proliferação, mas também em função das interações célula-célula e pela secreção de fatores que afetam as células circundantes (SOYOUNG; CLEMENS 2019).

Ademais, células cancerígenas senescentes expressam fenótipos que diferem das células senescentes normais, tais como micronucleação, multinucleação e brotamentos nucleares. Características que podem estar associadas à catástrofe mitótica e a poliploidização (SIKORA *et al.*, 2016).

Segundo Bartkova e colaboradores (2006), por meio de uma revisão abordando o que se sabe sobre a regulação das vias de senescência e suas implicações no envelhecimento, compreendeu-se que o *SASP* é regulado positivamente pelo fator nuclear kappa B (*NF-κB*) que controla a expressão gênica de citocinas inflamatórias (BARTKOVA *et al.*, 2006). Ademais, a ativação da cascata de sinalização *NF-κB* induz a transcrição de citocinas inflamatórias como IL-6 (interleucina 6) e IL-8 (interleucina 8) (BARTKOVA *et al.*, 2006). A IL-6 demonstrou estar associada a senescência induzida por oncogenes em melanócitos humanos (KUILMAN *et al.*, 2008).

De forma controversa, já foi demonstrado que a senescência celular induzida por fármacos inicialmente atua como um mecanismo antitumoral que interrompe a proliferação e diminui a instabilidade genômica (WANG *et al.*, 2022). É por meio do *SASP* que as células tumorais cancerígenas podem interagir com as células vizinhas e ampliar sua resposta imune, fato que contribui para a supressão do tumor (WANG *et al.*, 2022).

Para além, também se acredita que os fatores pró-inflamatórios provenientes do *SASP* sejam responsáveis pela criação de um microambiente tecidual favorável para a proliferação e sobrevivência de células cancerígenas, como destaca a figura 18 (WANG *et al.*, 2022). E com isso, as células senescentes se destacam como importantes moduladores do microambiente tumoral. Outrossim, o *SASP* atua como um supressor tumoral em tecidos normais por meio de senescência parácrina, entretanto, os mesmos fatores *SASP* podem potencializar o crescimento tumoral (Takasugi *et al.* 2022). Destarte, Jochems e colaboradores (2021) revisados por Wang e colaboradores (2022) propuseram que o contexto, tipo de célula e o estágio do câncer aparenta ter alta influência no que diz respeito a ação do *SASP* no tumor.

Em paralelo, ao considerar o impacto da senescência quanto uma ponte de comunicação entre células, Acosta e colaboradores (2013) forneceram evidências consistentes sobre as vias responsáveis pela regulação da senescência, sugerindo um mecanismo parácrino de transmissão. As células senescentes demonstraram a capacidade de espalhar o fenótipo senescente para células vizinhas saudáveis mediante secreção de citocinas pró-inflamatórias como IL-1 β e o fator de crescimento transformador- β (TGF β) (ACOSTA *et al.*, 2013). Conforme os autores, a inibição da caspase-1, fundamental na ativação da via IL-1 β , ou do receptor de IL-1 além de reduzir a expressão do *SASP*, inibiu parcialmente a senescência parácrina (ACOSTA *et al.*, 2013).

Diante disso, observa-se que os fatores *SASP* podem intensificar o crescimento tumoral e promover a iniciação do câncer mediante estímulos leucocitários que causam danos ao DNA, como evidencia a figura 18 (BARTKOVA *et al.*, 2006). Gosselin e

colaboradores (2009) demonstraram que células tumorigênicas emergiram de células senescentes de forma espontânea e ainda associaram o acúmulo de Espécies Reativas de Oxigênio (EROs) como responsável por trás desse processo.

Além do *SASP*, a ativação da via de resposta a danos no DNA (*DNA Damage Response*, DDR) também está envolvido no aparecimento de senescência em células cancerosas (SIKORA *et al.*, 2016). A DDR é um mecanismo que une o acúmulo de danos ao DNA, senescência e envelhecimento (SUN *et al.*, 2018). A sua ativação, inclusive, está associada a aquisição de *SASP*, que por sua vez, desencadeia a ativação dessas vias em células vizinhas, como demonstra a figura 18 (CAMPISI, 2012).

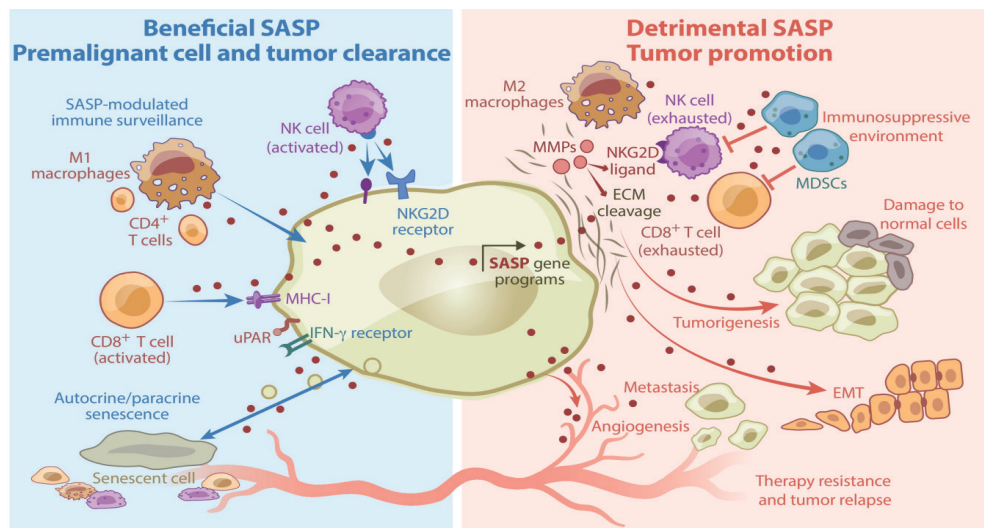


Figura 18: *SASP* está relacionado tanto com efeitos benéficos quanto deletérios acerca da senescência no câncer. *SASP* é a base do programa de senescência, estando em uma balança entre efeitos benéficos e prejudiciais da senescência. Em tumores, o *SASP* pode estimular uma resposta imune contra o tumor, levando à rejeição total do tumor ou aumento da sensibilização ao bloqueio do ponto de controle imunológico. Mas também, pode facilitar o crescimento, invasão e metástase do tumor por múltiplos processos, contribuindo para a resistência terapêutica e demais efeitos colaterais do tratamento. Abreviaturas: ECM, matriz extracelular; EMT, transição epitelial-mesenquimal; MMPs, metaloproteinases de matriz; *SASP*, fenótipo secretor associado à senescência. Fonte: Romesser e Lowe (2023).

Com base nisso, Sun e colaboradores (2018) demonstraram que a ativação do DDR e da via p53/p21 foi responsável pelo aparecimento da senescência em linhagens de células de melanoma (A375). Consideravelmente, a restauração de p53 resultou na regressão do tumor por meio de uma resposta imune inata que favoreceu a eliminação das células senescentes (COLLADO *et al.*, 2007).

Grande parte das células cancerosas apresentam deficiência na via supressora de tumor p53/pRB/p16INK4a (RAJARAMAN *et al.*, 2006). Essa deficiência resulta na perda das funções de *checkpoint* G1 e G2 do ciclo celular. Após a fuga da apoptose na fase G1 e S, as células cancerosas que possuem mutações no gene p53 entram na interfase (fase G2/M),

na qual, fatores de sobrevivência ou morte celular podem ser ativadas (RAJARAMAN *et al.*, 2006).

A chegada de células com DNA danificado ao G2 é marcada por mutações pontuais e quebras de fita dupla. Dessa forma, células que conseguem escapar da morte celular apresentam erros cromossômicos e ativam o mecanismo de senescência mediante DDR (RAJARAMAN *et al.*, 2006).

Ainda existem muitas lacunas sobre a compreensão do papel da senescência no desenvolvimento do câncer. Mesmo que seja um consenso que a entrada das células na senescência é importante para evitar a proliferação de células com anomalias (TOVAR *et al.*, 2010). A descoberta de fatores pró-tumorigênicos e rotas envolvidas na proteção dessas células contra agentes quimioterápicos abre espaço para novos tratamentos contra o câncer. Focados, principalmente, na inibição de fatores *SASP*.

7.2 FALHAS MITÓTICAS, SENESCÊNCIA E POLIPLOIDIA

A catástrofe mitótica configura uma forma aberrante de mitose que pode induzir a senescência celular. Anomalias cromossômicas que ocorrem durante a fase M do ciclo celular aprisionam as células na mitose resultando em uma falha na divisão. Portanto, o *checkpoint* mitótico é considerado a defesa primária contra aneuploidia e possível poliploidia, além de garantir que a segregação cromossômica ocorra perfeitamente (RAJARAMAN *et al.*, 2006).

As células anormais podem se submeter a diferentes destinos (VITALLE *et al.*, 2011). A cascata de sinalização que impulsiona a catástrofe mitótica é pouco conhecida, entretanto, tem por definição como um mecanismo oncosupressor que antecede a senescência (VITALLE *et al.*, 2011). No entanto, a catástrofe mitótica pode ocorrer simultaneamente com a senescência celular (SIKORA *et al.*, 2016).

Segundo Riffell e colaboradores (2009), relações entre parada do ciclo mitótico e a sobrevivência de células tumorais foram observadas em linhagens celulares (MCF, MDA-MB-231 e T98G). Os autores observaram que as células tratadas com paclitaxel sofreram deslizamento mitótico (“saltar” os limites impeditivos da mitose e retomar o ciclo celular) e mostraram sinais de senescência após o tratamento com a droga.

As células expostas a agentes antimitóticos podem sair da parada mitótica e entrar na interfase sem segregação cromossômica. Além disso, após retorno da atividade mitótica, essas células podem formar núcleos interfásicos com múltiplos micronúcleos (RIFELL *et al.*, 2009). Apesar da crescente evidência do desenvolvimento da poliploidia como importante processo para a tumorigênese, não está totalmente claro como essas células conseguem se proliferar em níveis elevados de ploidia.

Ao mesmo tempo, Sikora e colaboradores (2016) destacam que a catástrofe mitótica também atua como um mecanismo protetor contra instabilidade genômica. Dessa forma,

a falha mitótica por meio de uma cascata oncossupressora atua por meio de medidas antiproliferativas conduzindo a célula para a apoptose ou senescência (VITALLE *et al.*, 2011).

Apesar do papel antiproliferativo da catástrofe mitótica, a supressão dessa via também demonstrou estar relacionada com a instabilidade genômica nos achados de Vitalle e colaboradores (2011). Teoricamente, essa supressão resultou na progressão de mitoses defeituosas. As mitoses aberrantes geradas devido ao aborto da catástrofe mitótica puderam levar à geração de progênes poliploides, como evidencia a figura 19 (CHEN *et al.*, 2019).

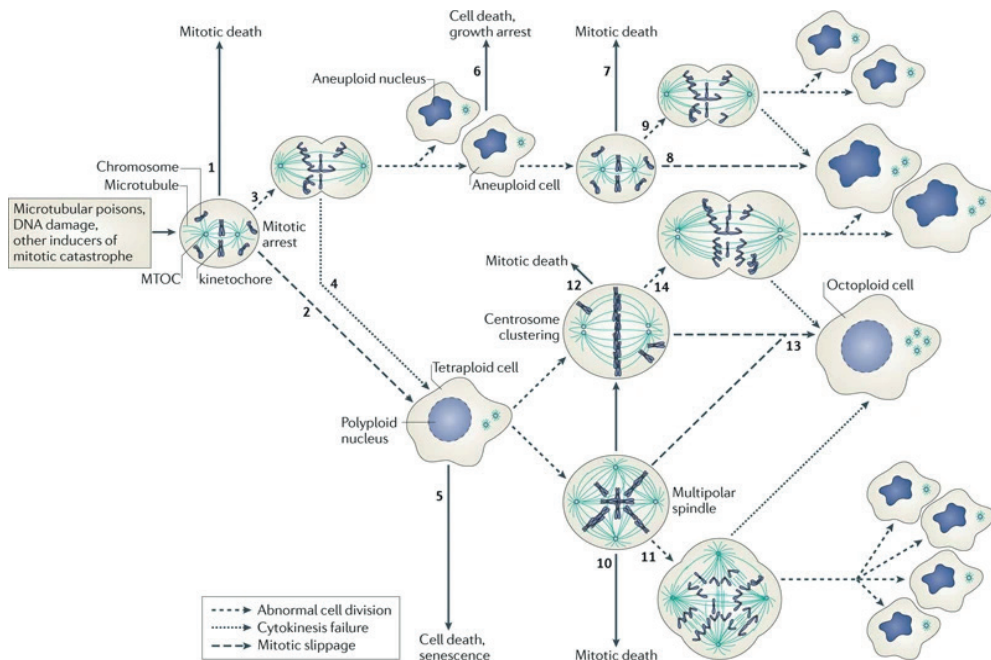


Figura 19: Catástrofe mitótica como resposta a danos no DNA ou perturbações da maquinaria mitótica. Após danos, as células ficam paradas na mitose e podem ser direcionadas para “morte mitótica” (etapa 1). Porém, excepcionalmente, algumas células podem escapar da parada mitótica, passando por deslizamento mitótico (etapa 2) ou por uma rodada de mitose aberrante (etapa 3). No geral, esse processo pode não ter conclusão e citocinese errônea (etapa 4). Após intercorrências (etapa 2 e 3), podem ser geradas células tetraploides, sendo que a maioria morre ou se tornam senescente (etapa 5). Quando a divisão aberrante se torna capaz de produzir células filhas, células aneuploides potencialmente tumorigênicas podem se formar, sendo a maioria inviável por causa de grandes rearranjos cromossômicos resultando em morte celular ou interrupção do crescimento (etapa 6). E raramente, alguns aneuploides proliferam, mas são suscetíveis ao programa de morte mitótica da catástrofe mitótica durante fase M (etapa 7), deslizamento mitótico (etapa 8) ou outra rodada de mitose aberrante (etapa 9). Alguns casos, células tetraploides acabam sendo vulneráveis a morte mitótica da catástrofe mitótica (etapa 10) ou divisões multipolares (etapa 11). Ao mesmo tempo, os tetraploides podem sofrer agrupamento de centrosomo e sucumbir à morte mitótica iniciada por catástrofe mitótica (etapa 12), sofrer deslizamento mitótico (etapa 13) ou divisões aberrantes (etapa 14), levando à geração de aneuploides tumorigênicas em potencial. MTOC, centro organizador de microtúbulos. Fonte: Vitale *et al.* (2011).

De acordo com Bharadwaj e colaboradores (2020), as células cancerosas senescentes apresentam características poliploides e possuem a capacidade de originar células filhas aneuplóides e sofrerem mitose. Assim, acredita-se que a catástrofe mitótica esteja envolvida nesse processo, visto o aparecimento de células grandes com vários micronúcleos após dano ao DNA. Além disso, o tratamento com docetaxel demonstrou promover a formação de células gigantes através do deslizamento mitótico e ausência de citocinese.

Quando compatível com a vida, as progênies poliploides podem escapar da apoptose e entrar em uma segunda fase de mitose anormal (VITALLE *et al.*, 2011). Ademais, as células poliploides são mais propensas a instabilidade genômica, dessa forma, a catástrofe mitótica pode favorecer a cascata envolvida no processo de poliploidização/despoliploidização, como destaca a figura 20 (SIKORA; MOSIENIAK, 2016). Curiosamente, células senescentes com mutações que favoreçam sua sobrevivência frente à morte celular por catástrofe mitótica podem induzir a formação de células poliploides (ERENPREISA *et al.*, 2005).

Anteriormente, acreditava-se que a catástrofe mitótica era responsável pelo aparecimento das *PGCCs* que perdiam a sua capacidade de proliferação (SALMINA *et al.*, 2020). O fato de que as células senescentes são caracterizadas pela interrupção da proliferação e do ciclo celular torna viável a sua discussão associada às *PGCCs* (MIRZAYANS; MURRAY, 2020). Ademais, trabalhos recentes como o de Chen e colaboradores (2019) demonstraram que a falha mitótica induzida por paclitaxel foi responsável pela ativação de vias associadas a senescência seguida pela formação de *PGCCs* senescentes reorganizadas genomicamente. Esse processo favoreceu o aparecimento de novas células cancerígenas resistentes a droga, como demonstra a figura 20.

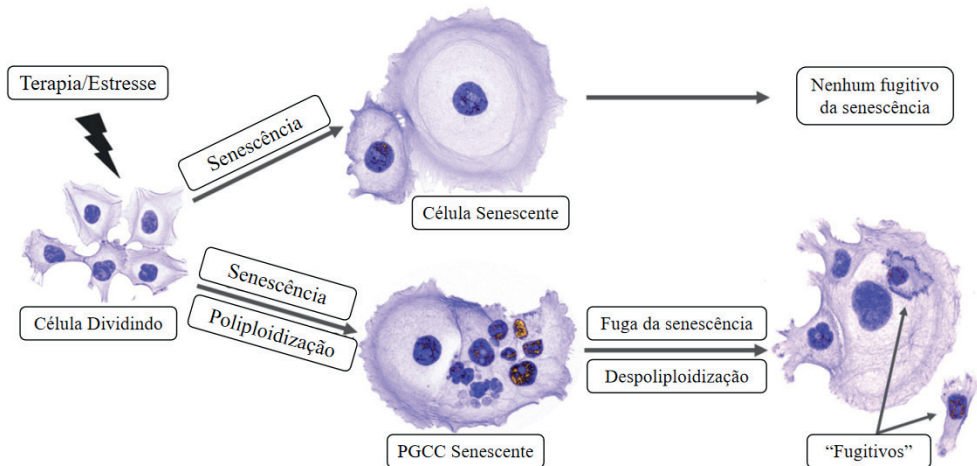


Figura 20: O processo de poliploidização se destaca como um pré-requisito para o escape da senescência celular. Células em divisão após submissão à terapia, podem entrar em senescência resultando em uma célula senescente. Mas também, podem acoplar a senescência com a poliploidização gerando uma PGCC com características senescentes a qual pode realizar a despoliploidização (redução genômica) gerando células “fugitivas” as quais escaparam da senescência e retornam à atividade mitótica. Fonte: Adaptado de Sikora *et al.* (2022).

7.3 STEMNESS, SENESCÊNCIA E PGCCS

Células senescentes poliploides podem apresentar diversas características análogas a células-tronco (SALEH *et al.*, 2022). Notavelmente, os componentes críticos envolvidos na sinalização da senescência como p16, p21 e p53 também atuam de forma sobreposta como moléculas de sinalização essenciais na manutenção das células tronco (MILANOVIC *et al.*, 2018).

A expressão gênica similar à de células tronco em células senescentes induzidas a estresse sugere a participação da senescência na promoção de fenótipos de células tronco cancerígenas (CHEN *et al.*, 2019). Assim, em resposta a insultos genotóxicos as células tumorais são capazes de estimular fatores de transcrição de células-tronco como WNT (sítio de integração relacionado com *Wingless*) e LEF1 (fator de ligação ao intensificador linfóide 1) (MILANOVIC *et al.*, 2018).

Por exemplo, células de linfoma quando submetidos a senescência induzida por terapia demonstraram assinatura gênica similar à de células-tronco de tecido adulto. Ademais, foi demonstrado que as células do linfoma que escaparam da senescência em razão da baixa expressão de genes-chave da senescência apresentaram maior capacidade de crescimento quando comparadas com as mesmas células não senescentes (MILANOVIC *et al.*, 2018).

Segundo Riffell e colaboradores (2009), células SKOV3 de câncer de ovário após tratamento com carboplatina apresentaram a expressão de *stemness*. Em seus estudos, as células poliploides expostas ao fármaco apresentavam modificações no ciclo celular

similares ao observado na senescência acelerada, além da expressão de OCT4 (fator de transcrição de ligação ao octâmero 4). É válido ressaltar que OCT4 está relacionado com dano ao DNA e a poliploidia tumoral que pode resultar na reprogramação das células tumorais e o aparecimento de *stemness* (ERENPREISA; CRAGG, 2013).

Em consonância, Rohnalter e colaboradores (2015) mostraram também que a carboplatina é responsável por ativar uma sequência de eventos que antecedem o aparecimento de células quimiorresistentes em células SKOV3. Seus dados indicam que após a morte celular por catástrofe mitótica, as *PGCCs* sobrevivem.

A análise dessas células sobreviventes aponta para constantes perturbações do ciclo celular associada a expressão do marcador de células-tronco. Todo esse processo é seguido pelo aparecimento de *SASP* e surgimento de transição epitelial-mesenquimal (*EMT*) e por fim, aparecimento de células quimiorresistentes. Notavelmente, o aparecimento de *stemness* está relacionado ao *EMT* (SALEH *et al.*, 2022). Tal mecanismo interrompe a adesão célula-célula epitelial homotípica (células de mesma origem ou tipo) mediante perda ou redução de marcadores de células epiteliais e as converte em células mesenquimais invasivas (SALEH *et al.*, 2022)

A poliploidia, senescência e *stemness* compartilham vias moleculares em comum (SIKORA *et al.*, 2016). A parada no ponto G2/M impulsionado pelo dano ao DNA induz as células sobreviventes sob catástrofe mitótica a se tornarem poliploides. A saída da senescência por poliploidia tem como consequência o aparecimento de células com características de células-tronco transitórias (ERENPREISA; CRAGG, 2013). A presença do *TP53* parece atuar inibindo esse processo ao favorecer a apoptose e evita a poliploidia (ERENPREISA; CRAGG, 2013)

Ao exemplificar outros destaques experimentais, Was e colaboradores (2018) mostraram que células de câncer de cólon (HCT116) após exposição a 5-fluorouracil (5-FU), irinotecano e doxorrubicina expressaram fatores de transcrição de células tronco (principalmente, *homeobox* NANOG). Os autores ainda destacaram que a parada de proliferação e posterior proliferação se deram devido ao surgimento de progênies de *PGCCs*.

Ainda em seus estudos, com destaque para a linhagem tratada com doxorrubicina ou irinotecano, foi observado a presença de outros marcadores de células tronco cancerígenas, tais como: CD23, CD44 e CD133, que demonstraram aumento considerável de células *CD24*-positivo. Sugerindo que as células cancerígenas de cólon quando tratadas com 5-FU ou irinotecano apresentam fenótipos com características combinadas de células tronco e senescência (WAS *et al.*, 2018).

Uma outra estratégia das *PGCCs* após escapar da morte celular e permanecerem vivas conseguem gerar descendentes é por meio de divisão celular assimétrica, comumente denominada de neose e a prole descendente, de células Raju. As células Raju são conhecidas por exibirem características transitórias de células-tronco à medida que

ocorre a proliferação das células tumorais (RAJARAMAN *et al.*, 2006).

Destarte, a aquisição de *stemness* via neose constitui um mecanismo de vital importância para o desenvolvimento do tumor, portanto, Rajaraman e colaboradores (2006) definem o câncer como um processo que envolve neose descontrolada em virtude da falha dos *checkpoints* envolvidos na senescência.

Para além da sua capacidade de geração de células descendentes que expressam *stemness*, a própria formação das *PGCCs* passa por uma fase de reversão ao estágio embrionário (GILBERTSON; JOHNSON, 2020). E, como discutido por Liu e colaboradores (2018) através da teoria do “Código da vida”, o estresse celular pode reativar o desenvolvimento embrionário.

A fim de analisarem as características de células-tronco em *PGCCs*, Niu e colaboradores (2017) revisado por Gilbertson e Johnson (2020) trabalharam com células cancerígenas expostas ao tratamento com paclitaxel. Os seus resultados demonstraram a presença de *PGCCs*, além de células-filhas análogas a células epiteliais, fibroblastos, neurônios também foram descritas. Essa plasticidade das *PGCCs* já foi observada em outros tipos de cânceres, tal como em *PGCCs* provenientes de células de câncer de ovário que apresentaram a capacidade de se diferenciarem em tecido cartilaginoso, adiposo ou, osso (GILBERTSON; JOHNSON, 2020).

Ao que parece, as *PGCCs* senescentes podem funcionar como células tronco análogas a blastômeros que facilitam o desenvolvimento do tumor frente a estressores ambientais ou genéticos. Dessa forma, a alta capacidade de aquisição de *stemness* pelas *PGCCs* senescentes pode torná-la suscetível a tratamentos que envolvam a inibição da autorrenovação (LIU *et al.*, 2018).

7.4 POLIPLOIDIA E SENESCÊNCIA CELULAR

Como abordado anteriormente, as células poliploides merecem especial atenção devido a sua capacidade de se reproduzir assimetricamente dando origem a células-filhas aneuploides (GILBERTSON; JOHNSON, 2020). Ademais, características de senescência como a secreção de citocinas, quimiocinas e fatores de crescimento e expressão de *SA-β-gal*, já foram observados em *PGCCs*. Assim, a relação entre a senescência, poliploidia e câncer é bastante pertinente, mesmo que pouco compreendida (PIENTA *et al.*, 2022).

Embora a senescência celular tenha sido considerada irreversível por muito tempo, foi demonstrado que linhagens de células poliploides após dano ao DNA podem escapar desse processo e se tornarem ativas novamente (PIENTA *et al.*, 2022). Segundo White-Gilbertson e Voelkel-Johnson (2020), a senescência temporária observada em *PGCCs* garante a sobrevivência do tumor ao evitar ataques a maquinaria mitótica até que o ambiente seja propício para a neose, tendo por fim o surgimento de um tumor mais agressivo.

A alta ploidia é frequentemente associada com a indução de senescência em

células tumorais (MOSIENIAK; SIKORA, 2010). As *PGCCs* senescentes secretam vários fatores *SASP* que afetam a cascata de sinalização e alteram as propriedades das células circundantes (MIRZAYANS; MURRAY, 2020). A secreção de fatores *SASP* pelas *PGCCs* favorecem a quimiorresistência em função do aumento dos sinais antiapoptóticos (SUN *et al.*, 2018).

Was e colaboradores (2018) analisaram padrões de reversibilidade de senescência em células tratadas com 3 ciclos de 24h de doxorubicina e 72 horas com ausência total da droga. Expressão de *SA-β-gal*, secreção de IL9 e fatores *SASP* foram evidentes 13 dias após início do experimento. As células senescentes mostraram fenótipos poliploides e após a remoção de doxorubicina, as células escaparam da senescência.

A capacidade de escape da senescência observadas em algumas células poliploides pode favorecer a sobrevivência dessas células e conseqüente insucesso no tratamento (DUDKOWSKA *et al.*, 2021). A senescência induzida por terapia é bastante aceita como um fator importante para a sobrevivência de células tumorais (MIRZAYANS; MURRAY, 2020). Rohnalter e colaboradores (2015) observaram que a poliploidização, senescência, despoliploidização e quimiorresistência transcorrem em uma sequência onde os eventos são parcialmente reversíveis. Demonstrado também por Dudkowska e colaboradores (2021).

Ademais, Sikora e colaboradores (2020) tentaram unificar a relação entre TIS e poliploidia induzida por terapia (TIP) nos processos envolvidos na resposta a danos no DNA da célula tumoral. Em síntese, células senescentes não poliploides não conseguem escapar da morte e nem retornar o ciclo mitótico, porém, as células poliploides pós-senescência se tornam mais adaptáveis e expressam um fenótipo mais agressivo (MILANOVIC *et al.*, 2018). Assim, Mosieniak e colaboradores (2015) propõem que a poliploidia pode ser uma via crucial para o escape da senescência.

Ao explorar as vias responsáveis pela reversão da senescência, Zheng e colaboradores (2014) revisado por Coward e Angus (2014) acrescentam a importância da ativação da via p53 durante a senescência tumoral. As células poliploides podem ser capazes de reverter a senescência por meio de reprogramação epigenética da expressão de p53 (COWARD; ANGUS, 2014).

Sabe-se que as vias p53/p21 são essenciais no surgimento de senescência em células normais. Inclusive, a via p21 é indispensável para a sobrevivência celular e pode atuar como um regulador positivo de senescência (MOSIENIAK; SIKORA, 2010). Entretanto, Xu e colaboradores (2005) revisado por Mosieniak e Sikora (2010) relataram maior poliploidia/senescência em células HCT116 p21WAF1-/- e HCT116 p53-/- . Apesar do aumento de estudos envolvendo senescência e poliploidia, as vias que levam as células senescentes a adquirirem poliploidia necessitam de maior elucidação.

Em somatório, Chitikiva e colaboradores (2014) revisado por Amend e colaboradores (2019) associaram o escape da senescência também com a regulação negativa de mTOR,

autofagia, sinalização do DDR e características de células-tronco e poliploidização. O mTOR é um regulador de autofagia e senescência e sua atividade elevada está associada a senescência irreversível. Em contrapartida, a sua regulação negativa leva a ativação da autofagia. A supressão do mTOR e ativação da autofagia pode favorecer a saída da senescência celular.

Assim, Bojko e colaboradores (2020) discutiram sobre o papel da autofagia no escape da senescência/poliploidia induzida por doxorubicina em células de câncer de mama. Dudkowska e colaboradores (2021) descreveram a autofagia como um sistema responsável por proteger células do estresse oxidativo e da instabilidade genômica. Dessa forma, anormalidades no processo autofágico pode resultar no desenvolvimento do câncer e a autofagia pode agir como um supressor tumoral.

Embora a relação entre esses dois processos não seja totalmente conhecida, estudos como o de Bojko e colaboradores (2020) demonstraram que as células de câncer de mama podem sofrer senescência sem a necessidade do mecanismo autofágico, entretanto, o fluxo autofágico parece ser estritamente necessário para a evasão das células cancerígenas da senescência/poliploidia. Esses resultados estão de acordo com os encontrados por Erenpreisa e colaboradores (2013) que sugeriram a autofagia como essencial no processo de despoliploidização e surgimento de progênie via deslizamento mitótico.

Além da influência do fluxo autofágico na senescência/poliploidia, Bojko e colaboradores (2020) mostraram que as células de câncer de mama que expressaram características de senescência celular posteriormente se tornaram poliploides. Além disso, a poliploidização celular foi precedida pelo mecanismo de DDR dias após o tratamento com doxorubicina. Esses achados condizem com os resultados obtidos por Salmina e colaboradores (2020) que demonstraram o potencial da doxorubicina de induzir a senescência acoplada a poliploidia em células de câncer de mama MDA-MB-231 com o aparecimento de uma progênie mitótica.

Em consonância, Bojko e colaboradores (2020), acrescentaram uma comprovação de que as pequenas células observadas após morte das células senescentes poliploides eram células-filhas. Apesar da senescência transitória ter favorecido o aparecimento de *PGCCs*, o surgimento da progênie foi associado pelos autores ao fenômeno de autofagia. Não obstante, as progênies observadas possuíam DNA similar às células parentais, porém com um fenótipo diferente.

Diante disso, o papel da autofagia em células senescente/poliploide reversível ainda é controverso (DUDKOWSKA *et al.*, 2021). Was e colaboradores (2018) demonstraram que a inibição da autofagia em células tumorais senescentes aumentou a morte celular e que o escape da senescência necessita da reativação da autofagia. Assim, a autofagia insuficiente pode estar associada com o surgimento de senescência transitória, esta que por sua vez gera um ambiente favorável para o aparecimento de *PGCCs* (BOJKO *et al.*, 2021).

A senescência aparenta desempenhar um papel importante também na formação de *PGCCs* (CHEN *et al.*, 2019). Walen e colaboradores (2006) revisado por LIU e colaboradores (2018) relataram o aparecimento de fibroblastos senescentes poliploides em células epiteliais cancerígenas. Complementarmente, Sliwiska e colaboradores (2009) mostraram que células HCT116 expostas a uma pequena dose de doxorubicina cessaram com a proliferação e se tornaram multinucleadas através de endorrepliação. A endorrepliação pode ser um caminho para a poliploidização associada a senescência em células cancerígenas (SLIWINSKA *et al.*, 2009). Assim, de forma controversa, terapias convencionais que objetivam a senescência celular podem causar a progressão do tumor (MIRZAYANS; MURRAY, 2020).

Aparentemente, a poliploidia parece ser uma via pela qual as células senescentes originam descendentes por meio de brotamento. Essas células-filhas demonstram maior resistência a drogas e podem contribuir para a proliferação das células cancerígenas após escape da senescência (SALEH *et al.*, 2022). Ao todo, não é trivial relacionar a poliploidia/senescência com o desenvolvimento do câncer, agressividade e recidiva após o tratamento, como é esquematizado na figura 21.

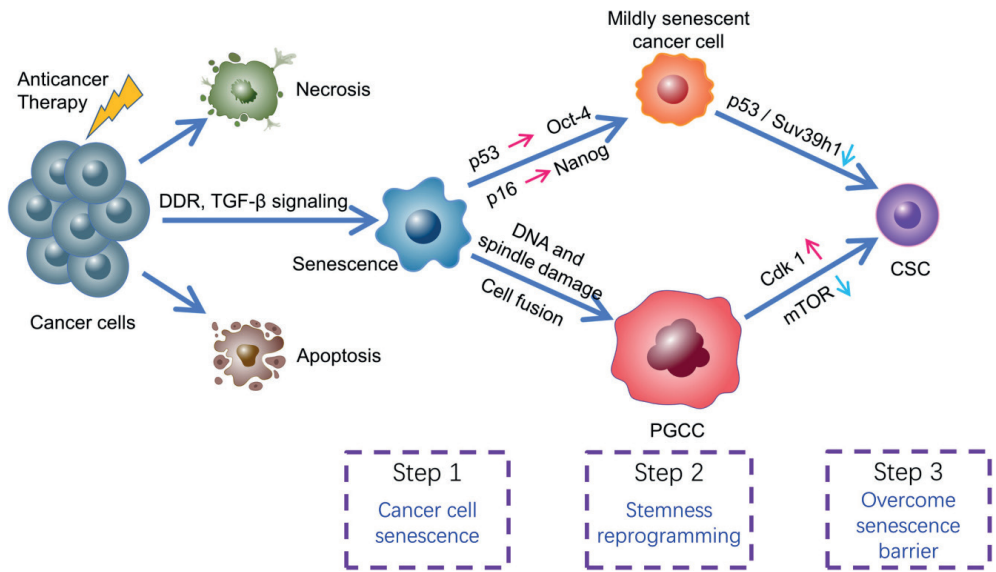


Figura 21: Esquema destacando a senescência, reprogramação e alcance ao fenótipo de célula-tronco tumoral (*Cancer Stem Cell*, CSCs) após terapia. Inicialmente, na Etapa 1 (senescência das células cancerígenas), após um estresse terapêutico, um pequeno conjunto de células cancerígenas entra no estágio de senescência capaz de possibilitar uma sobrevivência a longo prazo. Com isso, em uma Etapa 2 (reprogramação *stemness*), as células cancerígenas senescentes se tornam capazes de reprogramarem por meio da ativação de p53 ou p16, inibição de p21 pela regulação positiva de Oct-4 impedindo senescência terminal, ou se transformando em *PGCC* que por reorganização cromossomal podem reprogramar em CSCs. Todavia, apesar das possibilidades alcançáveis pelo câncer segundo a Etapa 2, é crucial para o tumor uma próxima etapa, Etapa 3 (superar a barreira da senescência), capaz de permitir que células resultantes da etapa anterior possam retornar ao ciclo de proliferação e se transdiferenciarem em CSCs. Fonte: Zhang *et al.* (2021).

Dessa forma, ainda existem muitas lacunas a respeito dos eventos moleculares subjacentes à senescência celular e *PGCCs*, no entanto, evidências crescentes apontam o aparecimento de poliploidia como um mecanismo importante para o escape da senescência em células tumorais.

As características distintas das células senescentes poliploides podem ser usadas como um alvo para o desenvolvimento de tratamentos visando explorar agentes senolíticos eficazes (WHITE-GILBERTSON E VOELKEL- JOHNSON, 2020). Ademais, a regulação das vias de liberação de fatores *SASP* secretado por essas células poliploides senescentes pode ajudar a reduzir a quimiorresistência (MIRZAYANS; MURRAY, 2020).

8. CAPACIDADE DE RESISTÊNCIA À EXTINÇÃO E RECIDIVA PROPORCIONADAS PELAS PGCCS

8.1 INTRODUÇÃO À RESISTÊNCIA TUMORAL

Os mecanismos envolvidos no aparecimento de resistência em tumores são complexos e multifatoriais (ASSARAF *et al.*, 2019). Geralmente, o desenvolvimento de resistência surge em virtude de mutações ou superexpressão de genes responsáveis pela regulação de vias de sinalização (JING *et al.*, 2019).

Além dos fatores genéticos, a ativação de vias compensatórias responsáveis pela sobrevivência e resistência aos efeitos genotóxicos das drogas antineoplásicas já foram relatadas (MASOUD *et al.*, 2017). Alterações no microambiente tumoral como processos de vascularização do tumor, necrose tecidual, entre outros, também auxiliam na resistência tumoral e consequente dificuldade no tratamento com quimioterápicos (JIN *et al.*, 2020).

Aproximadamente 80% dos pacientes atingem quimiorresistência ao receber quimioterapia convencional (DONG *et al.*, 2018). Apesar dos constantes avanços no desenvolvimento de esquemas terapêuticos que visam romper a refratariedade do tumor, a resistência adquirida ainda é um dos principais fatores responsáveis pelo insucesso do tratamento contra o câncer (CHEN; CHANG, 2019).

O desenvolvimento de resistência tumoral aos fármacos indica a capacidade evolutiva de adaptação a diferentes perturbações terapêuticas (SALGIA *et al.*, 2018). Outro mecanismo bastante comum associado a quimiorresistência é o efluxo de agentes quimioterápicos por intermédio de transportadores do tipo ABC (do inglês *ATP-binding cassette*) responsáveis pela regulação do transporte de vários agentes quimioterápicos através da membrana celular, como evidencia a figura 22 (ABBASIFARID *et al.*, 2019).

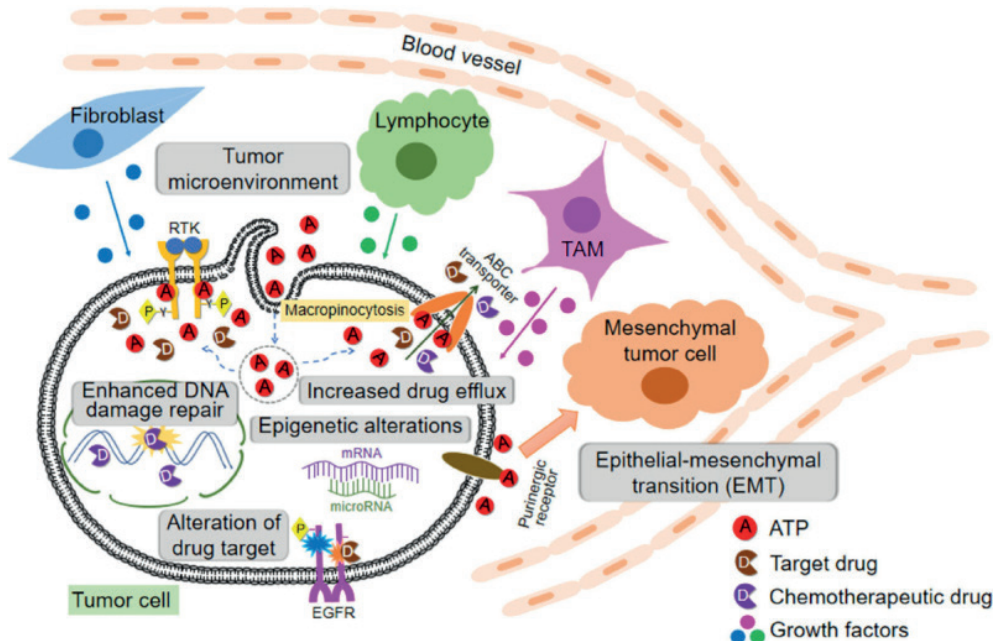


Figura 22: Resistência contra fármacos pelo tumor. Para o alcance da etapa crítica de sobrevivência do tumor aos tratamentos, células, fatores proteicos e mecanismos diversos estão envolvidos para uma superação do estresse danoso do meio e perpetuação contra extinção. Assim, diversas estratégias são conhecidas, tais como: o aumento da eficiência da maquinaria de reparo do dano ao DNA, aumento do efluxo de fármacos pela atuação da família proteica ABC, alterações epigenéticas, mudanças proteicas indutores de alteração de alvo do fármaco por causa de mutações em RTKs, comunicações intercelulares robustas com linfócitos, TAM, fibroblastos, células estromais, mudanças fenotípicas para características mesenquimais pela transição epitelial-mesenquimal (EMT) e diversos outros mecanismos. ABC: cassete de ligação de ATP; RTK: receptor de tirosina quinase; EGFR: receptor do fator de crescimento epidérmico; TAM: macrófago associado ao tumor. Fonte: Wang *et al.* (2019).

Além dos fatores supracitados, alguns estudos demonstram que grande parte dos agentes genotóxicos utilizados na terapia anticâncer podem ocasionar a formação de *PGCCs* que parecem contribuir significativamente para o aparecimento de resistência terapêutica em diferentes cânceres (WHITE-GILBERTSON; VOELKEL, 2019)

8.2 RESISTÊNCIA TUMORAL E *PGCCs*

Embora diferentes estudos descrevam a importância das *PGCCs* para o desenvolvimento de resistência à terapia, suas principais vias moleculares não são amplamente conhecidas (MIRZAYANS *et al.*, 2018). Adibi e colaboradores (2021) avaliaram o efeito da cisplatina em duas linhagens de células de câncer de ovário (A2789 e SCOV-3) e, como resultado, descobriram que a subpopulação de células sobreviventes à cisplatina apresentavam-se enriquecidas com células poliploides. Os autores ainda constataram um aumento de 2,0 e 4,7 vezes na proporção de *PGCCs* nas células A2789 e SCOV-3, respectivamente.

Para investigar os mecanismos responsáveis pelo surgimento de *PGCCs* resistentes à cisplatina, Adibi e colaboradores (2021) reanalisaram o conjunto de dados de microarray GSE58470, gerado por Cossa e colaboradores (2014). Diferentes vias de sinalização relacionadas diretamente com a resistência à cisplatina foram observadas. Dentre as quais, a via mTOR, 14-3-3 e HIPPO, previamente identificadas em *PGCCs*, estão envolvidas no reparo ao DNA, adaptação a hipóxia e modulação de CSCs. Os achados sugerem que as células poliploides podem ser um fator importante de resistência à cisplatina no câncer de ovário.

Outrossim, Kaur e colaboradores (2015) revisado por Vartanyan e colaboradores (2020) constataram a presença de *PGCCs* e descendentes após irradiação em linhagem de células do glioblastoma humano (U87MG e SF268). Células resistentes a altas doses de radiação foram encontradas, essas que por meio de fusão celular formaram células gigantes multinucleadas. As respostas frente aos fatores de estresse podem se apresentar de forma distinta entre as diferentes linhagens celulares (VARTANYAN *et al.*, 2020).

Demonstrado por Kaur e colaboradores (2015), a ação de fotemustina e irradiação em linhagens de glioblastoma A172, T98G, R1 e T2 resultaram em *PGCCs* resistentes apenas nas linhagens T98G e T2. Destarte, os autores correlacionaram a alta porcentagem de *PGCC* resistente com o prognóstico ruim e indicaram que as células tumorais recorrentes são provenientes das *PGCCs* que possuem um fenótipo mais agressivo.

Os mecanismos de escape apoptótico de células poliploides na quimioterapia foram observados por Zhou e colaboradores (2015), que sugeriram a defosforilação de Bcl-xL como responsável pela resistência a apoptose em células de leucemia mieloide aguda (LMA). O complexo CDK1 (CDC2)/ciclina B1 atua diretamente na fosforilação e inativação de componentes antiapoptóticos (XIE *et al.*, 2019)

Ademais, Zhou e colaboradores (2015) demonstraram que o inibidor de quinase do ciclo celular Ox-1 inibe a fosforilação de Bcl-xL via deslizamento mitótico resultando na produção de células poliploides resistentes à apoptose. A função pró-sobrevivência de Bcl-xL em *PGCCs* mediada por inibidores moleculares necessita de melhor investigação (ZHOU *et al.*, 2015). Os autores demonstraram que a inibição do Bcl-xL via ABT-263 e siRNA resulta na erradicação das células poliploides no AML e sugerem que a combinação de inibidores moleculares com agentes direcionados a Bcl-xL possuem potencial contra quimiorresistência no LMA.

Em paralelo, Saini e colaboradores (2021) revisaram a relevância clínica das *PGCCs* no câncer de mama (CM). De acordo com os autores, as *PGCCs* podem promover a quimiorresistência através da modulação do microambiente tumoral (TME) com indução de proteínas antiapoptóticas. Além disso, fatores de crescimento derivados de *PGCC* como o fator de crescimento endotelial e vascular (VEGF) e o fator inibidor de migração de macrófagos (MIF), apresentaram capacidade de promoção de quimiorresistência em células cancerígenas (PAREKH *et al.*, 2018).

Sabe-se que o MIF é um supressor tumoral p53, este que, por sua vez, possui a função de induzir a apoptose em resposta a danos no DNA. Portanto, o MIF proveniente das *PGCCs* pode permitir o crescimento das células cancerígenas apesar dos danos ao DNA (GUDA *et al.*, 2019). Outro processo ligado a modulação da composição do TME é o recrutamento de células diploides com potencial de se tornarem *PGCCs*. A heterogeneidade do TME contribui para as diferenças na exposição a drogas quimioterápicas que resulta em uma distribuição desigual de *PGCCs* em razão da migração de células diploides originárias de áreas de baixa concentração de fármacos para as regiões de altas concentrações (SAINI *et al.*, 2021).

Em consonância, Sirois e colaboradores (2019) revisado por Vartanyan e colaboradores (2020) sugeriram um novo mecanismo de resistência quimioterápica baseado em células MDA-MB-436 observado no câncer de mama triplo negativo. De fenótipo complexo, os autores desenvolveram um modelo clínico de resistência ao tratar células tumorais com uma dose única de doxorrubicina ou paclitaxel e separando colônias resistentes ao medicamento.

Como resultado, observou-se modificações do fenótipo celular, no qual, *PGCCs* originavam células filhas mononucleares quimiorresistentes similares a neurônios com presença de gotículas lipídicas e modificações mitocondriais. Gotículas lipídicas já foram associadas à resistência tumoral (COTTE *et al.*, 2018; LUE *et al.*, 2017).

Para além, Niu e colaboradores (2021) avaliaram o papel das *PGCCs* na resistência a paclitaxel através do perfil de expressão de mRNA em linhagem de células de câncer de ovário. A aquisição de quimiorresistência foi mediada por um processo de ativação de tempestade de citocinas inflamatórias e a IL-6 atuou favorecendo a surgimento de poliploidia e *stemness* embrionário nas *PGCCs*.

As *PGCCs* podem usar da IL-6 como um mecanismo parácrino com capacidade de induzir a transformação de fibroblastos em fibroblastos associados ao câncer, promotores de quimiorresistência. Esses dados sugerem que as *PGCCs* em conjunto com a modulação do microambiente tumoral via IL6 desempenha um papel fundamental no desenvolvimento de quimiorresistência tumoral no câncer de ovário, como evidencia a figura 23 (NIU *et al.*, 2021).

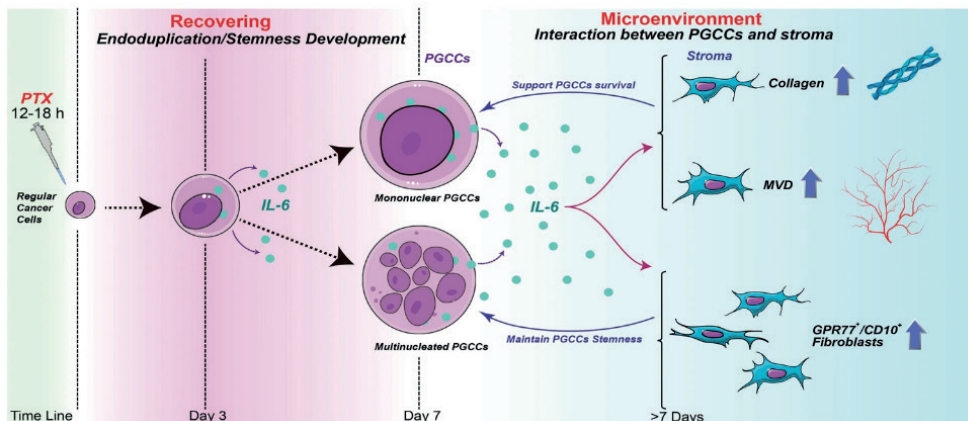


Figura 23: O papel da IL-6 na formação de *PGCCs* e sua relação com o meio. Após tratamento com paclitaxel, as células tumorais passam por endoduplicação formando *PGCCs* (mononucleares ou multinucleadas) e induzem resposta inflamatória, principalmente por IL-6. IL-6 sob regulação autócrina atua no desenvolvimento de *PGCCs*. E assim, IL-6 produzida por *PGCCs* direciona a transformação de fibroblastos para síntese de colágeno e microvasos, suportando a sobrevivência de *PGCCs*. Ademais, IL-6 derivada de *PGCCs* pode manter características *stemness* das *PGCCs*. Fonte: Niu *et al.* (2021).

Em complemento, Wang e colaboradores (2017) com o intuito de explorar o mecanismo implícito na quimiorresistência, utilizaram-se da combinação de cisplatina e paclitaxel ou cisplatina, paclitaxel e docetaxel para simular o tratamento *in vivo*. Eles observaram que a utilização dos fármacos induziu poliploidia em células de carcinoma hepatocelular de camundongo e em células de câncer gástrico humano.

Em somatório, por meio do sequenciamento de RNA, diferentes genes favoráveis à resistência a drogas foram identificados, dentre os quais, *ATG14*, *ABCB1B*, *TBX2* que se encontravam regulados positivamente na linhagem celular estudada. Além disso, vias distintas envolvidas no ciclo celular, progressão mitótica e via de reparo de danos no DNA foram alteradas e os genes envolvidos nesses processos apresentaram-se regulados negativamente (WANG *et al.*, 2017). Os achados de Wang e colaboradores (2017) reforçam os resultados obtidos por Niu e colaboradores (2021) ao sugerir a poliploidia como uma estratégia importante para a resistência ao tratamento.

Ao mesmo tempo, Meierjohann (2021) realizou uma revisão com foco em indutores de poliploidia no melanoma e avaliou a importância da presença das células poliploides na resistência à terapia. Atualmente, a terapia contra o melanoma se baseia em duas estratégias, a primeira é a utilização de inibidores de BRAF e MEK e a outra estratégia envolve o uso de inibidores de *checkpoint* imunológico. Em razão da alta propensão de aparecimento de resistência a BRAF/MEK, bem como mecanismos de inibição do *checkpoint* imunológico, diferentes vias vêm sendo descritas (LONG *et al.*, 2014).

Apesar do crescente número de estudos, não se sabe ao certo qual a relevância das *PGCCs* na diminuição da eficácia da terapia no melanoma. Sabe-se, entretanto, que

na poliploidia há um aumento de alterações do número de cópias somáticas o que contribui para a criação de um ambiente amplamente imunoevasivo, que pode reduzir a ação da imunoterapia no melanoma (MEIERJOHANN, 2021).

Referente à resistência a BRAF/MEK, não há um consenso de como a poliploidia tumoral influencia a atuação desses inibidores, no entanto, mecanismos de resistência baseado na reativação de vias RAS/RAF/MAPK já foram descritos (MISEK *et al.*, 2021). Ademais, a baixa expressão do MITF (fator de transcrição indutor de melanócitos), principal indutor de genes responsáveis pela geração de pigmentos melanocíticos, pode desempenhar um papel crucial no aparecimento de resistência tumoral (MEIERJOHANN, 2021)

Fei e colaboradores (2015) revisado por Saini e colaboradores (2021), observaram a formação de *PGCCs* em linhagens celulares induzidas a hipóxia com cloreto de cobalto (CoCl₂). Dessa forma, mediante a relação bidirecional entre as *PGCCs* e o TME, o microambiente formado em função da baixa disponibilidade de oxigênio ocasionado pela progressão do tumor pode promover a resistência a terapia convencional (SAINI *et al.*, 2021).

A identificação de biomarcadores metabólicos relacionados às *PGCCs* pode auxiliar o desenvolvimento de estratégias para erradicá-las. As recentes evidências experimentais fornecem pistas substanciais, mas não explicam completamente as vias envolvidas no processo de resistência por meio do surgimento de poliploidia nas células expostas a um ambiente estressante (AMEND *et al.*, 2019)

8.3 INTRODUÇÃO À RECIDIVA TUMORAL

Embora inicialmente a terapia multimodal possa oferecer resultados promissores, a recorrência tumoral continua sendo um obstáculo na cura do câncer (MARZAGALLI *et al.*, 2021). A localização de uma recorrência tumoral pode se dar de forma local, regional ou distante (D'ALTERIO *et al.*, 2020) e, de acordo com Sosa e outros (2014), é fortemente influenciada por características microambientais que favorecem a criação de um cenário propício para a sobrevivência de células tumorais recidivadas.

Muitos fatores podem contribuir para a recorrência do câncer (MAHVI *et al.*, 2018), incluindo a resistência medicamentosa, modificação do microambiente tumoral, presença de células tumorais circulantes (CTCs) e células tronco tumorais (CSCs) (ATASHZAR *et al.*, 2020). Além disso, perturbações biológicas provenientes do tratamento cirúrgico podem promover a recorrência da doença (HILLER *et al.*, 2018). Por exemplo, apesar de se tratar de um procedimento fundamental contra o câncer, paradoxalmente, células cancerosas que persistem após a cirurgia podem ativar vias imunes e metabólicas importantes que induzem a proliferação e sobrevivência do tumor (HILLER *et al.*, 2018).

De acordo com Wang e colaboradores (2018), as CTCs são células cancerígenas

originadas do tumor primário que circulam através do sangue periférico. Mesmo havendo pouco conhecimento sobre os mecanismos responsáveis pela sua sobrevivência, evidências recentes sugerem a possibilidade da utilização de CTCs como indicadores de tumores residuais, sendo bastante associado a um prognóstico desfavorável (TAYOUN *et al.*, 2019).

Apesar da pouca compreensão a respeito da biologia das CTCs e o seu papel na recorrência do câncer, estudos como o de Kanwar e outros (2015) observaram alterações em genes relacionados à apoptose quando comparado com as células cancerígenas primárias. Genes envolvidos em processos de dormência e invasão/metástase também foram observados nessas células.

Steinert e outros (2015) através da análise genômica de CTC único em 31 pacientes, identificaram a presença de genes envolvidos na regulação da proliferação e apoptose que não foram detectados no tecido tumoral primário. Cackowski e Heath (2022) encontraram evidências de CTCs em pacientes considerados curados do câncer de próstata anos após o tratamento associado, possivelmente, a capacidade dessas células de permanecerem adormecidas.

O sistema de diagnóstico atual raramente consegue detectar as células cancerígenas dormentes (DCCs) (SO YEON; SEOK NAM, 2020). Acredita-se, entretanto, que a dormência é um dos mecanismos envolvidos na evasão imunológica. Eventualmente, quando em um microambiente favorável, essas células conseguem reentrar no ciclo celular em resposta a sinais do tecido circundante, o que resulta na recidiva do tumor (SO YEON; SEOK NAM, 2020).

As CSCs possuem a capacidade de alternar entre estágios de dormência e proliferação, além de possuírem várias vias de sinalização em comum com as DCCs e compartilharem características importantes para a progressão do tumor, inclusive a capacidade de evasão imunológica e resistência terapêutica (CREA *et al.*, 2015).

Por compartilharem características análogas às células-tronco normais, como capacidade de autorrenovação, diferenciação, proliferação infinita, entre outros, as CSCs desempenham um papel vital não apenas no desenvolvimento do câncer, mas também na recidiva tumoral (ZHAO *et al.*, 2017). As CSCs já foram observadas em diferentes neoplasias, incluindo o de próstata, mama, fígado, pulmão, cabeça e pescoço, entre outros (CHEN *et al.*, 2013; DOHERTY *et al.*, 2016) e o seu papel na recorrência tumoral pode ser analisada sobre diferentes perspectivas.

Uma dessas perspectivas, segundo Dave e colaboradores (2012), corresponde a capacidade das CSCs de sobreviverem à quimioterapia, o que favorece a presença de células tumorigênicas residuais das quais pode ocorrer a recidiva. De fato, alguns estudos demonstraram a relação entre marcadores de CSCs e prognósticos desfavoráveis em pacientes submetidos a terapias convencionais (ARNOLD *et al.*, 2020; ALAMGEER *et al.*, 2013; NIO *et al.*, 2017).

O outro mecanismo envolve a transição epitelial-mesenquimal (EMT), processo pelo

qual as células epiteliais adquirem um fenótipo mesenquimal (RIBATTI *et al.*, 2020). O aumento da proporção de CSCs mesenquimais já foi associada com maior agressividade no câncer de mama (YU *et al.*, 2013) e a relação entre EMT e CSCs vem sendo reconhecida em diversos cânceres humanos (SHIBUE; WEINBERG, 2017).

Batlle e Clevers (2017) sugeriram o modelo dualista para explicar as hierarquias das CSCs em diferentes tipos de cânceres. Conforme esse modelo, as CSCs podem surgir a partir do desenvolvimento embrionário normal adulto, enquanto outras CSCs podem se desenvolver a partir de *PGCCs*. As Células filhas provenientes de *PGCCs* expressam diversos marcadores de CSCs, como ALDH1a, CD133 e CD44 (NIU *et al.*, 2017; ZHANG *et al.*, 2014).

8.4 RECIDIVA TUMORAL E *PGCCS*

Doses moderadas de drogas quimioterápicas podem induzir a senescência em células tumorais acompanhada pela formação de *PGCCs*, das quais, aproximadamente 80% sofrem apoptose e os 20% que sobrevivem exibem propriedades semelhantes a CSCs (PUIG *et al.*, 2008; SHIBUE *et al.*, 2017). As *PGCCs* sobreviventes podem entrar em um processo de divisão assimétrica com finalidade de formação de células descendentes quase diploides responsável pelo repovoamento do tumor por meio de mitose normal (SAINI *et al.*, 2021).

Zhang e colaboradores (2021) avaliaram a origem, heterogeneidade, vias reguladoras de senescência em CSCs e o papel das *PGCCs* na quebra da senescência. Por meio de mecanismos como fusão celular e danos mitóticos, CSCs senescentes podem apresentar poliploidia, como observado por Bharadwaj e outros (2020). Três etapas foram sugeridas como essenciais para a formação de CSCs após terapias contra o câncer (ZHANG *et al.*, 2021).

A primeira etapa envolve a senescência de uma pequena população de células cancerígenas que possibilita a sobrevivência dessas células. A segunda etapa ocorre por meio da ativação de p53 ou p16 relacionados diretamente com a reprogramação de *stemness* das *PGCCs*. Por fim, as células originadas precisam superar a barreira de senescência e retornar à proliferação como CSCs. Apesar do aumento de evidência da presença de poliploidia em células tumorais senescentes, não está claro se as *PGCCs* constituem uma etapa essencial a quebra da senescência (SALEH *et al.*, 2020).

PGCCs ultrapassando a barreira de senescência já foi descrito por Puig e colaboradores (2008), que analisaram a relação entre o estresse genotóxico ocasionado pela quimioterapia com cisplatina e a indução de senescência em *PGCCs*. A exposição das células tumorais a cisplatina foi seguida pelo encolhimento do tumor com morte celular lenta e interrupção da proliferação.

As *PGCCs* originadas após a exposição ao fármaco sofreram com mitoses atípicas

e um estado semelhante ao observado em células senescentes foi descrito. Os autores relataram o surgimento de pequenas células diploides de escape proveniente das *PGCCs*, essas que exibiram maior resistência e capacidade de expansão. Esse mecanismo de escape com o aparecimento de células diploides pode estar relacionado a recidiva tumoral (PUIG *et al.*, 2008)

Salmina e colaboradores (2010) documentaram o mecanismo de poliploidia transitória como estratégia para a sobrevivência celular e recorrência de células tumorais após tratamento com fármacos genotóxicos. Na tentativa de avaliar a expressão/regulação de genes envolvidos na pluripotência e autorrenovação (NANOG, OUT4 e SOX2) e a sua relação com a sobrevivência das células tumorais dependente de poliploidia, foram realizados experimentos em três linhagens celulares distintas de linfoma B mutante p53 radorresistente: Namalwa, WI-L2-NS e TK6.

Os autores observaram que a autorrenovação das células tumorais endopoliploides pode ocorrer através de vias de transcrição similares as vias envolvidas no processo de embriogênese inicial com ativação de diferentes genes meióticos especialmente envolvidos na recombinação gênica. Os achados referentes ao processo de poliploidia reversível, segundo os autores, fornecem uma possível explicação para a sobrevivência e autorrenovação das células tumorais (SALMINA *et al.*, 2010).

Erenpreisa e colaboradores (2014) se propuseram a explicar o câncer como um processo filogenético similar ao ciclo de vida pré-programado. Segundo os autores, a poliploidia reversível é um componente fundamental desse ciclo, que aparentemente se inicia com um processo análogo à meiose seguido por eventos de clivagem embrionária endopoliploide convertendo-se posteriormente em células similares a células germinativas.

Diferentes teorias já foram propostas para tentar explicar como as *PGCCs* se despoliploidizam, incluindo mitoses multipolares, haploidia e redução do tipo meiose (ERENPREISA *et al.*, 2011). Embora a poliploidização reversível de células cancerígenas através do deslizamento mitótico já tenha sido descrita (SALMINA *et al.*, 2010) a influência do estresse genotóxico no surgimento de poliploidia reversível e os mecanismos associados à sua sobrevivência ainda não estão completamente esclarecidos. Entretanto, o entendimento do ciclo de vida cancerígeno associado à poliploidia reversível pode explicar a razão pela qual os tratamentos convencionais geram resistência e conseqüente recorrência do câncer (ERENPREISA *et al.*, 2014).

Pienta e colaboradores (2021), com base nos conhecimentos a respeito das *PGCCs* propuseram que as *PGCCs* conseguem interromper a divisão celular em resposta a ambientes tóxicos enquanto protegem o seu DNA. Este processo apresenta muitas semelhanças com o fenômeno de senescência reversível induzida por terapia (BHARADWAJ; MANDAL, 2020). Quando o fator de estresse é retirado, as *PGCCs* podem sofrer despoliploidização e reiniciar a proliferação e recorrência das células tumorais. As células oriundas desses processos apresentam mutações que aumentam sua capacidade

de defesa contra agentes tóxicos, outro fator importante na sobrevivência e recidiva de células cancerígenas (PIENTA *et al.*, 2021).

Para analisar os fatores responsáveis pelo repovoamento do tumor no câncer de ovário após quimioterapia, Telleria (2013) utilizou uma linhagem celular sensível à cisplatina. Como resultado, constatou-se a morte de mais de 80% das células que foram expostas à cisplatina, entretanto, as células sobreviventes apresentavam maior capacidade de repovoamento.

Embora o fenômeno de repovoamento tumoral não seja amplamente conhecido, a formação de *PGCCs* mediante processo de despoliploidização e ativação de genes geralmente expressos durante a meiose auxiliam na adaptação do tumor à pressão ambiental, corroborando com os achados de Pienta e colaboradores (2021).

A fim de investigar a relação entre a expressão de *PRL3* (fosfatase do fígado em regeneração 3) e *PGCCs*, Thura e outros (2021) examinaram amostras de células cancerígenas primárias pós quimioterapia e seus respectivos tumores recidivados. O *PRL3* é um marcador tumoral superexpresso em 80,6% dos cânceres e está fortemente relacionado a progressão tumoral, metástase, migração celular e sobrevivência (THURA *et al.*, 2019).

Observou-se que a superexpressão de *PRL3* poderia estar associada a formação de *PGCCs*, dado que, amostras de recidiva metastática encontravam-se enriquecidas em células poliploides. Ademais, a expressão de *PRL3* foi detectada em todos os tumores recorrentes das amostras de câncer retal e seu tumor metastático no pulmão e nas amostras de câncer de tireóide e seu respectivo tumor recidivado (THURA *et al.*, 2019).

Os resultados obtidos por Thura e outros (2021) sugerem que os tumores metastáticos/recorrentes que possuem superexpressão de *PRL3*, devido a sua relação com a formação de células poliploides, apresentam maiores chances de sobrevivência apesar do constante dano ao DNA.

A compreensão dos mecanismos envolvidos na regulação das diferentes vias que participam da formação das *PGCCs* fornece novas possibilidades de intervenção terapêutica (NIU *et al.*, 2017). Entender a cascata de sinalização e seus respectivos sinais antiapoptóticos pode direcionar melhor o tratamento e aumentar a sobrevida do paciente (SAINI *et al.*, 2021)

8.5 PERSPECTIVAS NO ESTUDO DA RESISTÊNCIA E RECIDIVA TUMORAL

Devido à natureza complexa envolvida nos eventos moleculares subjacentes à resistência e recidiva tumoral dependentes de poliploidia, atualmente não existem tratamentos disponíveis direcionados especificamente para a eliminação das *PGCCs* (AMEND *et al.*, 2019). Sabe-se, todavia, que essas células poliploides apresentam vulnerabilidades únicas que podem representar um alvo terapêutico em potencial (LIAO *et*

al., 2021).

Dessa forma, no paradigma atual, qualquer terapia anti-PGCCs que vise acabar com a refratariedade do tumor deve atuar de maneira coadjuvante com os tratamentos convencionais (AMEND *et al.*, 2019). Assim, com a crescente evidência de que as PGCCs conseguem sair do ciclo celular e permanecer por um tempo em um estado senescente, terapias que visam não apenas a eliminação das PGCCs, mas a prevenção da carga tumoral letal que surge pós reentrada no ciclo celular pode representar uma estratégia viável no tratamento anticâncer (LIAO *et al.*, 2021).

Além disso, os recentes achados que demonstram as similaridades entre as PGCCs e as CSCs sugerem que o redirecionamento da diferenciação das células poliploides em linhagens benignas pode se tornar uma estratégia promissora contra a recidiva e resistência tumoral, como resume o esquema da figura 24 (ZHANG *et al.*, 2013).

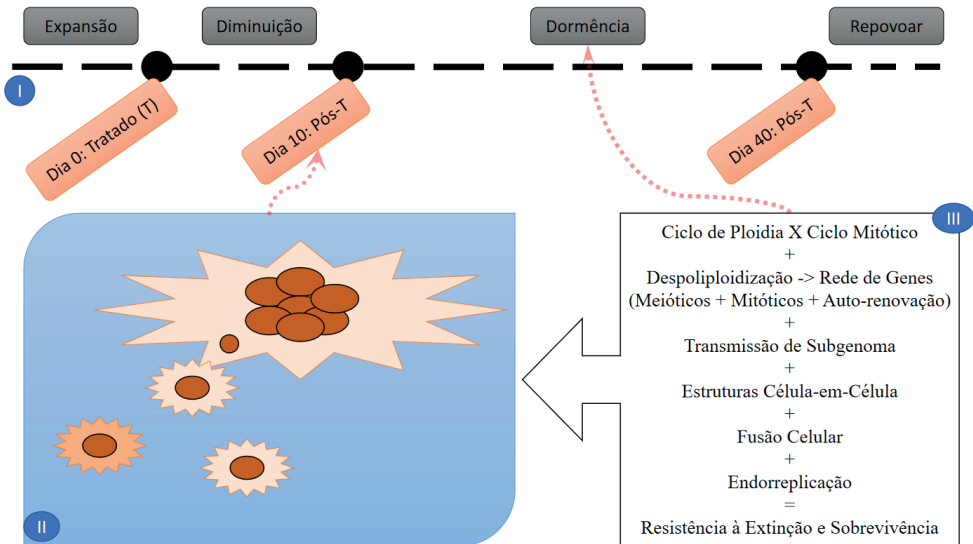


Figura 24: Esquema ilustrativo acerca da relação entre o seguimento terapêutico (I) e processos associados a geração de PGCCs/MNGCs/PACCs (II) e os seus processos (III) correlacionados norteados pela resistência e recidiva, objetivando a sobrevivência contra à extinção (III).

9. ATUADORES TUMORAIS ADORMECIDOS: DORMÊNCIA E PGCCS

Ao decorrer dessa abordagem conceitual de dormência em *PGCCs*, será abordada a dormência celular no contexto normal de não doença e no contexto de doença, no caso do Câncer de forma abrangente e especificamente em *PGCCs* assim como apontar as principais marcas/características (*Hallmarks*) que são adquiridas pelas Células Tumorais Dormentes (CTDs) durante o seu ciclo de vida. Em relação às *PGCCs*, serão apresentados e discutidos os principais mecanismos de indução, semelhanças e implicações entre Diapausa Embrionária (DE) e Diapausa Induzida por tratamento oncológico. Por último, serão evidenciadas algumas Perspectivas Terapêuticas atuais e futuras no contexto geral de CTDs atreladas às *PGCCs*.

9.1 TERMINOLOGIA SOBRE A “DORMÊNCIA NO CÂNCER”

Perspectivas atuais em terapias alvo direcionadas como, por exemplo, as Imunoterapias, trazem esperanças de que o câncer possa ser uma doença curável daqui alguns anos. Porém, algumas implicações trazem à tona de que ainda é preciso percorrer um longo caminho, pois ainda existem muitos pacientes não respondedores a essas terapias alvo dirigidas, alguns desenvolvem resistência ao medicamento e outros ainda sofrem recidiva meses ou anos após tratamento do tumor primário devido às células cancerosas dormentes que resistiram ao tal tratamento (PHAN e CROUCHER, 2020).

Quimioterapias tradicionais costumam ser eficazes nas células com alta proliferação, porém, ineficientes entre as células dormentes que possuem uma taxa de proliferação muito baixa ou nula (YADAV *et al.*, 2018). Informações atuais indicam que a maioria dos agentes genotóxicos utilizados nas terapias contra o câncer podem levar ao aparecimento das células cancerígenas poliploides gigantes (*PGCCs*), ou seja, o tratamento pode induzir a transformação maligna das células somáticas que aumentam de tamanho e duplicam por completo seu genoma. Também, estas podem entrar em dormência em resposta ao estresse ambiental (LIU *et al.*, 2021). Essas células desempenham um importante papel na tumorigênese, na geração de um microambiente mais heterogêneo, na metástase, na resistência terapêutica, e geralmente estão presentes em quase todos os tipos de tumores metastáticos (PIENTRA *et al.*, 2020).

A terminologia “Dormência no câncer” pode significar diferentes estados celulares em diferentes circunstâncias, o que causa certa confusão dentro do campo entre biólogos especialistas na área do câncer e ecologistas evolucionistas. Desde o século passado surgiu a ideia de que o câncer seria uma doença que poderia retornar após o tratamento, o primeiro relato foi de Celsus que descreveu que a doença retornou, levando a morte do

paciente após a excisão do tumor e cicatrização da ferida (MILLER *et al.*, 2021; PHAN e CROUCHER, 2020).

Em 1934, Rupert Wills encontrou metástases tardias, inferindo que as células neoplásicas se desprenderam das células do tumor primário e ficaram no estado dormente presas no tecido. Então em 1954, Geoffrey Hadfield propôs que a recorrência no câncer ocorre principalmente pelo fato das células neoplásicas dormentes entrarem em um “estado de parada mitótica temporário”. Depois dessas descrições originais, foram surgindo outras ao longo do tempo tornando esse termo mais amplo e algumas vezes confuso com a aderência de novos conceitos que foram se sobrepondo, pois Células Cancerosas Dormentes também são sinônimas de ‘células tolerantes a drogas’, ‘células resistentes’, ‘células iniciadoras de tumor ou de metástases’. Em suma, são conhecidas por serem células que tem a capacidade de originar tumores (MILLER *et al.*, 2021; PHAN e CROUCHER, 2020).

Na área do Câncer o termo dormência pode se dividir em dois conceitos principais:

1. Células tumorais que não se proliferam permanecendo nesse estado por um longo período de tempo sem morrer, referindo-se à “Dormência celular”;
2. Células tumorais que estão em equilíbrio entre a proliferação celular e a morte celular, referindo-se à “Dormência da massa tumoral” (população de células cancerosas que permanecem com um tamanho constante);

O que estes dois termos têm em comum é que ambos podem resultar no “câncer clinicamente indetectável” até mesmo após a ressecção do tumor primário, e o que os diferenciam entre si são os mecanismos que os geram, o que leva a apresentar diferentes biomarcadores e conseqüentemente distintas oportunidades terapêuticas de intervenção (MILLER *et al.*, 2021; PHAN e CROUCHER, 2020).

A fim de evitar erros conceituais, pode-se considerar Células Dormentes ou Quiescentes aquelas que estão em estado não proliferativo que sofreram parada do ciclo celular na fase G0-G1, segundo o que é descrito nos artigos de Phan e Croucher (2020) e Fiore e colaboradores (2018), como pode ser observado com mais detalhes na figura 27. No passado, essas células eram definidas por estarem em um estado de inatividade padrão adquirido de forma passiva, devido às condições desfavoráveis de proliferação. Mas atualmente, reúnem-se muitas evidências de que a Quiescência é um estado considerado diverso do ponto de vista molecular, não terminal (final) e tecido-específico que pode ser ativado por fatores do microambiente (FIORE *et al.*, 2018).

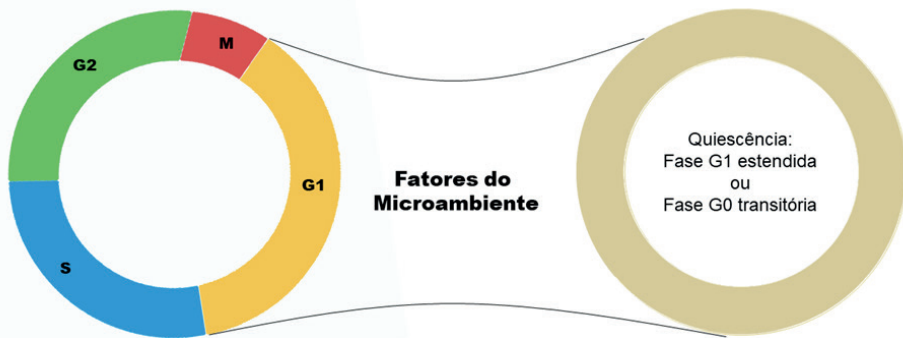


Figura 27: Representação do Ciclo Celular e do compartimento referente a Dormência/Quiescência. A maioria das células possuem um ciclo celular contínuo que tem como resultado a divisão celular (proliferação), e esse considerado o “Programa Padrão”, porém fatores presentes no microambiente podem acionar a Quiescência, “Programa Opcional”. As células no estado de Quiescência têm a capacidade de reentrar no ciclo celular, também devido a mudanças no seu microambiente. Adaptado de Fiore e colaboradores (2018).

9.2 DORMÊNCIA ENTRE CÉLULAS NORMAIS

Uma das funções mais essenciais e conservadas para as células é a proliferação, a qual ocorre quando existe um microambiente favorável com a disponibilidade de nutrientes e fatores de crescimento adequados. Sinais extracelulares desfavoráveis para a proliferação podem ser responsáveis pela Quiescência ou Dormência, termos utilizados para se referir a um estado de crescimento interrompido de células. Quiescência pode ser definida como um estado de parada do ciclo celular reversível, não proliferativo, em resposta a carência de nutrientes como glicose, aminoácidos ou fatores de crescimento importantes (MILLER *et al.*, 2021).

Fato é que pouco se conhece sobre os aspectos moleculares da Quiescência Celular, pois as células quiescentes possuem amplas variações quanto aos seus programas de expressão gênica em diferentes momentos e locais até mesmo dentro de um mesmo órgão. Características em comum que podem ser destacadas são regulação negativa de genes relacionados a proliferação e progressão do ciclo celular, juntamente com a regulação positiva de um conjunto de genes relacionados à inibição do ciclo celular e até mesmo de genes que conferem às células novas capacidades (FIORE *et al.*, 2018).

A dormência em células normais de mamíferos pode ser observada em alguns exemplos como as células-tronco hematopoiéticas, linfócitos e fibroblastos. As Células Tronco Hematopoiéticas (CTH) regulam diariamente o processo de produção de células sanguíneas, chamado hematopoiese. Existem duas populações diferentes de CTHs, dois diferentes nichos: as CTHs de curto prazo (“ativas”) que têm capacidade de se autorrenovar e se dividir frequentemente para renovação das células sanguíneas, e as CTHs de longo prazo (“dormentes”) conseguem se multiplicar apenas 5 ou mais vezes durante seu ciclo de vida, ou são ativadas para se proliferar em resposta a lesões. A importância evolutiva

de manter essas últimas células é diminuir o risco de mutações oncogênicas, além de ajudar a prevenir o esgotamento total (depleção) das células tronco (MILLER *et al.*, 2021; VALCOURT *et al.*, 2012).

Os linfócitos T, que são responsáveis pela resposta imune adaptativa, permanecem em estado quiescente até que estes sejam ativados pela apresentação de antígeno. Quando estão dormentes, são células pequenas em tamanho e possuem poucos transportadores de glicose na membrana, dependendo principalmente da autofagia para obtenção de energia. Manter esse estado previne tanto a exaustão celular como também o surgimento de doenças autoimunes (MILLER *et al.*, 2021; VALCOURT *et al.*, 2012).

Os Fibroblastos dérmicos humanos estão quase sempre no seu estado quiescente, secretando a matriz extracelular (MEC) para formar o ambiente externo. Porém, se tornam ativos em resposta a feridas, desempenhando funções de proliferação, migração e coordenação de respostas para cicatrização da ferida. Fibroblastos ativos e quiescentes possuem taxas metabólicas bem semelhantes, podendo-se dizer que o baixo metabolismo (hipometabolismo) não está relacionado diretamente com a quiescência celular (MILLER *et al.*, 2021; VALCOURT *et al.*, 2012).

9.3 DORMÊNCIA ENTRE CÉLULAS TUMORAIS

A Quiescência em células normais e seus mecanismos de regulação nos dão pistas sobre as vias que podem ser alteradas para promover a Quiescência em células tumorais. As células cancerosas estão inseridas em um microambiente muito dinâmico, em um meio composto por vasos sanguíneos e linfáticos, moléculas da Matriz Extracelular (MEC), fatores solúveis como citocinas, fatores de crescimento e células vizinhas que produzem vários sinais físicos e químicos. A própria célula pode influenciar no seu microambiente, através de instruções e modificações para a remodelação da MEC, podendo até se conectar ou não física e quimicamente com suas células vizinhas. No câncer, essa regulação fina e trocas recíprocas entre as células e seu microambiente é interrompida, e processos como os de Quiescência celular ficam desregulados (MILLER *et al.*, 2021; FIORE *et al.*, 2018).

Alterações no microambiente, como por exemplo, diminuição da concentração de oxigênio, ambiente com pH ácido e contato com células não cancerosas foram relacionados à indução e manutenção da dormência. Parece que a dormência das células cancerosas é rigidamente regulada pela microvasculatura, que, quando está estável, consegue formar um nicho ótimo para a promoção da dormência (VALLETE *et al.* 2019).

As flutuações e interrupções do fluxo sanguíneo ajudam na formação de um ambiente hipóxico dentro do tecido tumoral, ativando principalmente as vias moleculares envolvidas na hipóxia, como o fator induzido por hipóxia (HIF-1) e a Lisil Oxidase (LOX), os quais juntamente com mediadores centrais do nicho metastático regulam a dormência celular e o desenvolvimento de fenótipos semelhantes com os de Células Tronco. Essas

células quiescentes possuem propriedades que conferem a elas uma vantagem seletiva chave, como: baixo nível de replicação, baixa imunogenicidade e resistência as drogas (VALLETE *et al.* 2019).

Reforçando essa afirmação, o trabalho de Prati e colaboradores (2017) demonstrou que a linhagem de células de mama MDA-MB-231 expostas a hipóxia intermitente crônica *in vitro* entraram em um estado de dormência caracterizado pela parada do ciclo celular na fase G0-G1 e outro trabalho de Fluegen e colaboradores (2017), demonstrou que células tumorais cultivadas *in vitro* em condições de hipóxia ativaram marcadores de dormência e se tornaram propensas a entrarem no estado de quiescência (PHAN e CROUCHER, 2020). A hipóxia também mostrou estar implicada na formação das células cancerígenas poliploides gigantes (PGCCs) (LIU *et al.*, 2021).

A dormência nada mais é que um mecanismo adaptativo e evolutivo em resposta ao estresse do microambiente para a sobrevivência celular. Nas células tumorais, algumas vias são ativadas em resposta ao estresse, alguns exemplos que podem ser citados é a combinação da resposta a proteínas mal envelopadas (UPR- *Unfolded Protein Response*, no qual o Reticulo Endoplasmático exerce papel principal nesse processo) e a autofagia (YADAV *et al.*, 2018; VALLETE *et al.* 2019).

No primeiro mecanismo, o Fator Tradução Eucariótico 2-alfa quinase 3 (EIF2AK3) também conhecido como PERK inativa o Fator de Iniciação Eucariótico 2 (EIF2) através da fosforilação, e como consequência acontece um bloqueio de síntese de proteína geral, de modo a desencadear a dormência, que corresponde a parada do ciclo celular na fase G0/G1. O segundo mecanismo, é um processo extremamente conservado de autodegradação que desempenha um papel muito importante na sua sobrevivência. Parece que o gene relacionado à autofagia 7 (ATG7), além de ser essencial para a autofagia tem associação à dormência (YADAV *et al.*, 2018; VALLETE *et al.* 2019).

Ainda pode ocorrer outro mecanismo não convencional, o canibalismo, no qual as células cancerosas 'se alimentam' de seus vizinhos para sobreviverem. Alterações e marcas Epigenéticas são observadas em resposta à exposição a drogas e à privação de nutrientes que levam a sobrevivência celular como, por exemplo, perda de H3K4me3 e H3K27me3, e ganho de H3K9me3. Na figura 28 é feito um resumo sobre as características principais da dormência em células tumorais e seus principais reguladores (YADAV *et al.*, 2018; VALLETE *et al.* 2019).

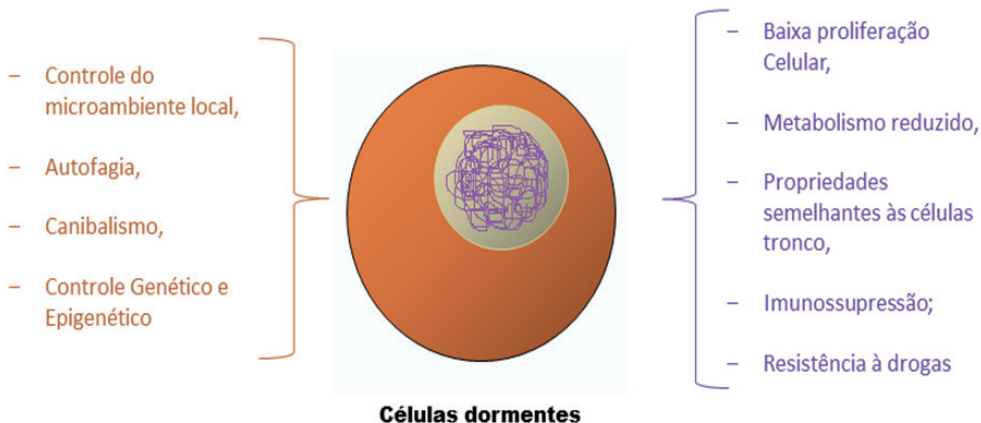


Figura 28: Esquema com os reguladores chave da dormência em células tumorais (em laranja) e as principais características apresentadas por essas células (em roxo). Adaptado de Vallete e colaboradores (2019).

Observou-se em tumores primários, que as células dormentes sofriam a Transição Epitélio Mesênquima (EMT) desenvolvendo assim um fenótipo migratório e invasivo, ou seja, mais propenso à ocorrência de metástases. Nesse tipo de tumor as mutações somáticas são as principais responsáveis por promover a resistência à apoptose, senescência, evasão do sistema imunológico e o desencadeamento de neoangiogênese. É importante destacar que tanto a angiogênese quanto a resposta imunológica são importantes na manutenção da dormência dessa massa tumoral. Outras vias de sinalização como RAS-MEK-ERK/MAPK e PI3K-Akt, como a instabilidade genômica contribuem para a dormência, além de sinais de estresse como a resposta oxidativa e a ativação da resposta a proteínas mal envelopadas (UPR) possuem juntas grande desempenho na dormência metastática quanto na reativação dessas células (YADAV *et al.*, 2018).

9.4 DORMÊNCIA ENTRE PGCCS

No contexto das PGCCs, pelo fato do seu desenvolvimento se assemelhar com a embriogênese normal (formando estruturas semelhantes a blastocistos), reconhece-se a dormência relacionada com a Diapausa Embrionária (DE) também compartilhada às PGCCs (processo evolutivamente conservado, o qual ocorre a parada do desenvolvimento embrionário do blastocisto em resposta ao estresse ambiental). As PGCCs podem ter um único núcleo gigante (mononucleadas), ou podem ter múltiplos núcleos (multinucleadas), os quais têm formato irregular e diferentes níveis de atividade proliferativa. As PGCCs são encontradas em aproximadamente 37% dos tumores humanos, geralmente indicam câncer de alto grau e prognóstico ruim (LIU *et al.*, 2021).

Pode-se afirmar que essas Células Gigantes Poliploides podem aumentar significativamente em número, assim como entrar em Dormência após tratamentos como a

quimioterapia, radioterapia e o uso de Cloreto de Cobalto (CoCl₂) (utilizado para mimetizar a hipóxia). Já foi observado a resistência terapêutica em vários tipos de tumores sólidos como: câncer de ovário, próstata, mama, colorretal e melanoma, isso porque as *PGCCs* podem desenvolver estruturas semelhantes a blastocistos conseguindo gerar uma ampla variedade de cânceres de alto grau sem diferenciação adequada. Geralmente, essas células são consideradas erroneamente como “mortas” nos ensaios pré-clínicos convencionais, nos quais realizam o cultivo celular ou utilizam modelos animais (MIRZAYANS *et al.*, 2020; LIU *et al.*, 2021).

9.4.1 Relação entre Diapausa Embrionária e a Dormência em *PGCCs*

Qual a relação entre *PGCCs* e dormência? Tendo como referência o artigo de Liu e colaboradores (2021), o qual afirma que a dormência acontece principalmente por causa do ciclo de vida dessas células gigantes (as quais podem gerar estruturas parecidas com blastocistos que são capazes de entrar em Diapausa, processo que também pode ser observado em insetos e mamíferos) e é usado para sobrevivência dessas células em condições de estresse do próprio microambiente. No caso das *PGCCs*, elas podem entrar em dormência em decorrência ao estresse causado pelos agentes terapêuticos genotóxicos.

A Diapausa Embrionária (DE) é citada como a raiz da dormência, e que, embora as fases da DE em humanos não tenham sido estudadas, foi proposto que exista uma possibilidade de ocorrer também. Evidências recentes que apoiam essa afirmação surgiram de biólogos pesquisadores da área do câncer, os quais relataram que células persistentes e tolerantes a drogas lembravam assinaturas transcricionais da DE (LIU *et al.*, 2021).

No trabalho de Rehman e colaboradores (2021) que estudaram as células de câncer colorretal, mostraram que elas adquiriram a capacidade de se tornarem resistentes a droga e nesse estado foi observado que elas possuíam semelhanças à DE sendo dependentes de autofagia e possuíam supressão de mTOR para conseguirem sobreviver.

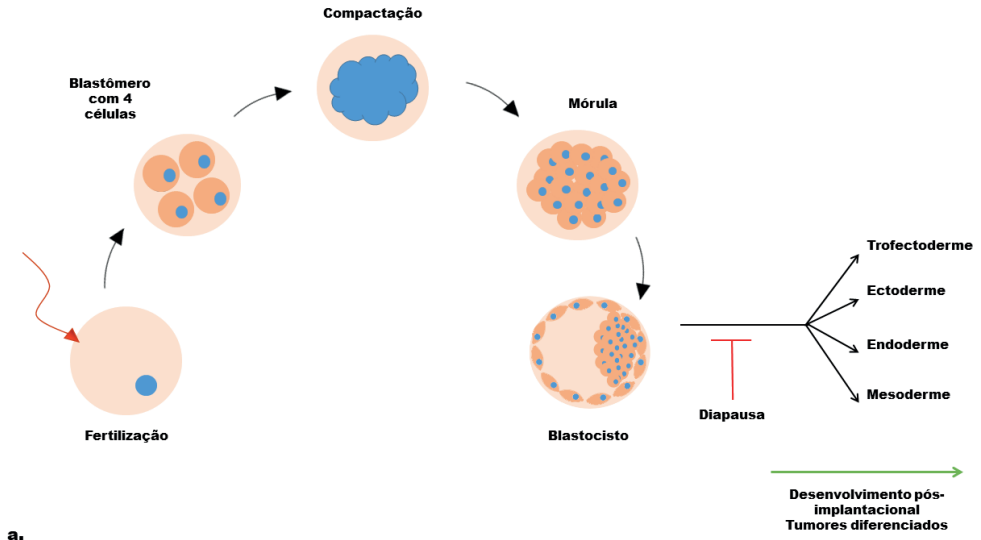
Outro trabalho de Dhimolea e colaboradores (2021) demonstrou que células quimiorresistentes tinham o programa Myc suprimido, fenótipo que se relaciona com o fenótipo de DE, o qual já está bem descrito por ser induzido pela depleção de Myc. E, dessa forma, consegue induzir as células a um estágio equivalente a Diapausa Pluripotente em blastocistos (LIU *et al.*, 2021).

Os trabalhos de Liu e colaboradores (2021), e Was e colaboradores (2018) discutem o desenvolvimento e as possíveis origens potenciais da DE, o que não ocorreu nos trabalhos anteriormente citados. As estruturas embrionárias iniciais que acontecem em *PGCCs* são essenciais para fornecer uma base estrutural e de desenvolvimento para ocorrer a DE. As *PGCCs* desenvolvem *stemness* (a capacidade de diferenciação e replicação) através de um mecanismo de reprogramação celular que é muito parecido com o que acontece com

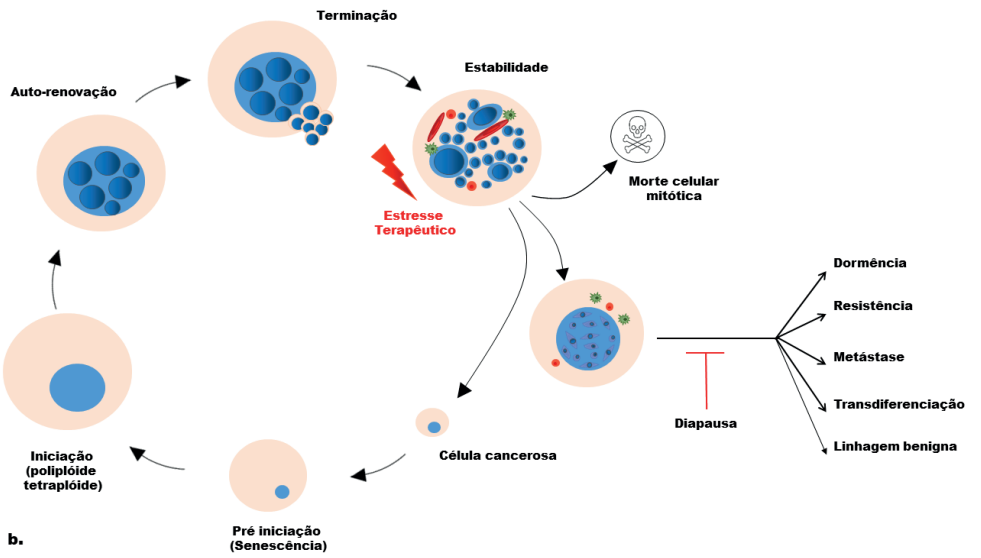
o embrião no seu estágio de Blastômero para gerar um blastocisto, então essas células gigantes podem entrar em Diapausa para dormência em respostas ao estresse gerado pelo tratamento (LIU *et al.*, 2021).

Para melhorar o entendimento, na figura 29a é possível ver a hipotética Diapausa Embrionária. Após cessar esse estresse o blastocisto pode se aderir ao útero, acontecendo seu desenvolvimento pós implantacional, ou então esse mecanismo pode ser interrompido num estágio específico de desenvolvimento para o surgimento de tumores diferenciados (LIU *et al.*, 2021).

Já na figura 29b, observa-se o ciclo de vida das PGCCs, em que acontece o aumento do tamanho celular e de ploidia, mecanismo pelo qual essas células conseguem reestruturar completa ou parcialmente seu genoma. Então, dessa forma, essas células se desenvolvem em uma estrutura semelhante à encontrada nos blastocistos, podendo entrar em Diapausa induzida por terapia. O despertar dessa Diapausa pode levar ao surgimento de células resistentes ou metastáticas, e como consequência levar à recidiva e metástase no câncer, como também à transdiferenciação em várias linhagens benignas (LIU *et al.*, 2021).



a.



b.

Figura 29: Esquema comparando a Diapausa Embrionária (hipotética) no desenvolvimento do blastocisto com a Diapausa Induzida por terapia no desenvolvimento das *PGCCs*. a) Após a fertilização do ovócito, o zigoto sofre clivagens progressivas até formar o blastômero de 2 a 4 células, e este quando chega ao estágio de 6 a 8 células se compacta formando a mórula. A partir da mórula que se desenvolve o blastocisto. b) O ciclo de vida das *PGCCs* gera estruturas semelhantes a blastocistos, que pode ser observado pelo aumento de tamanho celular e ploidia, essas células sofrem diapausa por dormência. O despertar da diapausa pode levar ao aparecimento de células resistentes, metastáticas ou levar a sua transdiferenciação em linhagens celulares benignas. Fonte: Adaptado de Liu e colaboradores (2021).

9.5 HALLMARKS DA DORMÊNCIA DE CÉLULAS TUMORAIS

As Células Tumorais Dormentes (CTDs) estão sob controle intrínseco da própria célula, como também pelo controle extrínseco que é caracterizado pelo ambiente local ou nicho em que ocupam (PHAN e CROUCHER, 2020). O processo de dormência é muito

dinâmico, por isso podemos considerar algumas características principais ou marcas (*Hallmarks*) desse estado das células cancerosas dormentes, as quais estão sintetizadas abaixo e apresentadas na figura 30.

- Dependência do nicho: as células tumorais fazem interações com as células do nicho e sofrem adaptações a esse meio;
- Parada do ciclo celular: essas células sofrem parada do ciclo celular G0-G1 e uma reprogramação celular para sobreviver ao nicho;
- Resistência terapêutica: capacidade adquirida de sobrevivência após tratamento, como por exemplo, pós quimioterapia;
- Evasão/escape imune: também denominada “Camuflagem Imunológica”, é a capacidade que essas células têm de escapar do sistema imunológico, permitindo que permaneçam nesse estado de dormência por um longo prazo;
- Recidiva metastática: capacidade adquirida após mudanças no nicho que reativam as células dormentes, as quais se proliferam e dispersam podendo formar novos tumores;
- Reversibilidade: capacidade que essas células têm em entrar e sair da dormência alternadamente.

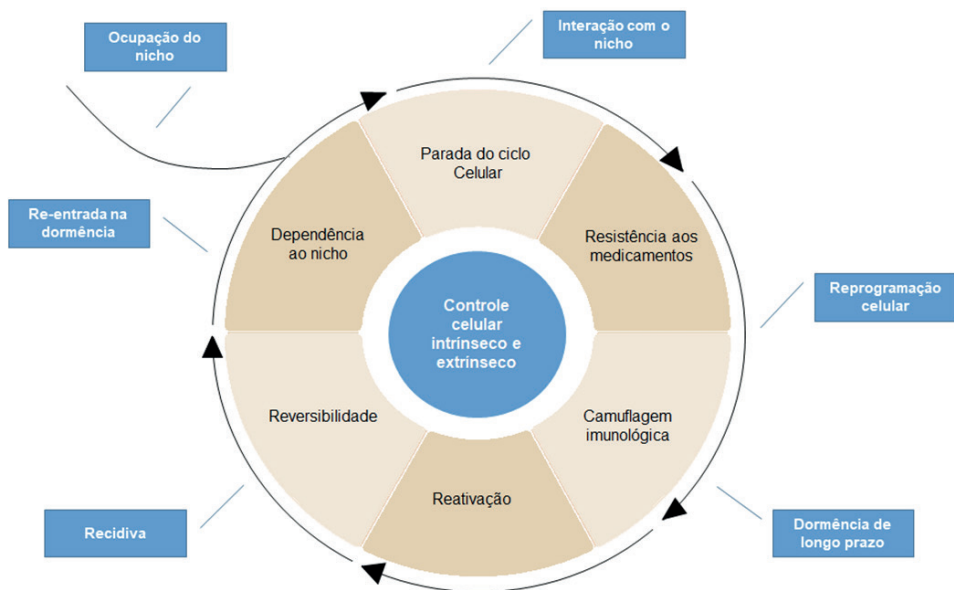


Figura 30: Associação do ciclo de vida das células tumorais dormentes e suas características adquiridas. Primeiramente as células cancerosas ocupam e interagem com o nicho, após engajamento dessas células com os receptores presentes no nicho, estas sofrem parada do ciclo celular na fase G0-G1 e ocorre a reprogramação celular necessária para sua adaptação e sobrevivência ao nicho. A camuflagem imunológica faz parte da sua adaptação, na qual a célula ativa mecanismos de evasão imunológica, o qual permite que ela consiga permanecer no estado de dormência à longo prazo. Estas células podem ser reativadas, as quais conseguem se proliferar e se manifestar como uma recidiva metastática, devido às mudanças no nicho. Todos esses estágios apresentam as características principais que definem a dormência em células tumorais, como: dependência de nicho; parada do ciclo celular; resistência à droga; camuflagem imunológica; reativação; e reversibilidade. Fonte: Adaptado de Phan e Croucher (2020).

9.6 PERSPECTIVAS

9.6.1 Principais estratégias contra Células Tumorais Dormentes

Nessa seção serão discutidas as principais estratégias utilizadas atualmente contra as Células Tumorais Dormentes (CTDs) num contexto mais abrangente, e logo em seguida será apresentado o assunto em relação as *PGCCs*. Hoje em dia existe um número pequeno de estratégias bem validadas e alvo direcionadas à dormência, pois há uma grande limitação de modelos animais robustos e representativos para a Dormência de Células Tumorais. Por isso, ainda é considerado um desafio a busca por estratégias e alvos em CTDs. Sabe-se que é de grande relevância entender os mecanismos que levam a parada do ciclo celular para dessa maneira identificar novos agentes farmacológicos que conseguem atingir com precisão essas células (RECASENS e MUNOZ, 2019; PHAN e CROUCHER, 2020). Existem três estratégias diferentes para esse objetivo que são:

- a. Manter as células tumorais num estado dormente de longo prazo e impedir a reativação ou recidiva metastática;
- b. Reativar as CTDs para poder ressensibilizá-las à quimioterapia citotóxica;
- c. Eliminar/matar completamente as CTDs.

Ainda não se sabe qual dessas estratégias, apresentadas acima, seria a mais eficaz na prática clínica (RECASENS e MUNOZ, 2019). Com os avanços nos estudos de células únicas (*single-cell*), pode-se agora direcionar especificamente o tratamento para um determinado estágio vulnerável do ciclo celular dessas células e impedir a progressão tumoral para metástases. Parece ser mais eficaz a utilização de terapias combinadas para direcionar medicamentos para mais de um estágio no ciclo celular do que um direcionamento único para apenas um estágio do ciclo de vida dessas células (PHAN e CROUCHER, 2020).

Phan e Croucher (2020) propõem o direcionamento do tratamento para os diferentes estágios do ciclo de vida das CTDs: ocupação, interação, adaptação e a reativação dessas células ao nicho, como também o direcionamento para as interações entre CTDs e células imunes no nicho.

Como o intuito desse tópico é dar uma visão geral sobre as perspectivas terapêuticas para as CTDs, construiu-se os Quadros 2, 3 e 4 para resumirem e apontarem a definição, vantagens e desvantagens das três principais estratégias terapêuticas apresentadas acima com base no artigo de Recasens e Munoz (2019):

Quadro 2: Estratégia em manter a dormência

Definição	Estratégia de “dormir”
Estratégia	A dormência pode ser mantida suprimindo a sinalização proliferativa, ativando vias de dormência ou fazendo a entrega de componentes de nichos de dormência no microambiente.
Exemplos	Antagonistas ER, inibidores CDK (4 e 6), todos os ácidos <i>trans</i> retinóicos e componentes de dormência de suporte ao nicho.
Vantagens	- Previne a recorrência e metástase do câncer; - Evita a reativação das células dormentes.
Desvantagens	- Doença residual mínima que exige um tratamento ainda indefinido; - Não são todas as células que respondem; - Algumas células ainda possuem proliferação muito lenta causando o crescimento do tumor.

ER: receptor de estrógeno.

Quadro 3: Estratégia em reativar o tumor

Definição	Estratégia de “despertar”
Estratégia	Forçar a entrada dessas células no ciclo celular, para melhorar a eficiência das drogas anti-proliferativas. Tem como alvo os componentes responsáveis pela dormência presentes no microambiente.
Exemplos	Anticorpos contra osteopontina, G-CSF, IFN α e inibidores de quinases DYRK1B.
Vantagens	- Aumentam a eficácia do uso de drogas antiproliferativas.
Desvantagens	- Não são todas as células que respondem, podendo persistir a doença residual mínima; - Células reativadas podem ser mais agressivas e resistentes; - Pode piorar a sobrevida do paciente se o agente antiproliferativo usado após a reativação não for 100% eficaz.

G-CSF: fator estimulador de colônias de granulócitos; IFN: interferon.

Quadro 4: Estratégia em eliminar as células tumorais dormentes (CTDs)

Definição	Estratégia de “extinguir”
Estratégia	Drogas alvo que irão matar diretamente as células dormentes.
Exemplos	Inibidores de IGF-1R, inibidores de fosforilação oxidativa, inibidores de autofagia, inibidores de Src + MEK1/2, inibidores de KDM e HDAC, ativadores de ferroptose.
Vantagens	- Erradicam as células dormentes; - Se 100% efetiva, não existe o risco de doença residual mínima.
Desvantagens	- Nem todas as células respondem; - Se não for 100% efetiva, essas células podem ter o risco de desenvolverem um fenótipo mais agressivo.

IGF-1R: receptor do fator de crescimento tipo insulina 1; HDAC: histona desacetilase; MEK: proteína quinase ativada por mitógenos.

9.6.2 Principais estratégias contra as *PGCCs*

Abordar-se-á aqui um contexto geral sobre possíveis terapias contra *PGCCs*, pois atualmente ainda se está tentando compreender qual a melhor estratégia para atacar essas Células Gigantes poliploides. Parece que terapias combinadas que conseguem atingir tanto as Células Tumorais no geral, como as *PGCCs* por apresentarem vulnerabilidades exclusivas podem ser mais eficazes e promissoras. Para poder atacar diretamente as *PGCCs* pode-se explorar um conjunto de proteínas relacionadas à divisão celular que são diferencialmente expressas se comparadas com as células diplóides, pois descobriu-se que os genes responsáveis pela divisão celular meiótica estão regulados positivamente nas *PGCCs* juntamente com os genes que regulam a divisão mitótica (ZHANG *et al.*, 2020; LIU *et al.*, 2021).

O ciclo de vida das *PGCCs* também oferece grandes desafios e oportunidades para a intervenção terapêutica. Segundo o artigo de Liu e colaboradores (2021), serão resumidas a seguir sete intervenções e seus principais objetivos no Quadro 5, as quais são: 1. Prevenir a ativação do ciclo de vida das Células Gigantes; 2. Impedir a fase inicial de formação das *PGCCs*; 3. Eliminar a camuflagem imunológica; 4. Suprimir a renovação de *PGCCs*; 5. Attingir sua vulnerabilidade metabólica; 6. Prevenir sua reativação; 7. Gerar a sua diferenciação para linhagens benignas.

Quadro 5 – Resumo das sete estratégias terapêuticas sugeridas por Liu e colaboradores (2021)

Prevenir a ativação do ciclo de vida das Células Gigantes	Os agentes terapêuticos utilizados no tratamento podem tanto diminuir o tamanho do tumor como também promover a formação das <i>PGCCs</i> , por isso é preciso mudar a abordagem nos estágios iniciais de desenvolvimento de um medicamento para analisar se existe essa formação da poliploidia. Deve-se incluir nessa análise também a quantidade de dose e tempo para cada tipo de tumor, para que se alcance uma terapia individualizada ótima que consiga atingir o maior número de mortes de células tumorais com baixa ou mínima indução de Células Gigantes.
Impedir a fase inicial de formação das <i>PGCCs</i>	A estratégia tem como objetivo utilizar um medicamento que vai induzir a senescência e/ou diapausa (dormência) em combinação com uma droga senolítica para conseguir abortar a fase de pré-iniciação do ciclo de vida das <i>PGCCs</i> . Esse tratamento vai diminuir a formação e quimiorresistência de tais células. Os inibidores de CDK4/6 são os medicamentos pró-senescência com maior taxa de resposta em pacientes com câncer de mama e ovário atualmente. Os inibidores de Myc também podem ser uma opção, já que podem induzir a senescência e diapausa.
Eliminar a camuflagem imunológica	As <i>PGCCs</i> conseguem evadir o sistema imune, pois seu ciclo de vida é enriquecido por citocinas pró-inflamatórias imunossupressoras. A estratégia principal é utilizar bloqueadores para essas moléculas imunossupressoras, para alcançar o efeito terapêutico de bloquear os <i>checkpoints</i> imunológicos. Estudos recentes também apontam que a hipóxia está relacionada a um microambiente imunossupressor, pois o HIF-1 pode tanto induzir a expressão de PD-L1 como também regular positivamente o receptor CTLA-4. Por isso, seria adequado realizar a combinação da terapia anti-hipóxia com imunoterapia para dessa forma ajudar na sobrevivência das células T e prevenindo a inativação das funções dessas células nesse microambiente gerado pelas <i>PGCCs</i> .

<p>Suprimir a renovação de <i>PGCCs</i></p>	<p>Na etapa do ciclo de vida das <i>PGCCs</i> denominado “Auto-renovação”, o genoma dessas células é reestruturado para ativar o programa embrionário, e por isso apresenta alta instabilidade genômica, que pode ser utilizado como uma oportunidade para uma intervenção terapêutica. Nessa fase pode-se tentar redirecionar a diferenciação para um desenvolvimento benigno/normal. Análises de expressão gênica mostraram que um conjunto distinto e específico de genes são expressos no genoma poliploide, mas não são expressos no genoma diplóide, evidenciando que o genoma poliploide possui mecanismos exclusivos de replicação e divisão celular que podem ser utilizados como alvos terapêuticos. Um estudo que analisou de maneira funcional KIF18A, o qual codifica uma proteína cinesina mitótica, descobriu que ela é essencial para a viabilidade de células poliploides, mas não diplóides.</p>
<p>Atingir sua vulnerabilidade metabólica</p>	<p>O microambiente hipóxico consegue promover a formação de <i>PGCCs</i>, e o HIF-1 tem papel principal na regulação da hipóxia, já possuindo muitos inibidores que mostraram ser eficazes e promissores. A partir das <i>PGCCs</i> podem se originar células endoteliais vasculares, que podem restaurar o suprimento sanguíneo, o que pode ocasionar a quimiorresistência. Por isso, combinar uma terapia anti-angiogênese com quimioterapia poderia ser uma alternativa eficaz. Além disso, essas células têm uma taxa metabólica mais alta do que células não cancerosas, muitos estudos já demonstraram que <i>PGCCs</i> aumentam sua dependência da glicólise sendo sensíveis à inibição dessa via. O esgotamento de nutrientes pode induzir a diapausa, através da regulação positiva do transportador de glutamina, então seria uma possibilidade inibir os transportadores de glutamina, que levam a saída do estado de diapausa epigenético dessas células.</p>
<p>Prevenir sua reativação</p>	<p>A saída do estado de diapausa está associada a um aumento de atividades na via de mTOR, e a persistência nesse estado mostrou estar relacionada com um aumento nas vias glicolíticas e lipolíticas. Em estudos com células tronco embrionárias de camundongos, fizeram a deleção de Myc, o que permitiu a entrada das células num estado dormente pluripotente que mimetizava a diapausa embrionária. Uma possível abordagem terapêutica seria utilizar medicamentos para bloquear Myc ou atividade de autofagia que podem evitar o despertar dessas células. As <i>PGCCs</i> geram células filhas através de brotamento ou rebentamento assim como acontece em fungos, bactérias e protozoários. A proteína matriz de filovírus VP40 demonstrou conduzir esse processo de brotamento, logo essa proteína pode ser um alvo importante para prevenir a formação de células filhas.</p>
<p>Gerar a diferenciação para linhagens benignas</p>	<p>Outra forma também de limitar esse brotamento é a terapia de diferenciação, que tem como objetivo a indução da diferenciação dos tumores malignos que estavam presentes em tecidos benignos. Os fatores presentes no meio embrionário mostraram serem capazes de reprogramar células malignas em um fenótipo benigno. Alguns exemplos são o uso do ácido retinóico ou o arsênio que conseguiu causar a diferenciação na leucemia promielocítica aguda, e o uso de inibidores da histona desacetilase ou isocitrato desidrogenase que também podem desempenhar um papel importante tanto em tumores líquidos como em tumores sólidos nessa terapia de diferenciação.</p>

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As discussões, análises e exposições feitas neste livro são apenas um destaque inicial acerca dessas células peculiares - *PGCCs* - altamente importantes para o direcionamento do nosso entendimento do que é o câncer e como tratá-lo da melhor forma possível. As ideias aqui desenvolvidas com base em diversos autores de grande renome na área oncológica, através de figuras e dados experimentais ou de revisão, evidenciam uma abordagem de estudo focalizada muito no aspecto funcional, morfológico e histológico das *PGCCs*. Quanto às técnicas e instrumentos de coleta de dados foi evidenciado uma variedade de resultados e discussões levantados frente aos inúmeros objetivos e hipóteses propostos, gerando assim, uma variedade importante nos trabalhos selecionados.

Dessa forma, tal variedade de informações se apresenta como parte de um quebra-cabeça ainda em construção sobre as *PGCCs*, demandando uma intensa elucidação molecular e celular perpassadas por pesquisas cada vez mais holísticas (e integradas), multidisciplinares, colaborativas e translacionais. Logo, é crucial a realização de mais estudos que visem compreender as *PGCCs* quanto um entrave a terapias anticâncer, visando novas estratégias que possam interromper o curso da progressão tumoral de maneira personalizada e individualizada para cada paciente, prezando por melhorias na qualidade de vida e sobrevida (ZHANG *et al.*, 2020; LIU *et al.*, 2021).

Dessa maneira, é crucial aumentar os investimentos e aprofundamentos nesta linha de investigação demonstrando a importância do intercâmbio de informações e reflexões sobre a pesquisa das *PGCCs*. Para tanto, planejamos uma continuação desta obra em um próximo livro/volume que possa abarcar com maiores detalhes as questões evolutivas, filogenéticas, físicas (biofísica, teoria do caos e quântica), químicas (termodinâmica e quântica), biológicas recentes, terapêuticas, tecnológicas e clínicas, tópicos de extrema importância para continuar a história das *PGCCs* sob outras visões holísticas integradas.

Com base nisso, pretendemos complementar a compreensão aqui iniciada sobre a complexidade das *PGCCs* como sendo um espelho para a complexidade do câncer e, assim, deixar clara a importância de se continuar estudando as *PGCCs*. Isto porque, esses estudos deverão fornecer a base molecular do mecanismo de ação dos agentes antineoplásicos indutores de *PGCCs*, assim como os fatores preditivos de resposta aos mesmos, auxiliando a definir o provável perfil do paciente que se beneficiará pela terapia direcionada. Ao mesmo tempo, esse conhecimento mecanístico-molecular e sua ação sobre o desenvolvimento de *PGCCs* auxiliará na estruturação racional dos protocolos clínicos, e, dessa maneira, poderão ser montados esquemas de tratamento mais efetivos, estabelecendo os pilares da Pesquisa Translacional Racional em Oncologia.

REFERÊNCIAS

ADAMS, Daniel L. *et al.* Circulating giant macrophages as a potential biomarker of solid tumors. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 111, n. 9, p. 3514-3519, 2014.

ADIBI, Rezvan; MOEIN, Shiva; GHEISARI, Yousof. Cisplatin-resistant ovarian cancer cells reveal a polyploid phenotype with remarkable activation of nuclear processes. **Advanced Biomedical Research**, v. 12, 2023.

ALAMEDDINE, Raafat S.; HAMIEH, Lana; SHAMSEDDINE, Ali. From sprouting angiogenesis to erythrocytes generation by cancer stem cells: evolving concepts in tumor microcirculation. **BioMed research international**, v. 2014, 2014.

ALHADDAD, Lina *et al.* Polyploid/Multinucleated giant and slow-cycling cancer cell enrichment in response to X-ray irradiation of human glioblastoma multiforme cells differing in radioresistance and TP53/PTEN status. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 2, p. 1228, 2023.

ALHARBI, Abdullah M. *et al.* Prostatic Adenocarcinoma With Focal Pleomorphic Giant Cell Features. **The American journal of surgical pathology**, v. 42, n. 10, p. 1286-1296, 2018.

ALI, Abdullah Mahmood *et al.* Circulating cancer giant cells with unique characteristics frequently found in patients with myelodysplastic syndromes (MDS). **Medical Oncology**, v. 40, n. 7, p. 204, 2023.

AMEND, Sarah R. *et al.* Polyploid giant cancer cells: Unrecognized actuators of tumorigenesis, metastasis, and resistance. **The Prostate**, v. 79, n. 13, p. 1489-1497, 2019.

ARUN, Raj Pranap *et al.* Simulated microgravity increases polyploid giant cancer cells and nuclear localization of YAP. **Scientific reports**, v. 9, n. 1, p. 1-12, 2019.

BARAMIYA, Mamuka G.; BARANOV, Eugene. From cancer to rejuvenation: incomplete regeneration as the missing link (Part I: the same origin, different outcomes). **Future Science OA**, v. 6, n. 3, p. FSO450, 2020.

BARAMIYA, Mamuka G. *et al.* From cancer to rejuvenation: incomplete regeneration as the missing link (part II: rejuvenation circle). **Future Science OA**, v. 6, n. 8, p. FSO610, 2020.

BEAUSÉJOUR, Christian M. *et al.* Reversal of human cellular senescence: roles of the p53 and p16 pathways. **The EMBO journal**, v. 22, n. 16, p. 4212-4222, 2003.

BHARADWAJ, Deblina; MANDAL, Mahitosh. Senescence in polyploid giant cancer cells: A road that leads to chemoresistance. **Cytokine & growth factor reviews**, v. 52, p. 68-75, 2020.

BLAGOSKLONNY, Mikhail V. Cell cycle arrest is not senescence. **Aging (Albany NY)**, v. 3, n. 2, p. 94, 2011.

CARAVACA, P. M. Microambiente tumoral y células madre del cáncer. Modelos celulares. **Trabalho de Conclusão de Curso – Graduação em Biologia**. Universidade de Sevilla, Sevilla, 2020. Disponível em: <<https://hdl.handle.net/11441/101430>>. Acesso em: 11 jan. 2022.

- CARCERERI DE PRATI, Alessandra *et al.* Metastatic breast cancer cells enter into dormant state and express cancer stem cells phenotype under chronic hypoxia. **Journal of cellular biochemistry**, v. 118, n. 10, p. 3237-3248, 2017.
- CASOTTI, Matheus Correia *et al.* Computational Biology Helps Understand How Polyploid Giant Cancer Cells Drive Tumor Success. **Genes**, v. 14, n. 4, p. 801, 2023.
- CASTILLO, Laura Nalleli Garrido *et al.* Polyploid Giant Cancer Cells Are Frequently Found in the Urine of Prostate Cancer Patients. **Cancers**, v. 15, n. 13, p. 3366, 2023.
- CHEN, Junsong *et al.* Polyploid giant cancer cells (PGCCs): the evil roots of cancer. **Current cancer drug targets**, v. 19, n. 5, p. 360-367, 2019.
- CHIANG, Goh Teik *et al.* Recurrent Giant Cell Tumor of Tendon Sheath: A Case Report. **Asian Journal of Orthopaedic Research**, p. 1-5, 2018.
- COFRE, Jaime; SAALFELD, Kay. The first embryo, the origin of cancer and animal phylogeny. I. A presentation of the neoplastic process and its connection with cell fusion and germline formation. **Frontiers in Cell and Developmental Biology**, v. 10, p. 1067248, 2023.
- COLLADO, Manuel; BLASCO, Maria A.; SERRANO, Manuel. Cellular senescence in cancer and aging. **Cell**, v. 130, n. 2, p. 223-233, 2007.
- COSTA, P. L. N. O microambiente tumoral como alvo terapêutico: avaliação do efeito de antagonistas do receptor de bradicinina tipo 1 em melanoma murino. **Tese (doutorado) – Curso de Pós-Graduação em Ciências**. Fundação Antônio Prudente – São Paulo, 2009.
- CUNHA, Gerald R. *et al.* Role of the stromal microenvironment in carcinogenesis of the prostate. **International journal of cancer**, v. 107, n. 1, p. 1-10, 2003.
- DAWSON, Michelle R. *et al.* Force balancing ACT-IN the tumor microenvironment: Cytoskeletal modifications in cancer and stromal cells to promote malignancy. **International review of cell and molecular biology**, v. 360, p. 1-31, 2021.
- DEMIN, Sergei; BERDIEVA, Mariia; GOODKOV, Andrew. Cell-cell fusions and cell-in-cell phenomena in healthy cells and cancer: Lessons from protists and invertebrates. In: **Seminars in cancer biology**. Academic Press, 2022. p. 96-105.
- DONOVAN, Prudence *et al.* Hyperdiploid tumor cells increase phenotypic heterogeneity within Glioblastoma tumors. **Molecular bioSystems**, v. 10, n. 4, p. 741-758, 2014.
- DÖRNEN, Jessica *et al.* Cell fusion-mediated tissue regeneration as an inducer of polyploidy and aneuploidy. **International journal of molecular sciences**, v. 21, n. 5, p. 1811, 2020.
- DUDKOWSKA, M. *et al.* The role of autophagy in escaping therapy-induced polyploidy/senescence. **Advances in Cancer Research**, v. 150, p. 209-247, 2021. <https://doi.org/10.1016/bs.acr.2021.01.004>.
- ERENPREISA, Jekaterina *et al.* Paradoxes of cancer: Survival at the brink. In: **Seminars in cancer biology**. Academic Press, 2022. p. 119-131.

ERENPREISA, Jekaterina *et al.* Spatial-temporal genome regulation in stress-response and cell-fate change. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 3, p. 2658, 2023.

ERENPREISA, Jekaterina *et al.* The “virgin birth”, polyploidy, and the origin of cancer. **Oncoscience**, v. 2, n. 1, p. 3, 2015.

ERENPREISA, Jekaterina *et al.* The Price of Human Evolution: Cancer-Testis Antigens, the Decline in Male Fertility and the Increase in Cancer. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 14, p. 11660, 2023.

ERENPREISA, Jekaterina; CRAGG, Mark S. Three steps to the immortality of cancer cells: senescence, polyploidy and self-renewal. **Cancer cell international**, v. 13, n. 1, p. 1-12, 2013.

ERENPREISA, Jekaterina; KALEJS, M.; CRAGG, M. S. Mitotic catastrophe and endomitosis in tumour cells: an evolutionary key to a molecular solution. **Cell biology international**, v. 29, n. 12, p. 1012-1018, 2005.

FARIA DO VALLE, Ítalo. Recent advances in network medicine: From disease mechanisms to new treatment strategies. **Multiple Sclerosis Journal**, v. 26, n. 5, p. 609-615, 2020.

FEI, F. *et al.* The number of polyploid giant cancer cells and epithelial-mesenchymal transition-related proteins are associated with invasion and metastasis in human breast cancer. **Journal of Experimental & Clinical Cancer Research**, v. 34, n. 1, p. 1-13, 2015.

FEI, Fei *et al.* CK7 expression associates with the location, differentiation, lymph node metastasis, and the Dukes' stage of primary colorectal cancers. **Journal of Cancer**, v. 10, n. 11, p. 2510, 2019a.

FEI, Fei *et al.* Formation of polyploid giant cancer cells involves in the prognostic value of neoadjuvant chemoradiation in locally advanced rectal cancer. **Journal of oncology**, v. 2019, 2019b.

FEI, Fei *et al.* Molecular mechanisms by which S100A4 regulates the migration and invasion of PGCCs with their daughter cells in human colorectal cancer. **Frontiers in oncology**, v. 10, p. 182, 2020.

FEI, Fei *et al.* Syncytin 1, CD9, and CD47 regulating cell fusion to form PGCCs associated with cAMP/PKA and JNK signaling pathway. **Cancer medicine**, v. 8, n. 6, p. 3047-3058, 2019c.

FEI, Fei *et al.* The number of polyploid giant cancer cells and epithelial-mesenchymal transition-related proteins are associated with invasion and metastasis in human breast cancer. **Journal of Experimental & Clinical Cancer Research**, v. 34, n. 1, p. 1-13, 2015.

FEI, Fei *et al.* The subcellular location of cyclin B1 and CDC25 associated with the formation of polyploid giant cancer cells and their clinicopathological significance. **Laboratory Investigation**, v. 99, n. 4, p. 483-498, 2019d.

FIORE, Ana Paula Zen Petisco; RIBEIRO, Pedro de Freitas; BRUNI-CARDOSO, Alexandre. Sleeping beauty and the microenvironment enchantment: microenvironmental regulation of the proliferation-quiescence decision in normal tissues and in cancer development. **Frontiers in cell and developmental biology**, v. 6, p. 59, 2018.

FLUEGEN, Georg *et al.* Phenotypic heterogeneity of disseminated tumour cells is preset by primary tumour hypoxic microenvironments. **Nature cell biology**, v. 19, n. 2, p. 120-132, 2017.

- GLASSMANN, Alexander *et al.* Staurosporine induces the generation of polyploid giant cancer cells in non-small-cell lung carcinoma A549 cells. **Analytical Cellular Pathology**, v. 2018, 2018.
- HANAHAN, Douglas. Hallmarks of cancer: new dimensions. **Cancer discovery**, v. 12, n. 1, p. 31-46, 2022.
- HANAHAN, Douglas; WEINBERG, Robert A. The hallmarks of cancer. **Cell**, v. 100, n. 1, p. 57-70, 2000.
- HANAHAN, Douglas; WEINBERG, Robert A. Hallmarks of cancer: the next generation. **Cell**, v. 144, n. 5, p. 646-674, 2011.
- HASS, Ralf; VON DER OHE, Juliane; DITTMAR, Thomas. Cancer cell fusion and post-hybrid selection process (PHSP). **Cancers**, v. 13, n. 18, p. 4636, 2021.
- HENSCHEL, Letícia D. V. Metabolismo Energético de Células Tumerais: Características e Implicações no Diagnóstico e Terapia do Câncer. Orientador: Dr. Luiz Claudio Fernandes. Aguardando publicação (no prelo). 77 f. **TCC (Graduação) - Bacharel em Biomedicina**, Departamento de Fisiologia, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2021.
- HERBEIN, Georges; NEHME, Zeina. Polyploid giant cancer cells, a hallmark of oncoviruses and a new therapeutic challenge. **Frontiers in Oncology**, v. 10, 2020.
- JOUNG, J. *et al.* Tumor heterogeneity predicts metastatic potential in colorectal cancer. **Clinical Cancer Research**, v. 23, n. 23, p. 7209-7216, 2017.
- KALLURI, R.; NEILSON, E. G. Epithelial-mesenchymal transition and its implications for fibrosis. **The Journal of clinical investigation**, v. 112, n. 12, p. 1776-1784, 2003.
- KALLURI, R.; WEINBERG, R. A. The basics of epithelial-mesenchymal transition. **The Journal of clinical investigation**, v. 119, n. 6, p. 1420-1428, 2010.
- KIENLE, Gunver; KIENE, Helmut. From reductionism to holism: systems-oriented approaches in cancer research. **Global Advances in Health and Medicine**, v. 1, n. 5, p. 68-77, 2012.
- KOSTECKA, L. G.; PIENTA, K. J.; AMEND, S. R. Lipid droplet evolution gives insight into polyaneploid cancer cell lipid droplet functions. **Medical Oncology**, v. 38, n. 133, 2021.
- LI, Xiaoran *et al.* Spatiotemporal view of malignant histogenesis and macroevolution via formation of polyploid giant cancer cells. **Oncogene**, v. 42, n. 9, p. 665-678, 2023.
- LIN, Ke-Chih *et al.* The role of heterogeneous environment and docetaxel gradient in the emergence of polyploid, mesenchymal and resistant prostate cancer cells. **Clinical & experimental metastasis**, v. 36, n. 2, p. 97-108, 2019.
- LISSA, D. *et al.* Resveratrol and aspirin eliminate tetraploid cells for anticancer chemoprevention. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 111, n. 8, p. 3020-3025, 25 fev. 2014.
- LIU, Jinsong *et al.* The life cycle of polyploid giant cancer cells and dormancy in cancer: Opportunities for novel therapeutic interventions. In: **Seminars in cancer biology**. Academic Press, 2022. p. 132-144.

- LIU, Jinsong. Giant cells: Linking McClintock's heredity to early embryogenesis and tumor origin throughout millennia of evolution on Earth. In: **Seminars in cancer biology**. Academic Press, 2022. p. 176-192.
- LIU, Jinsong. The "life code": A theory that unifies the human life cycle and the origin of human tumors. In: **Seminars in cancer biology**. Academic Press, 2020. p. 380-397.
- LIU, Jinsong. The dualistic origin of human tumors. In: **Seminars in cancer biology**. Academic Press, 2018. p. 1-16.
- LIU, Jinsong; ERENPREISA, Jekaterina; SIKORA, Ewa. Polyploid giant cancer cells: An emerging new field of cancer biology. In: **Seminars in cancer biology**. Academic Press, 2022. p. 1-4.
- LIU, Kai *et al.* Association and clinicopathologic significance of p38MAPK-ERK-JNK-CDC25C with polyploid giant cancer cell formation. **Medical Oncology**, v. 37, n. 1, p. 1-11, 2020a.
- LIU, Kai *et al.* Different p53 genotypes regulating different phosphorylation sites and subcellular location of CDC25C associated with the formation of polyploid giant cancer cells. **Journal of Experimental & Clinical Cancer Research**, v. 39, p. 1-15, 2020b.
- LIU, L.-L. *et al.* Inhibition of mTOR Pathway Sensitizes Acute Myeloid Leukemia Cells to Aurora Inhibitors by Suppression of Glycolytic Metabolism. **Mol Cancer Res**, v. 11, n. 11, p. 1326–1336, 2013.
- LOPEZ-SÁNCHEZ, Laura M. *et al.* CoCl₂, a mimic of hypoxia, induces formation of polyploid giant cells with stem characteristics in colon cancer. **PLoS one**, v. 9, n. 6, p. e99143, 2014.
- LV, Hongcheng *et al.* Polyploid giant cancer cells with budding and the expression of cyclin E, S-phase kinase-associated protein 2, stathmin associated with the grading and metastasis in serous ovarian tumor. **BMC cancer**, v. 14, n. 1, p. 1-9, 2014.
- MALLIN, Mikaela M. *et al.* Cells in the Polyaneuploid Cancer Cell (PACC) state have increased metastatic potential. **Clinical & Experimental Metastasis**, p. 1-18, 2023.
- MANNAN, R. *et al.* Polypoidal giant cancer cells in metastatic castration-resistant prostate cancer: observations from the Michigan Legacy Tissue Program. **Medical Oncology**, v. 37, n. 3, p. 1-7, 2020.
- MBEUNKUI, F.; JOHANN, D. J. Cancer and the tumor microenvironment: a review of an essential relationship. **Cancer chemotherapy and pharmacology**, v. 63, n. 4, p. 571-582, 2009.
- MEIERJOHANN, Svenja. Effect of stress-induced polyploidy on melanoma reprogramming and therapy resistance. In: **Seminars in Cancer Biology**. Academic Press, 2021.
- MILLER, Anna K. *et al.* The evolutionary ecology of dormancy in nature and in cancer. **Frontiers in Ecology and Evolution**, v. 9, p. 676802, 2021.
- MING, Du *et al.* Nondiploid cancer cells: Stress, tolerance and therapeutic inspirations. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer**, p. 188794, 2022.
- MIRZAYANS, R.; ANDRAIS, B.; MURRAY, D. Roles of polyploid/multinucleated giant cancer cells in metastasis and disease relapse following anticancer treatment. **Cancers**, v. 10, n. 4, p. 118, 2018.

- MIRZAYANS, Razmik; ANDRAIS, Bonnie; MURRAY, David. Roles of polyploid/multinucleated giant cancer cells in metastasis and disease relapse following anticancer treatment. **Cancers**, v. 10, n. 4, p. 118, 2018.
- MIRZAYANS, Razmik; ANDRAIS, Bonnie; MURRAY, David. Roles of polyploid/multinucleated giant cancer cells in metastasis and disease relapse following anticancer treatment. **Cancers**, v. 10, n. 4, p. 118, 2018.
- MIRZAYANS, Razmik; MURRAY, David. Do TUNEL and other apoptosis assays detect cell death in preclinical studies?. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 23, p. 9090, 2020a.
- MIRZAYANS, Razmik; MURRAY, David. Intratumor heterogeneity and therapy resistance: Contributions of dormancy, apoptosis reversal (anastasis) and cell fusion to disease recurrence. **International journal of molecular sciences**, v. 21, n. 4, p. 1308, 2020b.
- MIRZAYANS, Razmik; MURRAY, David. Intratumor Heterogeneity and Treatment Resistance of Solid Tumors with a Focus on Polyploid/Senescent Giant Cancer Cells (PGCCs). **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 14, p. 11534, 2023.
- MIRZAYANS, Razmik; MURRAY, David. What are the reasons for continuing failures in cancer therapy? Are misleading/inappropriate preclinical assays to be blamed? Might some modern therapies cause more harm than benefit?. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 21, p. 13217, 2022.
- MORTEZAEI, K. Normalization in tumor ecosystem: opportunities and challenges. **Cell Biology International**, v. 45, n. 10, p. 2017-2030, 2021.
- NICULESCU, Vladimir F. aCLS cancers: Genomic and epigenetic changes transform the cell of origin of cancer into a tumorigenic pathogen of unicellular organization and lifestyle. **Gene**, v. 726, p. 144174, 2020.
- NICULESCU, Vladimir F. Cancer genes and cancer stem cells in tumorigenesis: Evolutionary deep homology and controversies. **Genes & Diseases**, v. 9, n. 5, p. 1234-1247, 2022.
- NICULESCU, Vladimir F. The reproductive life cycle of cancer: Hypotheses of cell of origin, TP53 drivers and stem cell conversions in the light of the atavistic cancer cell theory. **Medical hypotheses**, v. 123, p. 19-23, 2019.
- NICULESCU, Vladimir F. The evolutionary cancer genome theory and its reasoning. **Genetics in Medicine Open**, p. 100809, 2023.
- NIJMAN, Sebastian MB. Perturbation-driven entropy as a source of cancer cell heterogeneity. **Trends in Cancer**, v. 6, n. 6, p. 454-461, 2020.
- NIU, N. *et al.* IL-6 promotes drug resistance through formation of polyploid giant cancer cells and stromal fibroblast reprogramming. **Oncogenesis**, v. 10, n. 9, p. 1-12, 2021.
- NIU, N. *et al.* Linking genomic reorganization to tumor initiation via the giant cell cycle. **Oncogenesis**, v. 5, n. 12, p. e281-e281, 2016.
- NIU, N.; MERCADO-URIBE, I.; LIU, J. Dedifferentiation into blastomere-like cancer stem cells via formation of polyploid giant cancer cells. **Oncogene**, v. 36, n. 34, p. 4887-4900, 2017.

- ONUCHIC, A. C.; CHAMMAS, R. Câncer e o microambiente tumoral. **Revista de medicina**, v. 89, n. 1, p. 21-31, 2010.
- PAUL, Doru. The systemic hallmarks of cancer. **Journal of Cancer Metastasis and Treatment**, v. 6, 2020.
- PAVLOVA, N. N.; THOMPSON, C. B. The Emerging Hallmarks of Cancer Metabolism. **Cell Metabolism**, v. 23, n. 1, p. 27–47, 2016.
- PHAN, Tri Giang; CROUCHER, Peter I. The dormant cancer cell life cycle. **Nature Reviews Cancer**, v. 20, n. 7, p. 398-411, 2020.
- PIENTA, K. J. *et al.* Cancer cells employ an evolutionarily conserved polyploidization program to resist therapy. In: **Seminars in cancer biology**. Academic Press, p. 145-159, 2022.
- PIENTA, K. J. *et al.* Cancer recurrence and lethality are enabled by enhanced survival and reversible cell cycle arrest of polyan euploid cells. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 118, n. 7, p. e2020838118, 2021.
- POLYAK, K.; HAVIV, I.; CAMPBELL, I. G. Co-evolution of tumor cells and their microenvironment. **Trends in genetics**, v. 25, n. 1, p. 30-38, 2009.
- PRAGER, Briana C. *et al.* Glioblastoma stem cells: driving resilience through chaos. **Trends in Cancer**, v. 6, n. 3, p. 223-235, 2020.
- PRAKASH, Rewati; TELLERIA, Carlos M. Cancer cell repopulation after therapy: which is the mechanism?. **Oncoscience**, v. 10, p. 14, 2023.
- PUIG, Pierre-Emmanuel *et al.* Tumor cells can escape DNA-damaging cisplatin through DNA endoreduplication and reversible polyploidy. **Cell biology international**, v. 32, n. 9, p. 1031-1043, 2008.
- QU, Yang *et al.* Number of glioma polyploid giant cancer cells (PGCCs) associated with vasculogenic mimicry formation and tumor grade in human glioma. **Journal of Experimental & Clinical Cancer Research**, v. 32, n. 1, p. 1-7, 2013.
- RAJARAMAN, Rengaswami *et al.* Stem cells, senescence, neosis and self-renewal in cancer. **Cancer cell international**, v. 6, n. 1, p. 1-26, 2006.
- RECASENS, Ariadna; MUNOZ, Lenka. Targeting cancer cell dormancy. **Trends in pharmacological sciences**, v. 40, n. 2, p. 128-141, 2019.
- ROMESSER, Paul B.; LOWE, Scott W. The Potent and Paradoxical Biology of Cellular Senescence in Cancer. **Annual Review of Cancer Biology**, v. 7, p. 207-228, 2023.
- SAINI, Geetanjali *et al.* Polyploid giant cancer cell characterization: New frontiers in predicting response to chemotherapy in breast cancer. In: **Seminars in cancer biology**. Academic Press, p. 220-231, 2022.
- SAITO, R. de F. *et al* (ed.). **Fundamentos de Oncologia Molecular**. São Paulo: Atheneu, 2015.
- SALEH, Tareq *et al.* Targeting tumor cell senescence and polyploidy as potential therapeutic strategies. In: **Seminars in Cancer Biology**. Academic Press, 2020.

- SALEM, Alireza *et al.* Are polyploid giant cancer cells in high grade serous carcinoma of the ovary blastomere-like cancer stem cells?. **Annals of diagnostic pathology**, v. 46, p. 151505, 2020.
- SALMINA, Kristine *et al.* "Mitotic slippage" and extranuclear DNA in cancer chemoresistance: A focus on telomeres. **International journal of molecular sciences**, v. 21, n. 8, p. 2779, 2020.
- SALMINA, Kristine *et al.* The Role of Mitotic Slippage in Creating a "Female Pregnancy-like System" in a Single Polyploid Giant Cancer Cell. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 4, p. 3237, 2023.
- SALMINA, Kristine *et al.* Up-regulation of the embryonic self-renewal network through reversible polyploidy in irradiated p53-mutant tumour cells. **Experimental cell research**, v. 316, n. 13, p. 2099-2112, 2010.
- SALNIKOV, Lev; BARAMIYA, Mamuka G. From autonomy to integration, from integration to dynamically balanced integrated Co-existence: Non-aging as the third stage of development. **Frontiers in Aging**, v. 2, p. 1, 2021.
- SALNIKOV, Lev; BARAMIYA, Mamuka G. The ratio of the genome two functional parts activity as the prime cause of aging. **Frontiers in Aging**, v. 1, p. 608076, 2020.
- SHABO, I. *et al.* Roles of cell fusion, hybridization and polyploid cell formation in cancer metastasis. **World Journal of Clinical Oncology**, v. 11, n. 3, p. 121, 2020.
- SHU, Zhiqiang; ROW, Sarayu; DENG, Wu-Min. Endoreplication: the good, the bad, and the ugly. **Trends in cell biology**, v. 28, n. 6, p. 465-474, 2018.
- SIGSTON, Elizabeth AW; WILLIAMS, Bryan RG. An emergence framework of carcinogenesis. **Frontiers in oncology**, v. 7, p. 198, 2017.
- SIKORA, Ewa *et al.* Therapy-induced polyploidization and senescence: Coincidence or interconnection?. In: **Seminars in cancer biology**. Academic Press, p. 83-95, 2022.
- SIROIS, Isabelle *et al.* A unique morphological phenotype in chemoresistant triple-negative breast cancer reveals metabolic reprogramming and PLIN4 expression as a molecular vulnerability. **Molecular Cancer Research**, v. 17, n. 12, p. 2492-2507, 2019.
- SONG, Yanwei *et al.* Stress-induced polyploid giant cancer cells: unique way of formation and non-negligible characteristics. **Frontiers in Oncology**, v. 11, p. 724781, 2021.
- SUTTON, Thomas L. *et al.* Circulating cells with macrophage-like characteristics in cancer: the importance of circulating neoplastic-immune hybrid cells in cancer. **Cancers**, v. 14, n. 16, p. 3871, 2022.
- TAGAL, Vural; ROTH, Michael G. Loss of Aurora kinase signaling allows lung cancer cells to adopt endoreplication and form polyploid giant cancer cells that resist antimetabolic drugs. **Cancer research**, v. 81, n. 2, p. 400-413, 2021.
- TAN, G. F. *et al.* Bizarre giant cells in human angiosarcoma exhibit chemoresistance and contribute to poor survival outcomes. **Cancer Science**, v. 112, n. 1, p. 397, 2021.
- TELLERIA, Carlos M. Repopulation of ovarian cancer cells after chemotherapy. **Cancer growth and metastasis**, v. 6, p. CGM. S11333, 2013.

- TEZ, Selda; TEZ, Mesut. Cancer is the chaotic search for adaptation to previously unknown environments. **Cancer is The Chaotic Search For Adaptation To Previously Unknown Environments**, p. 149-154, 2016.
- THURA, Min *et al.* PRL3 induces polyploid giant cancer cells eliminated by PRL3-zumab to reduce tumor relapse. **Communications Biology**, v. 4, n. 1, p. 1-10, 2021.
- VALCOURT, James R. *et al.* Staying alive: metabolic adaptations to quiescence. **Cell cycle**, v. 11, n. 9, p. 1680-1696, 2012.
- VALLETTE, François M. *et al.* Dormant, quiescent, tolerant and persister cells: Four synonyms for the same target in cancer. **Biochemical pharmacology**, v. 162, p. 169-176, 2019.
- VARTANYAN, N. L. *et al.* Polyploid giant cancer cells and their role in the formation of resistance to therapeutic treatment. **Journal of Modern Oncology**, v. 22, n. 3, p. 105-108, 2020.
- VITALE, Ilio *et al.* Mitotic catastrophe: a mechanism for avoiding genomic instability. **Nature reviews Molecular cell biology**, v. 12, n. 6, p. 385-392, 2011.
- VOELKEL-JOHNSON, Christina. Sphingolipids In Embryonic Development, Cell Cycle Regulation, And stemness-Implications For Polyploidy In Tumors. In: **Seminars in Cancer Biology**. Academic Press, p. 206-219, 2022.
- WALEN, Kirsten H. A Traceable Cancer Model: DNA Damage, Fragile Site-SMGs, Mitotic Slippage, 4n-Genome-Reduction to Fitness-Gained, Initiating, 2n First Cells. **Journal of Cancer Therapy**, v. 12, n. 6, p. 365-386, 2021.
- WALEN, Kirsten H. Cell cycle stress in normal human cells: a route to “first cells”(with/without fitness gain) and cancer-like cell-shape changes. In: **Seminars in Cancer Biology**. Academic Press, p. 73-82, 2022a.
- WALEN, Kirsten H. Epigenetic Enabled Normal Human Cells, Lead to First Cell’s Unique Division System, Driving Tumorigenesis Evolution. **Journal of Cancer Therapy**, v. 13, n. 1, p. 48-69, 2022b.
- WANG, Qianqian; LU, Fei; LAN, Rongfeng. RNA-sequencing dissects the transcriptome of polyploid cancer cells that are resistant to combined treatments of cisplatin with paclitaxel and docetaxel. **Molecular BioSystems**, v. 13, n. 10, p. 2125-2134, 2017.
- WANG, Xinlu *et al.* EMT-related protein expression in polyploid giant cancer cells and their daughter cells with different passages after triptolide treatment. **Medical Oncology**, v. 36, n. 9, p. 1-9, 2019.
- WANG, Xuan; ZHANG, Haiyun; CHEN, Xiaozhuo. Drug resistance and combating drug resistance in cancer. **Cancer Drug Resistance**, v. 2, n. 2, p. 141, 2019.
- WARBURG, Otto Heinrich. **The Metabolism of Tumours: Investigations from the Kaiser Wilhelm Institute for Biology**, Berlin-Dahlem. Journ. A. M. A., 1931.
- WAS, Halina *et al.* Polyploidy formation in cancer cells: how a Trojan horse is born. In: **Seminars in Cancer Biology**. Academic Press, p.24-36, 2022.

- WHITE-GILBERTSON, Shai *et al.* Tamoxifen is a candidate first-in-class inhibitor of acid ceramidase that reduces amitotic division in polyploid giant cancer cells—Unrecognized players in tumorigenesis. **Cancer medicine**, v. 9, n. 9, p. 3142-3152, 2020.
- WHITE-GILBERTSON, Shai; VOELKEL-JOHNSON, Christina. Giants and monsters: Unexpected characters in the story of cancer recurrence. **Advances in cancer research**, v. 148, p. 201-232, 2020.
- WHITESIDE, T. L. The tumor microenvironment and its role in promoting tumor growth. **Oncogene**, v. 27, n. 45, p. 5904-5912, 2008.
- XU, Ying *et al.* Understanding Cancer as an Evolving Complex System: Our Perspective. **Cancer Bioinformatics**, p. 353-362, 2014.
- XUAN, Botai *et al.* Dysregulation in actin cytoskeletal organization drives increased stiffness and migratory persistence in polyploid giant cancer cells. **Scientific reports**, v. 8, n. 1, p. 1-13, 2018.
- XUAN, Botai; GHOSH, Deepraj; DAWSON, Michelle R. Contributions of the distinct biophysical phenotype of polyploid giant cancer cells to cancer progression. In: **Seminars in Cancer Biology**. Academic Press, p. 64-72, 2022.
- YADAV, Amit S. *et al.* The biology and therapeutic implications of tumor dormancy and reactivation. **Frontiers in oncology**, v. 8, p. 72, 2018.
- YANG, Kimberline R. *et al.* Niche inheritance: a cooperative pathway to enhance cancer cell fitness through ecosystem engineering. **Journal of cellular biochemistry**, v. 115, n. 9, p. 1478-1485, 2014.
- YANG, Zhigang *et al.* Generation of erythroid cells from polyploid giant cancer cells: re-thinking about tumor blood supply. **Journal of cancer research and clinical oncology**, v. 144, n. 4, p. 617-627, 2018.
- YE, Jing Christine *et al.* Therapy induced genome chaos: a novel mechanism of rapid cancer drug resistance. **Frontiers in Cell and Developmental Biology**, v. 9, 2021.
- ZHANG, Dan *et al.* Daughter cells and erythroid cells budding from PGCCs and their clinicopathological significances in colorectal cancer. **Journal of Cancer**, v. 8, n. 3, p. 469, 2017.
- ZHANG, Dan; WANG, Yijia; ZHANG, Shiwu. Asymmetric cell division in polyploid giant cancer cells and low eukaryotic cells. **BioMed Research International**, v. 2014, 2014.
- ZHANG, Da-Yong *et al.* Mechanisms of cancer stem cell senescence: Current understanding and future perspectives. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, v. 48, n. 9, p. 1185-1202, 2021.
- ZHANG, Jing *et al.* Emerging Strategies to Attack Polyploid Cancer Cells. **Journal of Cancer Immunology**, v. 2, n. 4, p. 199-206, 2020.
- ZHANG, Jing *et al.* Human cell polyploidization: The good and the evil. In: **Seminars in cancer biology**. Academic Press, p. 54-63, 2022.
- ZHANG, Kexin *et al.* Acetylated-PPAR γ expression is regulated by different P53 genotypes associated with the adipogenic differentiation of polyploid giant cancer cells with daughter cells. **Cancer Biology & Medicine**, v. 20, n. 1, p. 56, 2023.

ZHANG, Li *et al.* Number of polyploid giant cancer cells and expression of EZH2 are associated with VM formation and tumor grade in human ovarian tumor. **BioMed research international**, v. 2014, 2014a.

ZHANG, Shiwu *et al.* PGCCs Generating Erythrocytes to Form VM Structure Contributes to Tumor Blood Supply. **BioMed Research International**, v. 2015, 2015.

ZHANG, Shiwu *et al.* Generation of cancer stem-like cells through the formation of polyploid giant cancer cells. **Oncogene**, v. 33, n. 1, p. 116-128, 2014b.

ZHANG, Shiwu *et al.* iTRAQ-based proteomic analysis of polyploid giant cancer cells and budding progeny cells reveals several distinct pathways for ovarian cancer development. **PLoS one**, v. 8, n. 11, p. e80120, 2013.

ZHANG, Shiwu *et al.* Tumor budding, micropapillary pattern, and polyploidy giant cancer cells in colorectal cancer: current status and future prospects. **Stem cells international**, v. 2016, 2016.

ZHANG, Shiwu; MERCADO-URIBE, Imelda; LIU, Jinsong. Tumor stroma and differentiated cancer cells can be originated directly from polyploid giant cancer cells induced by paclitaxel. **International Journal of Cancer**, v. 134, n. 3, p. 508-518, 2014.

ZHANG, Xudong *et al.* Targeting polyploid giant cancer cells potentiates a therapeutic response and overcomes resistance to PARP inhibitors in ovarian cancer. **Science Advances**, v. 9, n. 29, p. eadf7195, 2023.

ZHANG, Zhengxiang *et al.* Irradiation-induced polyploid giant cancer cells are involved in tumor cell repopulation via neosis. **Molecular Oncology**, v. 15, n. 8, p. 2219-2234, 2021.

ZHENG, Hua-Chuan. The molecular mechanisms of chemoresistance in cancers. **Oncotarget**, v. 8, n. 35, p. 59950, 2017.

ZHENG, Minying *et al.* Cdc42 Regulates the Expression of Cytoskeleton and Microtubule Network Proteins to Promote Invasion and Metastasis of Progeny Cells Derived from CoCl₂-induced Polyploid Giant Cancer Cells. **Journal of Cancer**, v. 14, n. 10, p. 1920, 2023.

ZHOU, Weihua *et al.* Inhibition of Bcl-xL overcomes polyploidy resistance and leads to apoptotic cell death in acute myeloid leukemia cells. **Oncotarget**, v. 6, n. 25, p. 21557, 2015.

- MATHEUS CORREIA CASOTTI** - Universidade Federal do Espírito Santo - UFES Vitória – Espírito Santo. <http://lattes.cnpq.br/6184046265391814>
- ALÉXIA STEFANI SIQUEIRA ZETUM** - Universidade Federal do Espírito Santo - UFES Vitória – Espírito Santo. <http://lattes.cnpq.br/7142761407152092>
- JEAN CARLOS VENCIONECK DUTRA** - Universidade Federal do Espírito Santo – UFES Vitória – Espírito Santo. <http://lattes.cnpq.br/4101176432227035>
- LARISSA DIAS DE SOUZA** - Universidade São Judas Tadeu - USJT São Paulo – São Paulo. <http://lattes.cnpq.br/5900381721510808>
- LETÍCIA DALLA VECHIA HENSCHERL** - Universidade Federal do Paraná - UFPR Curitiba – Paraná. <http://lattes.cnpq.br/2804480148034242>
- LUCAS EVANGELISTA DOS SANTOS** - Universidade Federal do Espírito Santo – UFES Vitória – Espírito Santo. <http://lattes.cnpq.br/9531105215318419>
- MARIA GABRIELA PISSINATI TRINDADE** - Universidade Federal do Espírito Santo – UFES Vitória – Espírito Santo. <http://lattes.cnpq.br/3938872700503144>
- PAULA ROBERTA COSTALONGA PEREIRA** - Universidade Federal do Espírito Santo – UFES Vitória – Espírito Santo. <http://lattes.cnpq.br/6840307070705456>
- RAQUEL FURLANI ROCON BRAGA** - Universidade Federal do Espírito Santo - UFES Vitória – Espírito Santo. <http://lattes.cnpq.br/3846712826649367>
- SARA DE OLIVEIRA EVARISTO** - ICEPi - Instituto Capixaba de Ensino, Pesquisa e Inovação em Saúde Vitória - Espírito Santo. <http://lattes.cnpq.br/4793218461049389>
- MARIA DO CARMO PIMENTEL BATITUCCI** - Universidade Federal do Espírito Santo – UFES Vitória – Espírito Santo. <http://lattes.cnpq.br/0010148251489155>
- ELIZEU FAGUNDES DE CARVALHO** - Universidade do Estado do Rio de Janeiro – UERJ Rio de Janeiro – Rio de Janeiro. <http://lattes.cnpq.br/2742420738858309>
- IÚRI DRUMOND LOURO** - Universidade Federal do Espírito Santo – UFES Vitória – Espírito Santo. <http://lattes.cnpq.br/3817361438227180>
- DÉBORA DUMMER MEIRA** - Universidade Federal do Espírito Santo - UFES Vitória – Espírito Santo. <http://lattes.cnpq.br/7199119599752978>

MATHEUS CORREIA CASOTTI - é bacharel e Licenciado em Ciências Biológicas do Núcleo de Genética Humana e Molecular (NGHM) pertencente ao Departamento de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Espírito Santo, Campus Goiabeiras - Vitória. Atualmente, mestrando e doutorando pelo Programa de Pós-graduação em Biotecnologia (UFES e RENORBIO/UFES). Desenvolve pesquisas holísticas, multidisciplinares e colaborativas nas áreas de biologia molecular, genética, biologia de sistemas, biologia computacional e bioinformática translacional. Realizou estágio no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP), por meio do Programa Aristides Pacheco Leão sob investimento da Academia Brasileira de Ciências (ABC), sob tutela do Prof. Dr. Roger Chammas. Realizou de Curso de Verão no Instituto Nacional do Câncer (INCA) com a participação no minicurso sobre Bioinformática aplicada em RNA-seq sob a tutela central da Profa. Dra. Mariana Lima Boroni Martins e seus alunos. Desenvolve atualmente pesquisas sob tutela do Prof. Dr. Iúri Drumond Louro e a Profa. Dra. Débora Dummer Meira, em pesquisas com múltiplas temáticas tais como: Biologia Computacional, Biologia de Sistemas, Bioinformática, Saúde Mental (Relação Depressão e Eixo Intestino-cérebro), Biologia Regenerativa (Tecido Nervoso e a via PIWI/piRNA), Epigenética, Biologia Celular e Citologia em Poliploides (Sincícios, Células Poliploides Cancerígenas Gigantes - PGCCs e etc.), Oncologia (Glioblastoma Multiforme, Gliomas Pediátricos de Alto Grau, Microambiente Tumoral, Resistência Tumoral, Recidiva Tumoral, Dormência Tumoral, Evolução Tumoral e PGCCs), assim como, desenvolve o projeto de pesquisa intitulado: Câncer Holístico e Variações de Ploidia frente às potenciais inovações biotecnológicas bioprospectivas e bioeconômicas.

IÚRI DRUMOND LOURO - é médico, formado pela Universidade Federal do Espírito Santo. Concluiu o doutorado em Biochemistry and Molecular Genetics na University of Alabama at Birmingham e o Posdoc em Genética Molecular do Câncer. Trabalhou na UAB como Research Associate e como Diretor da Comprehensive Cancer Center Microarray Facility. É Professor Titular da Universidade Federal do Espírito Santo. Atua na área de Genética Humana e Molecular, com ênfase em marcadores genéticos, diagnóstico molecular, identificação genética, oncogenética, genética de doenças infecciosas como Covid e Arboviroses, genética de insetos e pragas de lavouras e genética forense. É orientador no programa de Mestrado e Doutorado em Biotecnologia. Colaborou e colabora com diversos grupos internacionais como University of Berkeley California, California Academy of Sciences, Univesity of Louisville, Mongantown University, Harvard University, Jonhs Hopkin University, The University of Texas MD Anderson Cancer Center e Zoologische Staatssammlung München na Alemanha.

DEBORA DUMMER MEIRA - iniciou sua Formação Acadêmica na Universidade Federal do Espírito Santo (UFES) onde estudou Farmácia (1998-2002) e realizou a Especialização em Bioquímica (2002-2003). Realizou o Mestrado em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ, 2003-2005) e o Doutorado em Biociências Nucleares pela Universidade do Estado do Rio de

Janeiro (UERJ) em parceria com o Instituto Nacional de Câncer (INCA, 2005-2009). Após o doutoramento, realizou estágio de curta duração no Weizmann Institute of Science (WIS, Israel). Durante o Doutorado, especializou-se em Oncologia Molecular e Oncogenética, desenvolvendo suas pesquisas em “Novas Terapias para o Tratamento do Câncer” e “Elucidação dos Mecanismos Genéticos/Moleculares de Resistência aos Novos Agentes Antineoplásicos”. Foi Professora Adjunta do Departamento de Farmácia da EMESCAM (Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória), ministrando as disciplinas de Biotecnologia e Tecnologia Farmacêutica Avançada e atuando como Coordenadora da Pós-Graduação Lato Sensu em Oncologia da EMESCAM (2004-2013). Desde 2013 é Professora Adjunta e Pesquisadora (40h DE) da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES) e desenvolve pesquisas no Núcleo de Genética Humana e Molecular (NGHM) nas áreas de Seguimento Farmacoterapêutico em Oncologia, Bases Genéticas do Câncer, Genética Humana e Molecular, Bioinformática/Biologia Computacional Aplicada na Prospecção de Novos Alvos Terapêuticos e Inovação Tecnológica em Oncologia/Oncogenética. Atualmente, Dra. Débora Dummer Meira é bolsista DTI-A do CNPq (Bolsista de Desenvolvimento Tecnológico Industrial A) e pós-doutoranda na renomada Universidade do Estado do Rio de Janeiro, desenvolvendo o projeto de pesquisa intitulado “A genética da COVID Longa”. Na UFES, Dra. Débora ministra as disciplinas de Genética para alunos da Graduação em Medicina e Enfermagem e Oncologia Básica e Clínica (Multiprofissional) para alunos dos Cursos de Graduação em Medicina, Farmácia, Enfermagem, Ciências Biológicas e Nutrição. Outrossim, Professora Doutora Débora Dummer Meira é coorientadora do Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia da UFES (PPGBIOTEC) e fez parte da Comissão Permanente de Pessoal Docente (CPPD) da UFES e do Colegiado de Farmácia, do Colegiado de Enfermagem e do Colegiado de Ciências Biológicas EAD da Universidade Federal do Espírito Santo. Profa. Dra. Débora Dummer Meira coordena a Liga Acadêmica Integrada de Genética e Genômica do Espírito Santo (LAIGGES) e foi parecerista do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), tendo realizado mais de 120 pareceres técnicos-científicos em diversas áreas do conhecimento referentes aos Centros de Ensino veiculados ao CEP de Goiabeiras: Centro de Ciências Exatas (CCE); Centro de Ciências Humanas e Naturais (CCHN); Centro de Ciências Jurídicas e Econômicas (CCJE); Centro de Educação Física e Desportos (CEFD); Centro de Educação (CE); Centro Tecnológico (CT). Dra. Débora atua como Revisora dos periódicos: *Genes*, *International Journal of Molecular Sciences*, *Diagnostics*, *Genetics and Molecular Research*, *British Journal of Cancer Research*, *International Journal of Cancer*, *Industrial Crops and Products*, *Letters in Applied Microbiology*, *Journal of Advances in Biology Biotechnology*, *Infarme Scielo*, *Agriculture and Natural Resources*, *The Philippine Agriculture Scientist*, *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, *Journal of Plant Protection Research*, *Scientia Agriculturae Bohemica*, *African Journal Of Agricultural Research*, *Horticulturae* e *Journal of Applied Microbiology* e faz parte do “Editorial Board” na área de Bioquímica e Oncologia do *Journal of Research in Pharmacy* e do *Journal of Translational Biotechnology*.

PGCC

Uma resposta complexa do câncer

-  www.atenaeditora.com.br
-  contato@atenaeditora.com.br
-  [@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora)
-  www.facebook.com/atenaeditora.com.br

PGCC

Uma resposta complexa do câncer

-  www.atenaeditora.com.br
-  contato@atenaeditora.com.br
-  [@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora)
-  www.facebook.com/atenaeditora.com.br