



INTERNATIONAL
INTEGRALIZE
SCIENTIFIC

Abril 2026

v. 6 n. 58

INTERNATIONAL INTEGRALIZE SCIENTIFIC ISSN/2675-520





INTERNATIONAL
INTEGRALIZE
SCIENTIFIC

Abril 2026

v. 6 n. 58

INTERNATIONAL INTEGRALIZE SCIENTIFIC ISSN/2675-520



APRESENTAÇÃO

A International Integralize Scientific configura-se como um periódico científico mensal dedicado à difusão rigorosa e qualificada do conhecimento acadêmico. Com publicações predominantemente em língua portuguesa e contribuições consistentes em inglês e espanhol, a revista consolida-se como um espaço editorial multicultural, orientado ao diálogo científico internacional e ao fortalecimento da produção intelectual brasileira no cenário global.

Alinhada a elevados critérios de avaliação acadêmica, a revista privilegia a publicação de artigos inéditos de discentes e docentes provenientes de distintas áreas do saber, reconhecendo a ciência como campo plural e interdisciplinar. Cada manuscrito submetido passa por criteriosa análise técnico-científica em regime de avaliação por pares, assegurando integridade metodológica, consistência teórica e relevância social dos resultados apresentados. Dessa forma, a International Integralize Scientific reafirma seu compromisso institucional com a circulação responsável do conhecimento e com o fortalecimento da cultura de pesquisa.

Sua missão institucional consiste em promover a publicação e a disseminação de pesquisas inovadoras que contribuam efetivamente para o avanço científico e tecnológico, estimulando a reflexão crítica e o desenvolvimento de novas abordagens investigativas. A revista persegue a visão de consolidar-se como referência de credibilidade e excelência acadêmica no contexto internacional, valorizando a produção científica que se ancora em evidências sólidas, metodologias reconhecidas e padrões éticos elevados.

A governança editorial do periódico opera em plataforma Open Journal Systems (OJS), garantindo transparência processual, rastreabilidade, interoperabilidade com bases internacionais e aderência às melhores práticas em editoração científica. A revista possui registro ISSN nas versões impressa e digital e atribui Digital Object Identifier (DOI) a todas as publicações, mediante associação ativa à Crossref, assegurando autenticidade, persistência e ampla citabilidade internacional. Sua atuação editorial mantém alinhamento às boas práticas recomendadas por organizações científicas de referência e aos princípios éticos, técnicos e normativos que orientam a gestão de periódicos acadêmicos qualificados, incluindo diretrizes consolidadas no âmbito da normalização internacional.



Os valores que regem sua atuação editorial fundamentam-se no rigor científico, na ética acadêmica e na promoção de um ecossistema plural de saberes. A diversidade disciplinar, a integridade intelectual, a inovação, o impacto social da ciência e a construção de redes colaborativas entre pesquisadores de diferentes nacionalidades constituem pilares estruturantes do periódico. Ao incentivar a interlocução entre centros de pesquisa, universidades e comunidades científicas, a International Integralize Scientific contribui para o desenvolvimento de uma ciência aberta ao diálogo, orientada à melhoria contínua e sensível às demandas contemporâneas.

Sua periodicidade regular, o compromisso com padrões editoriais elevados e a interlocução permanente com autores e avaliadores qualificados reforçam a credibilidade da revista como veículo legítimo de disseminação científica. Trata-se, assim, de um espaço editorial que acolhe a investigação acadêmica com seriedade, estimulando trajetórias de produção intelectual consistente, ética e socialmente relevante.

Ao posicionar-se como ponte entre diferentes culturas, idiomas e tradições científicas, a International Integralize Scientific reafirma o papel estratégico dos periódicos acadêmicos no fortalecimento da ciência global e na promoção de um conhecimento capaz de transformar realidades, ampliar horizontes e projetar pesquisadores brasileiros e internacionais em um ambiente científico de excelência.



Expediente Editorial

A Revista International Integralize Scientific é um periódico científico mensal dedicado à promoção e disseminação de conhecimento acadêmico de alta qualidade, orientado por rigor metodológico e compromisso ético. Seu propósito central consiste em oferecer um espaço de visibilidade qualificada para pesquisas inéditas, contribuindo para o fortalecimento do debate científico e para o desenvolvimento contínuo das diversas áreas do saber. Ao assegurar processos criteriosos de avaliação e seleção editorial, o periódico reafirma sua vocação institucional de fomentar o pensamento crítico, incentivar o intercâmbio intelectual e apoiar a formação de novas gerações de pesquisadores.

Diretor Geral

Dr. Luan Trindade

Responsável pela direção estratégica do periódico, conduz a governança institucional da revista, assegurando o alinhamento entre política editorial, expansão científica e fortalecimento das relações acadêmicas nacionais e internacionais.

Diretora Administrativa

Profa. PhD Vanessa Sales

Docente e pesquisadora, com trajetória consolidada na área acadêmica, coordena os processos organizacionais e de gestão editorial, contribuindo diretamente para a qualidade científica, ética e institucional das publicações.

Editor de Design Gráfico e Diagramação

Balbino Júnior

Profissional responsável pela curadoria visual, normatização gráfica e composição editorial, assegurando harmonia estética, legibilidade acadêmica e conformidade técnica das edições.

Características do Periódico

Periodicidade:

Mensal

Idiomas de Publicação:

Português, Inglês e Espanhol

Plataforma Editorial:

Open Journal Systems (OJS)

Registro Internacional:

SSN 3085-654X

Identificação Digital:

DOI registrado e associado à Crossref

Contato Editorial

Para esclarecimentos, submissões, parcerias institucionais ou orientações relacionadas ao processo editorial, a equipe técnica encontra-se à disposição através do e-mail:

publicacao@iiscientific.com

Endereço Institucional

Florianópolis – Santa Catarina – Brasil
Rodovia SC-401, Bairro Saco Grande
CEP 88032-005

A International Integralize Scientific mantém atuação editorial orientada pelas boas práticas científicas internacionais, alinhada aos princípios de integridade acadêmica, transparência editorial e responsabilidade social do conhecimento. Seu corpo diretivo e técnico atua de maneira integrada para assegurar excelência, continuidade e relevância científica em cada edição publicada.



Corpo Editorial e Conselho de Revisores por Pares

A revista adota um rigoroso processo de avaliação científica por pares (peer review), conduzido preferencialmente no modelo doubleblind, garantindo anonimato entre autores e revisores durante o processo avaliativo, imparcialidade na emissão dos pareceres e excelência acadêmica na seleção dos manuscritos publicados.

A divulgação institucional do corpo editorial e dos revisores por pares não estabelece qualquer vinculação entre avaliadores e artigos específicos, preservando integralmente a confidencialidade e a integridade ética do processo de revisão.

Editora-Chefe

Profa. PhD Vanessa Sales

Equipe Editorial

Prof. PhD Hélio Sales Rios
Prof. Dr. Rafael Ferreira da Silva
Prof. Dr. Francisco Rogério Gomes da Silva
Prof. PhD Manoel Coracy Dias Saboia
Prof. Dr. Daniel LaiberBonadiman

Declaração de Transparência Editorial

O periódico mantém registro formal de todas as etapas do processo de avaliação científica, assegurando confidencialidade, ética, independência acadêmica e conformidade com o modelo doubleblindpeer review, no qual autores e revisores permanecem mutuamente anônimos durante o processo avaliativo.

Conselho de Revisores por Pares (Peer Review Board)

O Conselho de Revisores por Pares é composto por pesquisadores com sólida formação acadêmica e reconhecida atuação científica. Os pareceres técnicos emitidos avaliam critérios de relevância científica, originalidade, consistência metodológica, contribuição teórica e adequação ética, fortalecendo o rigor e a credibilidade do periódico.

Pareceristas

Ciências da Educação

Dr. Carlos Mendonça
Dr. Marcelo Pertussatti
Dr. Ederson Renan Pacheco de Farias

Ciência da Saúde

Dr. Daniel Laiber
Dra. Luisa Bonadiman

Ciências Jurídicas

Dr. Avelino Thiago
Dr. James Melo de Sousa
Dr. Manoel Coracy

Educação Inclusiva

Dra. Fábيا Roseana Souza Oliveira da Silva
Dra. Karla Roberta Melo de Vasconcellos

Tecnologia

Dr. Flávio Lopes
Dr. Geraldo Lúcio

Editor Gerente

Rayane Priscila Santos de Souza

Editores de Seção

Karolayne Luana de Oliveira Silva

Eloisa Bárbara Rodrigues Lima

Equipe de Produção Editorial

Reviane Francy Silva da Silveira

Priscila de Fátima Lima Schio

Lucas Teotônio Vieira

Editor Técnico

Balbino Júnior

Administrador do Sistema OJS

Vitor Santos

HETEROGENEIDADE TUMORAL E PLASTICIDADE CELULAR

TUMOR HETEROGENEITY AND CELLULAR PLASTICITY

HETEROGENEIDAD TUMORAL Y PLASTICIDAD CELULAR

RESUMO

A heterogeneidade tumoral e a plasticidade celular configuram dimensões centrais na compreensão contemporânea da biologia do câncer. Esta pesquisa, de caráter bibliográfico, buscou sistematizar e discutir evidências científicas recentes sobre esses dois fenômenos, enfatizando suas bases moleculares, suas implicações evolutivas e seus impactos clínicos. Os resultados demonstraram que a heterogeneidade tumoral se manifesta em múltiplos níveis sustentando a variabilidade celular que contribui para a progressão neoplásica e para a resistência terapêutica. Em paralelo, a plasticidade celular emergiu como mecanismo adaptativo fundamental, permitindo que células malignas transitem entre diferentes estados funcionais em resposta a pressões seletivas internas e externas. Conclui-se que abordagens diagnósticas e terapêuticas eficazes dependem da incorporação de modelos dinâmicos que considerem a evolução tumoral em tempo real, por meio de tecnologias como sequenciamento single-cell, biópsia líquida e análise espacial. Assim, a integração desses conhecimentos pode contribuir para o desenvolvimento de estratégias mais personalizadas e potencialmente mais efetivas no manejo clínico do câncer.

Palavras-chave: Heterogeneidade tumoral; plasticidade celular; evolução clonal; resistência terapêutica; oncologia de precisão.

ABSTRACT

Tumor heterogeneity and cellular plasticity are central dimensions in the contemporary understanding of cancer biology. This bibliographical research sought to systematize and discuss recent scientific evidence on these two phenomena, emphasizing their molecular bases, evolutionary implications, and clinical impacts. The results demonstrated that tumor heterogeneity manifests at multiple levels, sustaining cellular variability that contributes to neoplastic progression and therapeutic resistance. In parallel, cellular plasticity has emerged as a fundamental adaptive mechanism, allowing malignant cells to transition between different functional states in response to internal and external selective pressures. It is concluded that effective diagnostic and therapeutic approaches depend on the incorporation of dynamic models that consider tumor evolution in real time, through technologies such as single-cell sequencing, liquid biopsy, and spatial analysis. Thus, the integration of this knowledge can contribute to the development of more personalized and potentially more effective strategies in the clinical management of cancer.

Keywords: Tumor heterogeneity; cellular plasticity; clonal evolution; therapeutic resistance; precision oncology.

RESUMEN

La heterogeneidad tumoral y la plasticidad celular son dimensiones centrales en la comprensión contemporánea de la biología del cáncer. Esta investigación bibliográfica buscó sistematizar y discutir la evidencia científica reciente sobre estos dos fenómenos, enfatizando sus bases moleculares, implicaciones evolutivas e impacto clínico. Los resultados demostraron que la heterogeneidad tumoral se manifiesta a múltiples niveles, sustentando la variabilidad celular que contribuye a la progresión neoplásica y la resistencia terapéutica. Paralelamente, la plasticidad celular se ha convertido en un mecanismo adaptativo fundamental que permite a las células malignas transitar entre diferentes estados funcionales en respuesta a presiones selectivas internas y externas. Se concluye que la eficacia de los enfoques diagnósticos y terapéuticos depende de la incorporación de modelos dinámicos que consideren la evolución tumoral en tiempo real, mediante tecnologías como la secuenciación unicelular, la biopsia líquida y el análisis espacial. Por lo tanto, la integración de este conocimiento puede contribuir al desarrollo de estrategias más personalizadas y potencialmente más efectivas en el manejo clínico del cáncer.

Palabras-clave: Heterogeneidad tumoral; plasticidad celular; evolución clonal; resistencia terapéutica; oncología de precisión.

1 INTRODUÇÃO

A heterogeneidade tumoral e a plasticidade celular emergiram, nas últimas décadas, como eixos conceituais fundamentais para compreender por que o câncer continua sendo, apesar de avanços terapêuticos relevantes, uma das principais causas de morbimortalidade no mundo. Longe de serem massas celulares homogêneas, os tumores sólidos e hematológicos configuram ecossistemas dinâmicos, compostos por subpopulações de células neoplásicas e não neoplásicas que exibem perfis genéticos, epigenéticos, metabólicos e fenotípicos distintos, capazes de se adaptar continuamente às pressões seletivas impostas pelo microambiente e pelas intervenções terapêuticas (Pan *et al.*, 2021). Nesse contexto, compreender a heterogeneidade e a capacidade de remodelação fenotípica das células tumorais deixa de ser mero exercício acadêmico e passa a constituir pré-requisito para a efetiva implementação da oncologia de precisão.

A heterogeneidade tumoral pode ser descrita em múltiplos níveis: interpaciente, intertumoral e intratumoral, com esta última, em particular, tendo sido apontada como um dos principais obstáculos à cura, ao sustentar clones minoritários resistentes que sobrevivem à quimio, radio, imunoterapia e terapias-alvo e posteriormente dão origem à recidiva e à progressão da doença (Shi *et al.*, 2023). Em cenários clínicos como o câncer de pulmão de células não pequenas e o glioblastoma, revisões recentes ressaltam que a variabilidade intratumoral e a evolução clonal contínua impõem a necessidade de monitorização molecular seriada e de estratégias terapêuticas adaptativas, sob pena de rápida perda de eficácia dos regimes em uso (Rosental *et al.*, 2025; De Macedo *et al.*, 2025).

A plasticidade celular, por sua vez, refere-se à capacidade de as células tumorais transitarem, de forma reversível, entre estados fenotípicos distintos, por exemplo, entre fenótipos epiteliais e mesenquimais, entre estados mais ou menos diferenciados, ou entre subtipos funcionais com perfis transcricionais divergentes. Esse “desbloqueio” de programas de desenvolvimento e de diferenciação, que em tecidos normais costumam estar rigidamente controlados, foi recentemente proposto como uma nova dimensão dos *hallmarks of cancer*, sob a forma de desbloqueio da plasticidade fenotípica e reprogramação epigenética não mutacional (Hanahan, 2022). A plasticidade permite que células malignas escapem de estados de

diferenciação terminal antiproliferativos, adotando configurações mais imaturas, com maior capacidade de autorrenovação, invasão e resistência terapêutica.

Estudos em glioblastoma e em outros tumores sólidos ilustram de maneira particularmente clara a interdependência entre heterogeneidade e plasticidade. Análises de transcriptoma em célula única demonstram que células de glioblastoma se distribuem ao longo de um espectro de estados, que variam de perfis progenitores neurais a fenótipo mesenquimal, sendo capazes de transitar entre esses estados em resposta a estímulos microambientais e terapêuticos (Yabo; Niclou; Golebiewska, 2022). Essa plasticidade intrínseca gera gradientes contínuos de *stemness* e de programas de resposta a dano, contribuindo para a formação de nichos de células com propriedades de células-tronco tumorais *Cancer Stem Cells* (CSCs), fortemente implicadas em recaída, infiltração difusa e mau prognóstico. Revisões nacionais recentes sobre glioblastoma reforçam que a heterogeneidade intratumoral, associada a um microambiente imunossupressor, permanece como barreira crítica à eficácia sustentada de terapias-alvo e imunoterapias atuais (De Macedo *et al.*, 2025).

O avanço das tecnologias ômicas em resolução de célula única transformou o entendimento da heterogeneidade tumoral e da plasticidade celular. Essas abordagens permitem mapear, em alta resolução, subpopulações raras, estados híbridos e trajetórias de transdiferenciação, antes invisíveis em análises de *bulk* (Pan *et al.*, 2021). Em neoplasias gastrointestinais, por exemplo, perfis de célula única têm revelado subtipos de CSCs e fibroblastos associados ao estroma tumoral com programas transcricionais distintos, capazes de modular o microambiente imune e angiogênico, reforçando o papel da plasticidade não apenas das células tumorais, mas de todo o microambiente tumoral (Weng *et al.*, 2025).

Do ponto de vista translacional, a interação entre heterogeneidade tumoral, plasticidade celular e microambiente tumoral tem implicações diretas na resposta e na resistência aos tratamentos. Modelos contemporâneos de resistência às terapias-alvo enfatizam que, além de mutações pontuais nos alvos farmacológicos, a reprogramação fenotípica induzida pelo tratamento cria estados de células persistentes que são tolerantes a múltiplos agentes (Shi *et al.*, 2023). Em paralelo, a heterogeneidade intratumoral elevada tem sido consistentemente associada a menor benefício de esquemas de imunoterapia e terapias combinadas, tanto em tumores pulmonares quanto em hepatobiliares e do trato gastrointestinal, sugerindo que o

grau de diversidade celular e a capacidade de transição entre estados podem funcionar como biomarcadores de resposta subótima (Weng *et al.*, 2025; Rosental *et al.*, 2025).

Por fim, emerge a necessidade de integrar esses conceitos aos modelos clínicos de tomada de decisão. Estratégias que visam não apenas “mirar” mutações específicas, mas também restringir a plasticidade fenotípica começam a ser exploradas em estudos pré-clínicos e ensaios iniciais. Ao mesmo tempo, o monitoramento seriado da heterogeneidade clonal via biópsia líquida e sequenciamento de nova geração tem se consolidado como ferramenta para acompanhar, em tempo quase real, a evolução dos tumores sob pressão terapêutica, permitindo ajustes precoces de estratégia antes da falha clínica manifesta (Rosental *et al.*, 2025; De Macedo *et al.*, 2025). Nesse cenário, a heterogeneidade tumoral e a plasticidade celular deixam de ser meros conceitos descritivos para se tornarem alvos e guias centrais na concepção de novos algoritmos terapêuticos em oncologia de precisão.

O presente artigo tem como objetivo discutir criticamente os fundamentos biológicos da heterogeneidade tumoral e da plasticidade celular, sintetizar as evidências recentes produzidas por abordagens de célula única e multi-ômicas e explorar como esses conhecimentos têm sido e podem ser incorporados à prática clínica. Dando ênfase na interface entre biologia tumoral, microambiente e resposta terapêutica, busca-se contribuir para a construção de modelos mais refinados de estratificação de risco, seleção de terapias e desenho de combinações farmacológicas, capazes de antecipar e mitigar a emergência de clones resistentes em um cenário de tumor em constante transformação.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

A heterogeneidade tumoral e a plasticidade celular constituem hoje um eixo conceitual central para compreender a biologia do câncer e seus desfechos clínicos. Do ponto de vista teórico, a heterogeneidade não é apenas a coexistência de subclones com perfis genéticos distintos, mas um fenômeno dinâmico que integra variações genômicas, epigenéticas, metabólicas, imunológicas e fenotípicas ao longo do tempo e do espaço tumoral (Mcdonald *et al.*, 2025). Nesse contexto, torna-se especialmente relevante a constatação de que a heterogeneidade do câncer é um grande desafio em oncologia, complicando o diagnóstico, o prognóstico

e o tratamento (Macdonald *et al.*, 2025), pois sintetiza a dificuldade de enquadrar o tumor em categorias estáticas em um cenário de intensa variabilidade biológica. Em paralelo, revisões recentes sobre biomarcadores destacam que a heterogeneidade tumoral, a variabilidade dos resultados, a validação clínica e a complexidade da interpretação dos dados permanecem desafios significativos (Lino *et al.*, 2024), reforçando que a heterogeneidade é, ao mesmo tempo, objeto e obstáculo na pesquisa translacional em oncologia (Lino *et al.*, 2024; Militão *et al.*, 2025).

A heterogeneidade intratumoral, por sua vez, pode ser descrita como a variação na composição celular dentro de um mesmo tumor, envolvendo desde subclones geneticamente distintos até estados celulares funcionalmente diversos, ainda que compartilhem o mesmo background genético (Macdonald *et al.*, 2025; Syga; Stogniev; Altrogge, 2024). Modelagens matemáticas e abordagens de biologia de sistemas têm mostrado que a emergência de múltiplos fenótipos é favorecida por paisagens epigenéticas permissivas e por pressões seletivas impostas pelo microambiente e pelas terapias (Syga; Stogniev; Altrogge, 2024). Não surpreende, portanto, que a heterogeneidade intratumoral representa uma barreira significativa para a eficácia da terapia contra o câncer (Syga; Stogniev; Altrogge, 2024), uma vez que diferentes subpopulações respondem de forma desigual aos mesmos agentes citotóxicos ou alvo-dirigidos. O referencial contemporâneo de oncologia de precisão acrescenta que a interpretação dessa heterogeneidade depende do acesso a dados genômicos, transcriptômicos e proteômicos de alta resolução, capazes de capturar a diversidade clonal e funcional que sustenta a evolução tumoral (Militão *et al.*, 2025).

No coração desse processo encontra-se a plasticidade celular, entendida como a capacidade de uma célula transitar entre estados de diferenciação, identidade tecidual e programas funcionais distintos. Trabalhos recentes em tumores do sistema nervoso central enfatizam que este processo é consequência da plasticidade celular, que é a capacidade que as células têm de se transformar e adotar uma nova identidade (Gemignani, 2025), conectando diretamente plasticidade, heterogeneidade e progressão tumoral. Essa visão é reforçada por revisões conceituais que descrevem estados de alta plasticidade como nós regulatórios centrais da rede tumoral, capazes de originar múltiplas trajetórias celulares sob diferentes estímulos ambientais e terapêuticos (Torborg *et al.*, 2022; Duronio; Sage, 2025). Em tumores altamente agressivos, como o glioblastoma e o câncer de pulmão de pequenas células, essa plasticidade se traduz em rápida

adaptação a terapias, aquisição de fenótipos invasivos e instalação de nichos resistentes que dificultam a erradicação completa da doença (Duronio; Sage, 2025; Gemignani, 2025).

Um dos modelos mais consolidados para operacionalizar a plasticidade celular em oncologia é a transição epitélio-mesênquima (EMT) e, mais recentemente, o espectro de plasticidade epitélio-mesênquima (EMP). Trabalhos de síntese feitos na última década têm mostrado que a EMT não se restringe a um *switch* binário entre estados epiteliais e mesenquimais, mas envolve estados híbridos, parcialmente transacionados, que exibem simultaneamente características de ambos os fenótipos (Fontana; Mestre-Farrera; Yang, 2024). Nessa linha, destaca-se a afirmação de que funcionalmente, a plasticidade epitelial-mesenquimal (PEM) melhora a aptidão das células cancerígenas durante a progressão tumoral e em resposta às terapias (Fontana; Mestre-Farrera; Yang, 2024), evidenciando que a EMP é um mecanismo adaptativo que amplia o leque de respostas possíveis frente ao estresse microambiental e farmacológico. Esses estados híbridos, frequentemente associados a propriedades de células-tronco tumorais e a maior competência metastática, representam um eixo central de conexão entre heterogeneidade fenotípica e plasticidade regulada por circuitos de sinalização e remodelagem epigenética (Torborg *et al.*, 2022; Fontana; Mestre-Farrera; Yang, 2024).

A teoria das células-tronco tumorais as CSCs, oferece outro pilar explicativo importante para a compreensão da heterogeneidade tumoral. Estudos em gliomas de alto grau mostram que subpopulações com características-tronco coexistem com células mais diferenciadas, contribuindo para arquitetura hierárquica e mosaico do tumor (Bonafé, 2024). Em astrocitomas de alto grau, por exemplo, as CTS possuem capacidade de autorrenovação, invasão, resistência à quimioterapia e radioterapia, e são capazes de recidivar o tumor após remoção (Bonafé, 2024), ilustrando como um pequeno contingente celular pode sustentar a agressividade e a recorrência. A plasticidade, nesse contexto, não se restringe à manutenção de um compartimento fixo de CSCs, mas inclui a possibilidade de células não-tronco reacquirem propriedades-tronco sob determinados estímulos, fenômeno conhecido como plasticidade de linhagem ou “de-diferenciação” (Torborg *et al.*, 2022; Duronio; Sage, 2025). Essa bidirecionalidade entre estados diferenciais contribui para a renovação

contínua da heterogeneidade intratumoral e para a geração de reservatórios de resistência terapêutica.

Do ponto de vista molecular, a plasticidade celular é modulada por redes complexas que envolvem fatores de transcrição mestre, vias de sinalização (como Notch, Wnt/ β -catenina, TGF- β e RTKs diversas), remodeladores de cromatina e reguladores epigenéticos (Torborg *et al.*, 2022; Fontana; Mestre-Farrera; YANG, 2024). Revisões recentes chamam atenção para estados celulares de alta plasticidade, concentrados em subconjuntos específicos de células tumorais, e para o papel central de reguladores epigenéticos na transição entre esses estados (Torborg *et al.*, 2022; Duronio; Sage, 2025). De maneira sintética, estados de células cancerígenas com alta plasticidade promovem a progressão tumoral, a heterogeneidade intratumoral e a resistência à terapia contra o câncer (Torborg *et al.*, 2022), mostrando que a plasticidade não é apenas consequência da evolução tumoral, mas também motor ativo dessa evolução. Alterações na paisagem epigenética, como padrões de metilação do DNA, modificações de histonas e reconfiguração da acessibilidade cromatínica, são descritas como determinantes para que células cancerosas “escorreguem” entre diferentes estados, preservando a viabilidade tumoral mesmo sob intensa pressão seletiva (Macdonald *et al.*, 2025; Duronio; Sage, 2025).

Na esfera dos biomarcadores e da biologia de sistemas, o referencial teórico atual destaca que a captura adequada da heterogeneidade e da plasticidade exige abordagens multiparamétricas e amostragens seriadas. O uso de biomarcadores séricos, teciduais e derivados de biópsia líquida tem evoluído como estratégia para detecção precoce e monitoramento dinâmico da doença (Lino *et al.*, 2024; Gemignani, 2025). Contudo, a literatura sublinha que a variabilidade entre estudos, os desafios de validação e a complexidade interpretativa estão intimamente ligados ao fato de que o marcador avaliado é apenas um recorte de uma paisagem tumoral altamente heterogênea (Lino *et al.*, 2024). No contexto do glioblastoma, por exemplo, lncRNAs circulantes têm sido investigados como biomarcadores prognósticos, mas ainda há uma lacuna significativa entre esse potencial teórico e a aplicação clínica, sobretudo quando se considera a diversidade de estados celulares e subclones que compõem o tumor (Gemignani, 2025).

A genômica do câncer e a oncologia de precisão se apoiam diretamente nessa compreensão ampliada da heterogeneidade tumoral. Ao integrar dados de

sequenciamento de DNA, RNA e, mais recentemente, abordagens de *single-cell* e espacial, torna-se possível mapear como diferentes subclones e estados celulares se distribuem no tumor e evoluem em resposta às terapias (Militão *et al.*, 2025; Macdonald *et al.*, 2025). A noção de que o câncer permanece uma das principais causas de mortalidade em todo o mundo, com milhões de novos casos diagnosticados a cada ano (Militão *et al.*, 2025) reforça a urgência de estratégias terapêuticas ajustadas ao perfil molecular individual e à dinâmica de plasticidade de cada neoplasia. Esse referencial sustenta a proposta de combinar terapias alvo-dirigidas, imunoterapias e moduladores epigenéticos com monitorização genômica seriada, na tentativa de antecipar mudanças de estado celular antes que se consolidem clones resistentes (Militão *et al.*, 2025; Duronio; Sage, 2025).

A resistência terapêutica, aliás, é um dos desfechos clínicos mais diretamente conectados ao binômio heterogeneidade–plasticidade. Modelos teóricos e estudos clínicos convergem ao demonstrar que tumores com elevado grau de heterogeneidade intratumoral exibem maior probabilidade de conter, já no diagnóstico, subclones capazes de sobreviver à pressão terapêutica inicial (Syga; Stogniev; Altrogge, 2024; Macdonald *et al.*, 2025). À medida que o tratamento elimina as populações sensíveis, clones resistentes expandem-se por seleção darwiniana, frequentemente acompanhados de reprogramação fenotípica induzida por plasticidade (Duronio; Sage, 2025). Nesse cenário, revisões recentes em biologia de sistemas demonstram que a evolução da plasticidade fenotípica leva à emergência de paisagens de estados celulares complexas, nas quais trajetórias alternativas de sobrevivência podem ser rapidamente exploradas pelo tumor diante de novos desafios terapêuticos (Syga; Stogniev; Altrogge, 2024; Torborg *et al.*, 2022).

Do ponto de vista do microambiente tumoral, o referencial contemporâneo enfatiza que a heterogeneidade não se limita às células neoplásicas, mas inclui fibroblastos associados ao câncer, células imunes, endotélio e matriz extracelular, todos dotados de elevada plasticidade funcional (Macdonald *et al.*, 2025; Torborg *et al.*, 2022). A reprogramação de células do estroma, inclusive em direção a fenótipos imunossupressores ou pró-angiogênicos, reforça gradientes locais de hipóxia, inflamação e disponibilidade de nutrientes que, por sua vez, alimentam a plasticidade das células tumorais (Duronio; Sage, 2025). A interação recíproca entre estados celulares do tumor e estados celulares do microambiente cria um ciclo de

retroalimentação em que pequenas flutuações locais podem desencadear reorganizações profundas da composição tumoral, com impacto direto na resposta à quimioterapia, radioterapia e imunoterapia (Macdonald *et al.*, 2025).

Nos tumores cerebrais, em particular, o referencial teórico sobre heterogeneidade e plasticidade ganha contornos ainda mais complexos devido às especificidades do sistema nervoso central. Trabalhos recentes em glioblastoma mostram que subtipos moleculares distintos podem coexistir em um mesmo tumor e que a presença de nichos de CSCs em regiões perivasculares e hipóxicas contribui para a manutenção de clones altamente agressivos e resistentes (Bonafé, 2024). Estudos de lncRNAs em biópsia líquida reforçam que a assinatura molecular do tumor reflete tanto a diversidade de subclones quanto a capacidade de determinadas populações de se disseminar e liberar conteúdo nucleico em fluidos corporais (Gemignani, 2025). Assim, a heterogeneidade tumoral, ao invés de ser apenas uma característica estática, torna-se uma variável dinâmica que acompanha o curso da doença, a resposta às intervenções e a emergência de recidivas ao longo do tempo (Bonafé, 2024; Gemignani, 2025).

Por fim, a literatura recente converge para uma visão em que heterogeneidade tumoral e plasticidade celular não são fenômenos isolados, mas dimensões interdependentes da mesma realidade biológica. A heterogeneidade decorre, em grande medida, da capacidade das células de transitar entre múltiplos estados, e a plasticidade, por sua vez, só se manifesta em plenitude em sistemas intrinsecamente heterogêneos (Torborg *et al.*, 2022; Fontana; Mestre-Farrera; Yang, 2024; Duronio; Sage, 2025).

3 METODOLOGIA

A presente investigação adota uma abordagem de natureza bibliográfica (De Sousa; de Oliveira; Alves, 2021), fundamentada no levantamento, seleção e exame crítico de produções científicas previamente publicadas, tais como artigos, livros especializados, dissertações, teses e publicações acadêmicas ligadas à área biomédica e oncológica. Esse tipo de metodologia é amplamente reconhecido como etapa essencial no desenvolvimento de estudos científicos, especialmente aqueles voltados à construção de sínteses teóricas e compreensão aprofundada de fenômenos complexos, como a heterogeneidade tumoral e a plasticidade celular no câncer. Nesse sentido, a pesquisa bibliográfica viabiliza a sistematização do

conhecimento existente, oferecendo suporte teórico para discussões e análises relacionadas ao objeto de estudo.

Considerando que pesquisas bibliográficas tradicionalmente apresentam caráter qualitativo (Medeiros, 2012), este estudo segue uma perspectiva interpretativa que visa compreender o fenômeno oncológico em sua complexidade, analisando como diferentes modelos teóricos definem, discutem e inter-relacionam conceitos como evolução clonal, plasticidade fenotípica, adaptação tumoral e resposta terapêutica. Do ponto de vista epistemológico, o método científico empregado se aproxima do método dedutivo (Diniz; Silva, 2008), pois parte de pressupostos gerais relacionados à biologia do câncer, para então explorar suas implicações específicas no cenário da heterogeneidade e da plasticidade celular em tumores humanos.

A etapa de coleta de dados consistiu no levantamento sistematizado, seleção, qualificação e leitura crítica de referências bibliográficas em texto completo e de acesso gratuito. Para isso, foram consultadas bases de dados científicas nacionais e internacionais diretamente relacionadas à saúde, biomedicina e oncologia, destacando-se Google Acadêmico, SciELO, PubMed, Web of Science e o Portal de Periódicos CAPES. Durante o processo de coleta, os resumos dos materiais foram examinados previamente, a fim de identificar produções alinhadas aos eixos conceituais deste estudo, heterogeneidade tumoral, plasticidade celular e suas implicações clínicas, os quais foram posteriormente organizados em tópicos teóricos estruturados ao longo deste artigo.

Para a construção das estratégias de busca, foram utilizados descritores específicos relacionados ao campo oncológico e molecular, como: “heterogeneidade tumoral”; “plasticidade celular”; “evolução clonal”; “microambiente tumoral”; “resistência terapêutica”; “*cancer stem cells*”; “*tumor cell plasticity*”; e “*tumor heterogeneity*”. Os termos foram combinados mediante operadores booleanos (AND, OR) para aumentar o refinamento e a precisão dos resultados recuperados. Adicionalmente, foram incluídos descritores em inglês, dada a forte presença de literatura internacional recente na área biomédica.

Para os critérios de inclusão, foram considerados somente materiais publicados entre 2020 e 2025, disponíveis integralmente e gratuitamente, redigidos em português ou inglês e que apresentassem consistência metodológica e rigor científico. Foram selecionadas publicações provenientes de revistas científicas

indexadas, eventos acadêmicos e editoras universitárias, resguardando-se a credibilidade das fontes (Patino; Ferreira, 2018). Como critérios de exclusão, descartaram-se textos opinativos, produções sem acesso integral, materiais restritos a resumo ou resumo expandido, publicações que não apresentavam autoria identificada e estudos que tangenciam o câncer sem abordar diretamente heterogeneidade, plasticidade ou processos tumorais relevantes (Patino; Ferreira, 2018).

A análise dos dados seguiu procedimentos inspirados na análise de conteúdo (Mendes; Miskulin, 2017), uma vez que esse método possibilita estruturar e interpretar informações teóricas por meio da identificação de padrões, categorias e relações conceituais. O processo foi realizado em três etapas: Pré-análise, com leitura exploratória e organização preliminar do corpus; Exploração do material, envolvendo categorização e codificação dos conteúdos segundo sua relevância conceitual para os eixos tumorais; e Tratamento e interpretação, fase que consistiu na articulação das categorias emergentes com os objetivos da pesquisa, favorecendo a consolidação de um quadro teórico coerente e atualizado sobre o tema.

4 APRESENTAÇÃO DE RESULTADOS

A síntese dos materiais analisados evidenciou que a heterogeneidade tumoral é amplamente reconhecida como um eixo central da biologia do câncer, sendo determinante para sua evolução, agressividade e resposta terapêutica. Os resultados encontrados na literatura demonstraram que a variabilidade intratumoral não é apenas genética, é também epigenética, fenotípica, metabólica e imunológica, o que revela um cenário altamente dinâmico que desafia os modelos reducionistas de classificação e tratamento. Essa multiplicidade de camadas sugere que a compreensão do câncer como uma entidade homogênea é insuficiente para explicar o comportamento clínico observado, especialmente em tumores sólidos de alta malignidade, como glioblastomas e carcinomas pulmonares.

Além disso, observou-se que a heterogeneidade está intrinsecamente relacionada aos processos evolutivos do tumor. Diferentes estudos discutem que as pressões seletivas favorecem a expansão de subclones com maior aptidão tumoral. Essa dinâmica de seleção clonal foi destacada como um dos principais mecanismos que sustentam a recidiva e a progressão da doença, mesmo após respostas iniciais

favoráveis aos tratamentos. Assim, os resultados confirmam a relevância de abordagens que considerem o tumor como um ecossistema em evolução contínua.

No que se refere à plasticidade celular, a literatura analisada reforçou que se trata de um atributo fundamental para a adaptação tumoral em cenários de estresse. A capacidade de transição entre diferentes estados fenotípicos, incluindo estados epiteliais, mesenquimais e híbridos, confere às células malignas uma vantagem adaptativa que amplia a tolerância terapêutica e favorece a disseminação metastática. Os estudos revisados apontaram que essa plasticidade não se restringe a mudanças morfológicas, mas envolve uma reprogramação transcricional e epigenética complexa, mediada por redes de sinalização intracelular e sinais provenientes do microambiente tumoral.

Um aspecto importante revelado pelos resultados bibliográficos foi a conexão entre plasticidade celular e câncer de células-tronco. Verificou-se que estados celulares com características-tronco não representam apenas uma subpopulação fixa, mas podem emergir por meio de processos de desdiferenciação induzidos pelo ambiente e pelas terapias. Essa característica amplia a compreensão da heterogeneidade, ao evidenciar que a identidade tumoral não é estática, mas modulável. Tal constatação foi apontada como relevante para explicar mecanismos de resistência terapêutica, já que CSCs apresentam maior capacidade de sobrevivência e regeneração tumoral.

Do ponto de vista clínico, os resultados discutidos nas fontes analisadas reforçam que tanto a heterogeneidade quanto a plasticidade constituem barreiras significativas para o controle efetivo do câncer. A variabilidade de estados celulares dentro de um mesmo tumor dificulta a predição de resposta farmacológica, reduz a eficácia de terapias-alvo e contribui para o insucesso de estratégias baseadas em marcadores moleculares únicos. A literatura enfatiza ainda que pacientes com tumores altamente heterogêneos tendem a apresentar pior prognóstico, maior risco de recaída e menor benefício sustentado de terapias imunológicas e citotóxicas.

Quanto às implicações para pesquisa e inovação terapêutica, os materiais analisados convergem ao destacar a necessidade de abordagens multidimensionais, capazes de monitorar a paisagem tumoral em tempo real. Tecnologias como sequenciamento single-cell, transcriptômica espacial e biópsia líquida apareceram de forma recorrente nas referências, indicando um deslocamento do campo em direção a métodos que capturam a complexidade tumoral com maior precisão.

Esses recursos têm sido discutidos como potenciais ferramentas para guiar terapias mais personalizadas, ajustadas à dinâmica evolutiva de cada tumor.

Por fim, os resultados da análise bibliográfica permitem afirmar que há consenso crescente na literatura de que heterogeneidade e plasticidade não são apenas características acessórias do câncer, mas componentes estruturantes de sua biologia. A discussão integrada desses dois fenômenos aponta para um cenário em que a oncologia de precisão precisa avançar para além do mapeamento mutacional estático, incorporando dimensões fenotípicas, epigenéticas e microambientais. Assim, os achados deste estudo contribuem para o entendimento de que o enfrentamento do câncer no contexto atual requer estratégias que considerem a complexidade intrínseca do tumor, seu caráter dinâmico e sua capacidade de adaptação contínua.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A análise bibliográfica realizada ao longo deste estudo permitiu evidenciar que a heterogeneidade tumoral e a plasticidade celular constituem dimensões fundamentais para compreender a complexidade biológica do câncer. Esses fenômenos, embora conceitualmente distintos, se inter-relacionam de forma contínua e dinâmica, sustentando a evolução neoplásica, a resistência terapêutica e a incapacidade de muitos tratamentos em alcançar respostas duradouras. A literatura recente corrobora que o tumor não pode ser interpretado como um conjunto homogêneo de células, mas como um ecossistema adaptativo em constante transformação.

Os resultados discutidos demonstraram que a heterogeneidade tumoral abrange múltiplos níveis que, somados, moldam o comportamento clínico da doença. Em paralelo, a plasticidade celular emerge como mecanismo que permite às células cancerosas transitar entre estados funcionais, variando seu grau de diferenciação, expressão molecular e propriedades invasivas conforme estímulos internos e externos. Essa capacidade adaptativa, ao mesmo tempo em que torna o tumor mais resiliente, impõe desafios significativos à previsibilidade terapêutica e à oncologia de precisão.

Do ponto de vista translacional, torna-se claro que abordagens exclusivamente direcionadas a alvos moleculares estáticos são insuficientes para conter tumores cuja paisagem celular é fluida e evolutiva. Tecnologias de análise em

célula única, biópsias líquidas, modelos espaciais de transcriptômica e monitoramento molecular seriado aparecem na literatura como alternativas promissoras para lidar com essa variabilidade. Entretanto, sua implementação clínica em larga escala ainda demanda padronização, redução de custos e validação robusta.

Também é possível concluir que a integração entre heterogeneidade e plasticidade impacta diretamente a definição de estratégias futuras de tratamento. Múltiplas linhas de pesquisa apontam para terapias combinadas que envolvam não apenas a inibição molecular de vias proliferativas, mas também a modulação do microambiente tumoral, o bloqueio de programas transcricionais de resposta ao estresse e o enfrentamento de subpopulações com características de células-tronco tumorais. Essas medidas podem representar caminhos para superar a resistência terapêutica e melhorar o prognóstico de pacientes com tumores altamente agressivos.

Por fim, o estudo reforça a necessidade de um paradigma ampliado para o enfrentamento do câncer, que considere sua natureza dinâmica e multifacetada. O conhecimento clínico e biológico produzido nas últimas décadas indica que o sucesso terapêutico não depende apenas da identificação de mutações particulares, mas da compreensão das relações sistêmicas entre subclones, fenótipo, microambiente e adaptação celular. Espera-se que este artigo contribua para o debate científico ao sistematizar evidências recentes sobre o tema, servindo de base para pesquisas futuras que busquem integrar biomarcadores, imagens moleculares, genômica evolutiva e novas terapias em uma perspectiva realmente personalizada.

6 REFERÊNCIAS

- BONAFÉ, G. A. Avaliação da atividade antitumoral e citotóxica do glicirrizinato dipotássio em linhagens celulares de astrocitomas de alto grau e efeito hepatotóxico em modelo in vivo. 2024. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) – Universidade São Francisco, Bragança Paulista, 2024.
- DE MACEDO, R. R. B. *et al.* Glioblastoma: estratégias atuais de tratamento e desafios clínicos. *Lumen et Virtus*, [S. l.], v. 16, n. 55, p. e11478, 2025.
- DE SOUSA, Angélica Silva; DE OLIVEIRA, Guilherme Saramago; ALVES, Laís Hilário. A pesquisa bibliográfica: princípios e fundamentos. *Cadernos da FUCAMP*, v. 20, n. 43, 2021.

- DINIZ, Célia Regina; SILVA, Iolanda Barbosa da. Tipos de métodos e sua aplicação. Campina Grande, 2008.
- DURONIO, G. N.; SAGE, J. Tumor heterogeneity and plasticity in small cell lung cancer. *Lung Cancer: Targets and Therapy*, v. 16, p. 1–25, 2025.
- FONTANA, R.; MESTRE-FARRERA, A.; YANG, J. Update on epithelial-mesenchymal plasticity in cancer progression. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, v. 19, p. 133–156, 2024.
- GEMIGNANI, A. C. Análise dos lncRNAs como biomarcadores moleculares de glioblastoma no contexto de biópsia líquida. 2025. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Ciências Biomédicas) – Universidade Estadual Paulista, Instituto de Biociências, Botucatu, 2025.
- HANAHAN, D. Hallmarks of cancer: new dimensions. *Cancer Discovery*, Philadelphia, v. 12, n. 1, p. 31-46, 2022.
- LINO, L. A. *et al.* Uso dos biomarcadores na detecção precoce de câncer: uma revisão de literatura. *Research, Society and Development*, v. 13, n. 8, e4013846517, 2024.
- MACDONALD, W. J. *et al.* Heterogeneity in cancer. *Cancers*, v. 17, n. 3, p. 441, 2025.
- MEDEIROS, Marcelo. Pesquisas de abordagem qualitativa. *Revista Eletrônica de Enfermagem*, v. 14, n. 2, p. 224-9, 2012.
- MENDES, Rosana Maria; MISKULIN, Rosana Giaretta Sguerra. A análise de conteúdo como uma metodologia. *Cadernos de pesquisa*, v. 47, n. 165, p. 1044-1066, 2017.
- MILITÃO, K. S. *et al.* Oncologia de precisão: o uso da genômica na personalização do tratamento do câncer. In: *ONCOLOGIA DE PRECISÃO: O USO DA GENÔMICA NA PERSONALIZAÇÃO DO TRATAMENTO DO CÂNCER*. 1. ed. [S.l.]: Editora Pasteur, 2025.
- PAN, D. *et al.* Application of single-cell multi-omics in dissecting cancer cell plasticity and tumor heterogeneity. *Frontiers in Molecular Biosciences*, Lausanne, v. 8, art. 757024, 2021.
- PATINO, Cecilia Maria; FERREIRA, Juliana Carvalho. Critérios de inclusão e exclusão em estudos de pesquisa: definições e por que eles importam. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 44, p. 84-84, 2018.

ROSENTAL, R. *et al.* Câncer de pulmão de células não pequenas: avanços no diagnóstico e terapias-alvo. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences*, [S. l.], v. 7, n. 6, p. 1256-1269, 2025.

SHI, Z. D. *et al.* Tumor cell plasticity in targeted therapy-induced resistance: mechanisms and new strategies. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, London, v. 8, n. 1, p. 1-26, 2023.

SYGA, A.; STOGNIEV, I.; ALTROGGE, L. Evolution of phenotypic plasticity leads to tumor heterogeneity with implications for therapy. *PLOS Computational Biology*, v. 20, n. 7, e1012003, 2024.

TORBORG, S. R. *et al.* Cellular and molecular mechanisms of plasticity in cancer. *Trends in Cancer*, v. 8, n. 11, p. 887–903, 2022.

WENG, Q. *et al.* Single-cell insights into tumor microenvironment heterogeneity and plasticity: transforming precision therapy in gastrointestinal cancers. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, London, v. 44, n. 1, p. 1-32, 2025.

YABO, Y. A.; NICLOU, S. P.; GOLEBIEWSKA, A. Cancer cell heterogeneity and plasticity: a paradigm shift in glioblastoma. *Neuro-Oncology*, Oxford, v. 24, n. 5, p. 669-682, 2022.

