

Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia



Terapias personalizadas no cancro

Cristiane Baptista Nunes Mota Mendes

Monografia orientada pela Professora Doutora Maria de Jesus de Almeida
Rainha Perry da Câmara Saldanha Rocha, Categoria Professora auxiliar.

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2024

Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia



Terapias personalizadas no cancro

Cristiane Baptista Nunes Mota Mendes

**Trabalho Final de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
apresentado à Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

Monografia orientada pela Professora Doutora Maria de Jesus de Almeida
Rainha Perry da Câmara Saldanha Rocha, Categoria Professora auxiliar.

2024

Agradecimentos

Gostaria de expressar minha profunda gratidão a todos que tornaram esta jornada possível. Aos meus amigos, pelo incentivo constante. Aos meus filhos, pela paciência e compreensão; especialmente ao meu filho mais velho por entender minhas ausências e ao mais novo por trazer alegria em momentos desafiantes. À minha mãe e ao meu marido, pelo apoio emocional e por acreditarem incondicionalmente em mim. E à minha orientadora, pela disponibilidade e orientação. A todos vocês, o meu sincero agradecimento.

Declaro ter desenvolvido e elaborado o presente trabalho em consonância com o Código de Conduta e de Boas Práticas da Universidade de Lisboa. Mais concretamente, afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de fraude académica, que aqui declaro conhecer, e que atendi à exigida referência de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, assumindo na íntegra as responsabilidades da autoria.

Resumo

O presente trabalho explora a importância e os avanços das terapias personalizadas no tratamento do cancro, destacando o impacto da epigenética. As terapias personalizadas representam uma abordagem inovadora que permite adaptar tratamentos específicos para cada doente com base no seu perfil genético e epigenético, em vez de seguir as tradicionais abordagens. Esta estratégia não só melhora a eficácia dos tratamentos, como também minimiza os efeitos colaterais, resultando numa melhor qualidade de vida para os doentes.

Neste trabalho, definimos as principais áreas científicas que contribuem para o desenvolvimento das terapias personalizadas, incluindo a genómica, bioinformática, farmacogenómica e edição de genoma. Explorámos como estas áreas se interligam para criar estratégias terapêuticas adaptadas às características únicas de cada doente. Discutimos também os mecanismos epigenéticos, como a metilação do DNA, a modificação das histonas e como estes podem ser manipulados para desenvolver novos fármacos, conhecidos como epifármacos.

Um estudo de caso foi apresentado para ilustrar a aplicação prática das terapias personalizadas, destacando um ensaio clínico de imunoterapia que resultou em remissão completa de um doente com cancro de mama metastático. Além disso, foram discutidas as vantagens das terapias personalizadas, como a precisão e eficiência, redução de efeitos colaterais, custo-efetividade e a promoção de uma abordagem preventiva em vez de reativa.

A tese também aborda os desafios regulatórios e logísticos na implementação dessas terapias, bem como as perspectivas futuras, incluindo avanços tecnológicos e a necessidade de uma colaboração estreita entre instituições de investigação, indústrias farmacêuticas e governos. A medicina personalizada no tratamento do cancro representa um avanço significativo na medicina, proporcionando esperança e novas possibilidades para um tratamento mais eficaz e individualizado dos doentes.

Palavras-chave: Terapias personalizadas, cancro, epigenética, genómica e medicina personalizada.

Abstract

The present work explores the importance and advancements of personalized therapies in cancer treatment, highlighting the impact of epigenetics. Personalized therapies represent an innovative approach that enables the adaptation of specific treatments for each patient based on their genetic and epigenetic profile, rather than following traditional approaches. This strategy not only enhances treatment efficacy but also minimizes side effects, resulting in a better quality of life for patients.

In this work, we define the main scientific areas that contribute to the development of personalized therapies, including genomics, bioinformatics, pharmacogenomics, and genome editing. We explored how these areas intersect to create therapeutic strategies tailored to the unique characteristics of each patient. Epigenetic mechanisms, such as DNA methylation and histone modification, were also discussed, along with how these can be manipulated to develop new drugs, known as epidrugs.

A case study was presented to illustrate the practical application of personalized therapies, highlighting a clinical trial in immunotherapy that resulted in the complete remission of a patient with metastatic breast cancer. Additionally, the advantages of personalized therapies, such as precision and efficiency, reduced side effects, cost-effectiveness, and the promotion of a preventive rather than reactive approach, were discussed.

The thesis also addresses the regulatory and logistical challenges in implementing these therapies, as well as future perspectives, including technological advances and the need for close collaboration between research institutions, pharmaceutical industries, and governments. Personalized medicine in cancer treatment represents a significant advancement in medicine, providing hope and new possibilities for a more effective and individualized treatment of patients.

Keywords: Personalized therapies, cancer, epigenetics, genomics and personalized medicine.

Abreviaturas

AZA – Azacitidina

BET – Brodomínio e domínio extra-terminal

CRISPR – Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats

CTCL – Linfoma cutâneo de células T

DAC – Decitabina

DNA – Ácido desoxirribonucleico

DNMT – DNA metiltransferases

ECIR – Registo Europeu das desigualdades do cancro

EMA – European Medicines Agency

FDA - Food and Drug Administration

HATs - Histonas acetiltransferases

HDACis – Inibidores das histonas desacetilases

HDACs - Histonas desacetilases

HDMs - histonas demetilases

HMTs - Histonas metiltransferases

HPV - Vírus do Papiloma Humano

IGRT – Radioterapia guiada por imagem

KDM – Lisina desmetilase

KMT – Lisina metiltransferase

LMA - Leucemia mielóide aguda

LMML – Leucemia mielóide crónica

MP - Medicina personalizada

NCI – National Cancer Institute

OMS - Organização mundial de saúde

PTMs – Post-Translational Modifications

RCE – Registo clínico eletrónico

RT – Radioterapia

SCLC – Cancro do pulmão de pequenas células

SMD - Síndrome mielodisplásica

STAMP - Strategic Approach for Targeted and Accessible Medicines Policy

TFs - Fatores de transcrição

TP - Terapias personalizadas

TSA – Tricostatina A

UE - União Europeia

Índice:

1	Introdução	11
2	Objetivos	12
3	Materiais e métodos	13
4	Cancro	14
4.1	Definição e epidemiologia	14
4.2	Impacto na saúde pública	15
4.3	Fatores de risco	17
4.4	Carcinogénese	18
4.5	Terapias atuais	19
4.5.1	Cirurgia	19
4.5.2	Radioterapia	20
4.5.3	Quimioterapia	20
4.5.4	Imunoterapia	21
4.5.5	Terapia alvo	21
4.5.6	Hormonoterapia	21
5	Epigenética.....	23
5.1	Contextualização.....	23
5.2	Mecanismos epigenéticos	24
5.2.1	Metilação do DNA	24
5.2.2	Modificação das histonas	25
5.3	Epigenética e o cancro	27
5.3.1	Terapias epigenéticas	27
5.3.1.1	Inibidores DNMT.....	28
5.3.1.2	Inibidores de HDAC	29
5.3.1.3	Inibidores da família BET.....	31
5.3.1.4	Inibidores de KMT e KDM.....	32
5.3.1.5	Estratégias de terapia combinada.....	33
6	Terapias personalizadas	36
6.1	Princípios da terapia personalizada.....	36
6.1.1	Áreas científicas da terapia personalizada	36
6.1.1.1	Genómica	36

6.1.1.2	Bioinformática	37
6.1.1.3	Farmacogenómica	37
6.1.1.4	Edição de genoma	37
6.2	Terapia personalizada no cancro	37
6.2.1	Aplicação das terapias personalizadas no cancro: Um estudo de caso	37
6.2.2	Vantagens das terapias personalizadas	38
6.3	Discussão: Desafios e perspetivas	39
6.3.1	Implementação da medicina personalizada	39
6.3.2	Educação e formação contínua de profissionais de saúde	39
6.3.3	Confidencialidade e privacidade	39
6.3.4	Consentimento informado	40
6.3.5	Discriminação e estigmatização genética	40
6.3.6	Justiça distributiva e equidade em saúde	40
6.3.7	Desafios regulamentares	41
6.3.8	Perspetivas futuras	41
7	Conclusão	43
	Referências Bibliográficas	44

Índice de Figuras:

Figura 1 - Principais causas de morte no mundo, Our World in Data 2024. Adaptado de (1).....	14
Figura 2 - Dados da OMS sobre casos de incidência e mortalidade por cancro, IARC 2022. Adaptado de (2).....	15
Figura 3 - Distribuição dos custos por cancro por componente. Adaptado de (3).....	16
Figura 4 - A promessa da prevenção. Lippiman et al, 2018. Adaptado de (4).	17
Figura 5 - As três etapas do processo de carcinogénese: iniciação, promoção e progressão. Adaptado de (5).	19
Figura 6 - Metilação do DNA. Adaptado de (6)	25
Figura 7 - Mecanismos epigenéticos. Consequência da metilação do DNA e das modificações das histonas na estrutura da cromatina. Adaptado de (7).	26
Figura 8 - Azacitidina (AZA) e Decitabina (DAC). Adaptado de (8).	28
Figura 9 - Nanaomicina A. Um antibiótico natural com atividade inibitória seletiva sobre DNMT3B. Adaptado de (9).	29
Figura 10 - Estrutura de inibidores de HDAC aprovados. Adaptado de (49).....	30

Figura 11 - Representação das estruturas tricostatina A (TSA), MC1568 e Ricolinostat. Adaptado de (50–52).....	30
Figura 12 - Representação das estruturas químicas. IN-2001, AR-42 e Givinostat. Adaptado de (53–55).....	31
Figura 13 - Representação das estruturas químicas. JQ1 e OTX015. Adaptado de (56,57).....	32
Figura 14 - Representação das estruturas químicas. Pinometostato e ORY-1001. Adaptado de (58,59).....	33
Figura 15 - O inibidor dual de DNMT e HDAC, C02S, que modulou múltiplos traços característicos do cancro, apresenta-se como um composto promissor para a terapia epigenética. Adaptado de (10).	35
Figura 16 - Causas de iniquidade em medicina personalizada. Adaptado de (11).	41

1 Introdução

Ao longo do tempo, a farmacoterapia tem evoluído e a tradução das evidências científicas provenientes dos ensaios clínicos para a prática clínica individualizada tem sido o objetivo central da mesma, tornando possível a personalização do tratamento. A base dessa evolução reside na obtenção de evidências científicas, em estudos clínicos controlados, que servem como guia para identificar as melhores opções terapêuticas, assim sendo mais preciso na prescrição de medicamentos em cada doente, evitando também potenciais danos (12,13).

A variabilidade na resposta aos medicamentos entre indivíduos representa um desafio para a eficácia das terapias. A epigenética, que é definida pelas alterações químicas na expressão gênica sem modificar a sequência de DNA e a medicina personalizada (MP) têm tido grande impacto, devido a sua influência na melhoria da individualização do tratamento, pois ajuda a entender a variabilidade gênica, assim, sendo possível identificar os fatores genéticos que influenciam a eficácia e a segurança dos fármacos. Essa abordagem permite selecionar a terapia mais adequada para cada doente, considerando não apenas o diagnóstico, mas também outros fatores, como idade, nutrição, estado de saúde e principalmente perfil genético individual (13).

A personalização do tratamento com base no perfil genético individual de cada doente é um avanço na oncologia, pois o cancro é um dos maiores desafios para a saúde pública, ocupando o segundo lugar como a principal causa de morte em todo mundo. A seleção do tratamento ideal para doentes com cancro é um processo complexo, influenciado pela crescente compreensão das alterações genômicas e epigenéticas (14,15).

A complexidade das associações entre mutações genéticas e resposta a terapias personalizadas (TP) exigem uma constante atualização do conhecimento. A Quimioterapia, por exemplo, apesar de ser um tratamento padrão para muitos tipos de cancro, apresenta muitas vezes resultados limitados em muitos casos, nesse contexto, a epigenética emerge como uma área promissora para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas mais precisas no cancro, onde a personalização do tratamento oferece diversos benefícios aos doentes, como por exemplo, a melhoria na qualidade de vida com a redução dos efeitos colaterais. (14).

Nesse contexto, esse trabalho tem como objetivo apresentar uma visão geral sobre terapias personalizadas no cancro e como a epigenética pode influenciar. Porém, é importante ressaltar que a TP, embora seja promissora tem alguns desafios éticos e sociais que devem ser discutidos e resolvidos, como forma de integrá-la de forma justa e equitativa ao sistema de saúde (11).

2 Objetivos

A presente monografia tem como objetivo definir e explicar o conceito de terapias personalizadas, identificar as áreas científicas mais relevantes que contribuem para o desenvolvimento dessas terapias, explorar a importância das terapias personalizadas no tratamento do cancro, destacando o impacto na saúde pública e descrever algumas terapias personalizadas atualmente disponíveis para o cancro. Além disso, pretende analisar como a epigenética pode ser utilizada para otimizar a personalização do tratamento oncológico, apresentando os principais mecanismos epigenéticos envolvidos e discutir as implicações clínicas, éticas e sociais das terapias personalizadas, assim como as perspectivas futuras.

3 Materiais e métodos

Para a realização deste trabalho, foi realizada uma revisão bibliográfica abrangente sobre terapias personalizadas no tratamento do cancro e o impacto da epigenética. As fontes de dados incluíram artigos científicos e revisões sistemáticas. As bases de dados consultadas foram PubMed, Google Scholar, Web of Knowledge e websites como a Fundação Champalimaud, Liga Portuguesa Contra o Cancro, entre outros.

Foram incluídos na revisão artigos publicados nos últimos dez anos, escritos em português e inglês, que abordassem terapias personalizadas, epigenética e tratamentos oncológicos. Artigos anteriores a esse período também foram incluídos, desde que apresentassem relevância significativa para os tópicos discutidos. Artigos que não apresentavam relevância direta ao tema principal ou que não fossem acessíveis em texto completo foram excluídos.

Os dados coletados foram organizados e analisados de acordo com os tópicos principais.

4 Cancro

4.1 Definição e epidemiologia

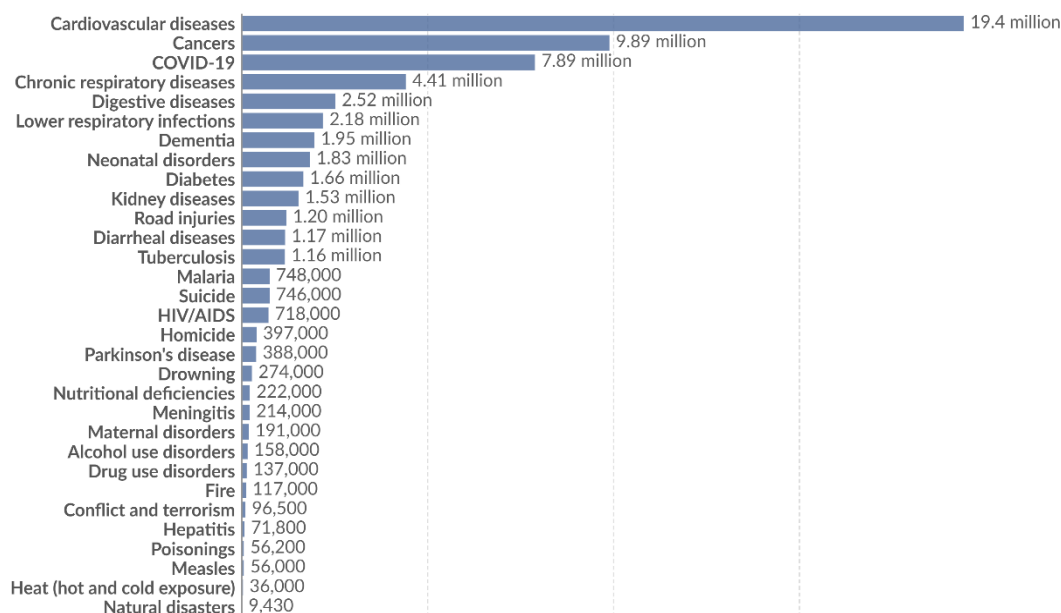
O cancro é uma doença que afeta milhões de pessoas no mundo, representando um grande desafio para a saúde pública. O mesmo pode originar-se em quase todas as partes do organismo, quando células crescem e se multiplicam de forma descontrolada, invadem partes adjacentes do corpo além de seus limites habituais e por vezes espalham-se para outros órgãos (15).

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), o cancro é a segunda principal causa de morte no mundo (*Figura 1*).

Causes of death, World, 2021



The estimated annual number of deaths from each cause. Estimates come with wide uncertainties, especially for countries with poor vital registration¹.



Data source: IHME, Global Burden of Disease (2024)

OurWorldInData.org/causes-of-death | CC BY

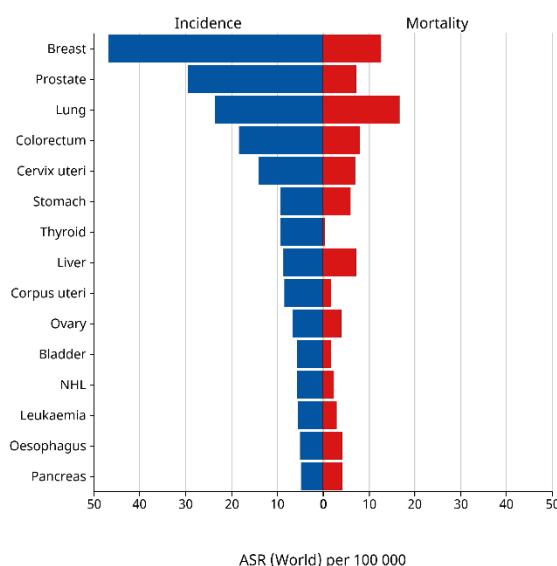
1. Civil Registration and Vital Statistics system: A Civil Registration and Vital Statistics system (CRVS) is an administrative system in a country that manages information on births, marriages, deaths and divorces. It generates and stores 'vital records' and legal documents such as birth certificates and death certificates. You can read more about how deaths are registered around the world in our article: How are causes of death registered around the world?

Figura 1- O cancro foi a segunda principal causa de morte em 2021, com um total estimado de 9,89 milhões de óbitos, Our World in Data 2024. Adaptado de (1).

A figura 2 apresenta uma comparação entre a incidência e mortalidade dos 15 tipos de cancro mais comuns no mundo no ano de 2022. Os tipos de cancro com maior incidência, segundo a OMS, foram os cancros de mama, próstata, pulmão e colorretal. Embora o cancro de mama e de próstata apresentem as maiores taxas de incidência global, o cancro de pulmão tem a maior taxa de mortalidade. O cancro da tiroide, embora tenha alta incidência, apresenta baixa mortalidade, assim sugere-se maior eficácia terapêutica.

Age-Standardized Rate (World) per 100 000, Incidence and Mortality, Both sexes, in 2022

Continents
(Top 15 cancer sites)



Cancer TODAY | IARC - <https://gco.iarc.who.int/today>
Data version : Globocan 2022 (version 1.1)
© All Rights Reserved 2024

ASR (World) per 100 000

International Agency
for Research on Cancer
World Health
Organization

Figura 2 – Dados da OMS sobre casos de incidência e mortalidade por cancro, IARC 2022. Adaptado de (2).

4.2 Impacto na saúde pública

O cancro continua a apresentar uma taxa de incidência crescente, configurando-se como uma das principais prioridades de saúde a nível mundial. É uma patologia que exerce uma enorme sobrecarga física, emocional e financeira no que diz respeito à população e os sistemas de saúde mundiais. Os países em vias de desenvolvimento não estão ainda preparados para lidar com essa problemática, que é uma grande preocupação na saúde. O diagnóstico e tratamento do cancro ainda são situações onde parte da população não tem o devido acesso. O impacto financeiro do cancro é uma questão de saúde pública, sendo dividido em custos diretos e indiretos. Os custos diretos envolvem tratamento, cuidados e reabilitação, enquanto os custos indiretos incluem diminuição da produtividade no trabalho devido as baixas e a morte prematura. Nos países desenvolvidos, as taxas de sobrevivência do cancro são mais altas, devido ao rápido diagnóstico, tratamento de excelência e cuidados de sobrevivência (15,16).

Como exemplo de impacto financeiro, podemos citar o reflexo na economia europeia devido a carga global do cancro, que tem um gasto anual aproximado de 100 mil milhões de EUR. O impacto do cancro sobre os sistemas nacionais de saúde e orçamento público, acaba por afetar diretamente o crescimento da economia. Os custos associados ao cancro são variáveis entre os países europeus, apresentado discrepância entre eles. De acordo com a comissão europeia, em 2018, quando se compara o poder de compra entre os países da União Europeia (UE), pode-se verificar que houve uma variação de 160 EUR na Roménia e 524 EUR nos Países Baixos. O custo per capita em

Portugal foi de 256 EUR, isto é, 20 % inferior à média da UE (326 EUR). Com um valor total de gastos de 2 208 milhões de EUR, 44% desse valor foi representado por gastos diretos associados ao tratamento do cancro. Entre 2017-2020, as despesas com medicamentos oncológicos dispensados nos hospitais do SNS tiveram um aumento de 55%, resultando num gasto de 440 milhões de euros. A diminuição da produtividade representou 39% das despesas de saúde relacionadas com o cancro, onde a mortalidade prematura teve um impacto de 30%, seguida pela perda de produtividade devido à morbilidade com 9%. Os custos com os cuidados informais, que traduzem o tempo perdido por familiares e amigos ao prestar os cuidados não remunerados, representaram 17% das despesas relacionadas com o cancro (**Figura 3**) (3,17).

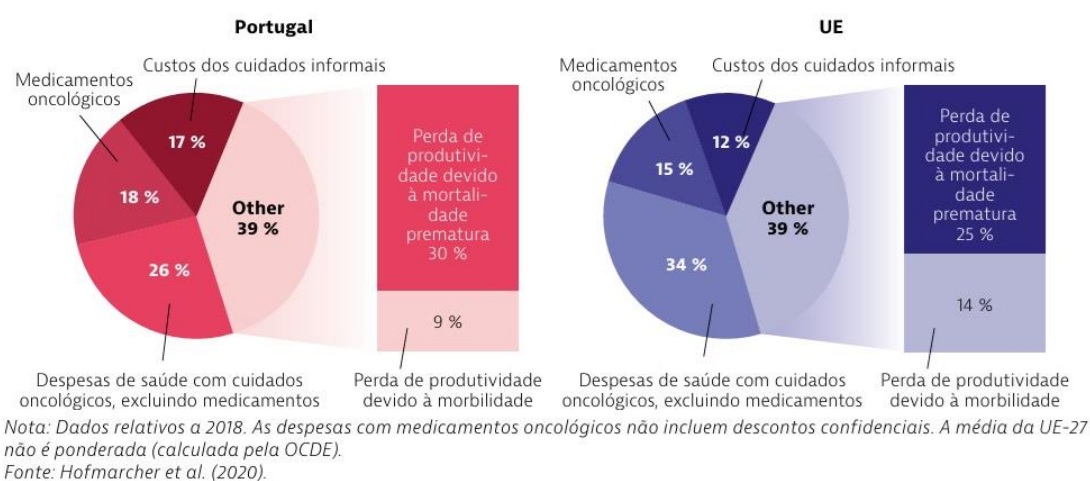


Figura 3 – Distribuição dos custos por cancro por componente. Adaptado de (3).

O foco nas desigualdades em relação às informações para prevenção do cancro, acesso ao diagnóstico precoce e qualidade nos cuidados de saúde é fundamental para um menor impacto negativo na saúde. Na Europa, existe o Registo Europeu das Desigualdades do Cancro (ECIR), que é uma iniciativa do plano europeu de luta contra o cancro, onde se fornecem informações sobre prevenção, cuidados oncológicos, disparidades e desigualdades sociais entre os estados-membros e regiões. O objetivo deste plano é criar políticas de investimento e implementar planos de intervenção na luta contra o cancro, assim contribuindo para a saúde pública (**Figura 4**) (3,17).

Está comprovado que 30% a 50% da incidência e mortes por cancro são evitáveis. Modificar ou evitar os fatores de risco ajuda a prevenir o cancro, assim é necessário implementar políticas públicas relacionadas com a saúde, focadas na prevenção e deteção precoce do cancro, bem como para os cuidados com a qualidade de vida dos sobreviventes (18).

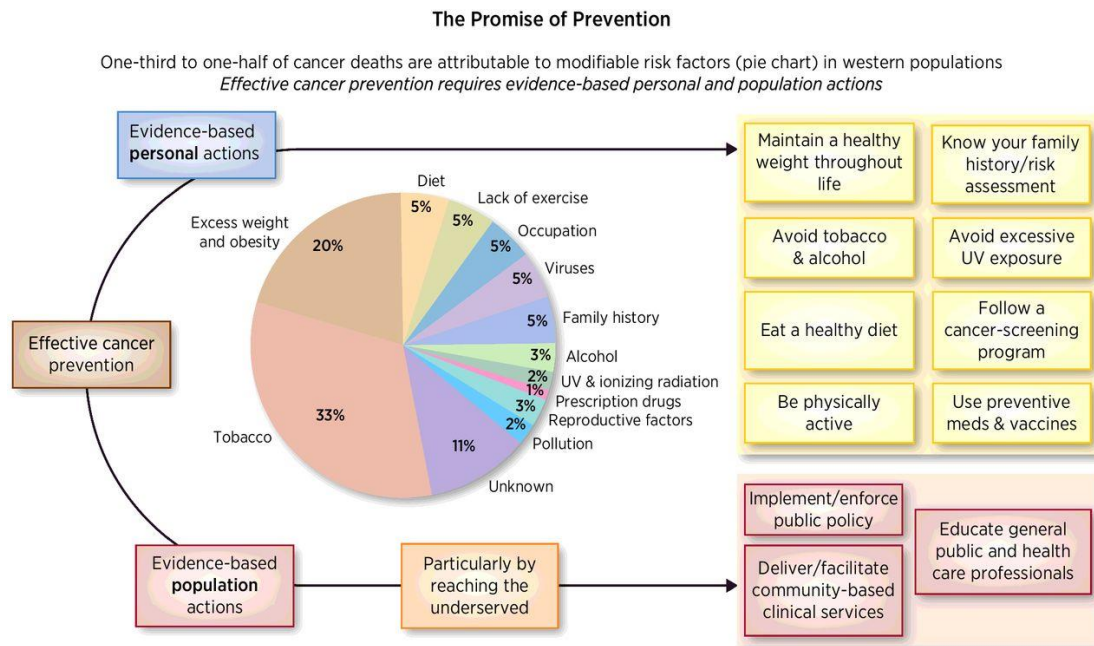


Figura 4 – A promessa da prevenção. Lippiman et al, 2018. Adaptado de (4).

Dito isto, é possível afirmar que a base essencial é definida por quatro pilares: prevenção, deteção precoce, diagnóstico e tratamento pontual e contínuo. Desta forma, confirma-se a necessidade de um compromisso político e comunitário para diminuir o impacto do cancro nos doentes, nas suas famílias e nos serviços de saúde, além de reduzir as desigualdades. A implementação de políticas com o intuito de aprimorar o acesso a informação sobre cuidados oncológicos, é um caminho para garantir uma cobertura global na saúde. Baseando-se nesses pilares, alcança-se uma abordagem mais económica para o controlo do cancro a longo prazo (18).

4.3 Fatores de risco

Os fatores de risco aumentam a probabilidade de um indivíduo desenvolver uma determinada doença. Assim como outras doenças, o cancro é influenciado por esses fatores, que aumentam a suscetibilidade à doença (19).

A predisposição ao cancro depende de vários fatores, classificados como controláveis ou não controláveis. Entre os fatores controláveis estão: exposição a agentes ambientais, hábitos de vida como má alimentação, sedentarismo e infeção por certos microrganismos. Já os fatores não controláveis incluem, predisposição genética e envelhecimento. (19).

Por exemplo, a exposição ambiental a substâncias nocivas e tóxicas chamadas carcinógenos, podem iniciar processos que levam ao aparecimento do cancro. As substâncias carcinogénicas são divididas em agentes químicos e físicos. Em relação aos agentes químicos, incluem-se poluentes do ar, como gases produzidos por veículos e indústrias, produtos químicos presentes em alimentos processados e produtos sintéticos,

como colas e tintas. Quanto aos agentes físicos, incluem-se radiação ultravioleta do sol ou radiações artificiais, como máquinas de raios X ou radiação de materiais radioativos, como urânio (19).

Além disso, o estilo de vida afeta diretamente o risco do aparecimento do cancro. Hábitos como sedentarismo, uma dieta não equilibrada, consumo excessivo de álcool, tabagismo e exposição excessiva à luz solar, entre outros, aumentam as hipóteses de desenvolver a doença. Por isso, é importante adotar comportamentos saudáveis. Um bom exemplo da relação entre o cancro e os hábitos comportamentais, é o cancro do pulmão, que está relacionado com o hábito do tabagismo (20).

Alguns microrganismos podem aumentar a probabilidade de desenvolver determinados tipos de cancros. Por exemplo, o Vírus do Papiloma Humano (HPV), que está ligado ao cancro do colo do útero e também a bactéria *Helicobacter pylori*, associada ao cancro gástrico (21).

Fatores de risco que não podem ser controlados, como envelhecimento e predisposição genética, desempenham um papel crucial na suscetibilidade ao cancro. A idade é um fator significativo no desenvolvimento do cancro, que é mais comum em pessoas mais velhas. Históricos familiares de cancro também representam um risco consideravelmente maior para indivíduos, devido à predisposição genética. Quando esses fatores genéticos são combinados com influências ambientais, podem afetar as respostas individuais e aumentar o risco de desenvolver a doença (19,21).

Com base no conhecimento atual sobre os fatores que contribuem para o desenvolvimento do cancro, sejam eles, controláveis ou não, é viável diminuir a sua ocorrência e priorizar a prevenção primária. A interação entre esses fatores de risco pode variar de pessoa para pessoa. Para aprofundar a compreensão sobre tais fatores que influenciam o desenvolvimento do cancro, é crucial possuir um entendimento biológico que ajude a esclarecer as causas do cancro. À medida que se adquire mais conhecimento sobre esses fatores específicos, surge a possibilidade de criar formas de prevenção. Isso pode levar a uma redução dos casos de cancro na população, bem como em sua mortalidade (22).

4.4 Carcinogénese

Durante muitas décadas, a compreensão da natureza do cancro e da carcinogénese baseou-se na descoberta dos fatores causadores da doença, ou seja, os fatores de risco. Desde a década de 1950, estudos sobre os efeitos cancerígenos de produtos químicos em modelos animais revelaram que muitos desses fatores atuam como iniciadores ou promotores do desenvolvimento do cancro (23).

A carcinogénese é, portanto, o processo que leva à transformação de células normais em células cancerígenas, influenciadas por fatores causais, incluindo fatores ambientais, genéticos e de estilo de vida, cuja influência na carcinogénese é uma realidade (23).

Como a transformação de células normais em células cancerígenas é um processo gradual, a compreensão dos estágios da carcinogênese é importante para o desenvolvimento de estratégias de prevenção e tratamento do cancro (24).

A carcinogênese ocorre em três fases: iniciação, promoção e progressão. A fase de iniciação é identificada por alterações genéticas que podem ocorrer espontaneamente ou pela exposição a agentes cancerígenos. Essas alterações modificam a maneira como as células respondem ao ambiente, conferindo-lhes um benefício proliferativo. Embora essas células já estejam geneticamente alteradas, ainda não há formação visível de um tumor. Na fase da promoção, as células com as alterações iniciais sofrem proliferação celular induzida pelos promotores. Esse processo leva a um acumular de danos genéticos adicionais. Na fase da progressão observa-se a proliferação celular descontrolada. Nessa fase, há a possibilidade de o tumor invadir tecidos adjacentes e espalhar-se para outros órgãos (**Figura 5**) (23,24).

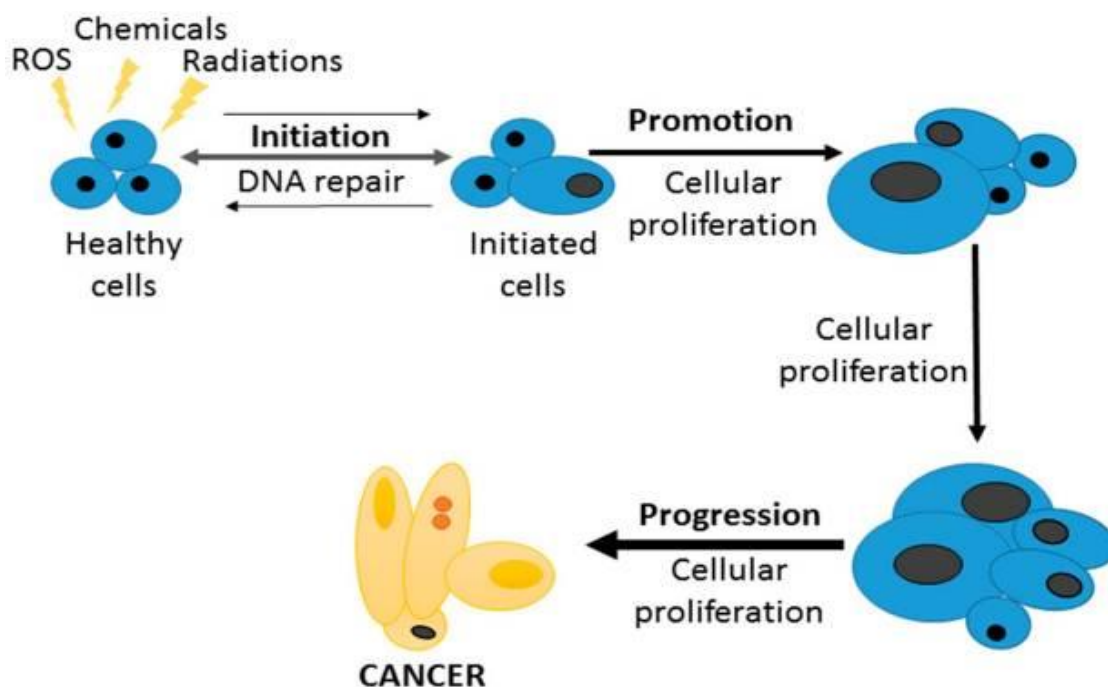


Figura 5 – As três etapas do processo de carcinogênese: iniciação, promoção e progressão. Adaptado de (5).

Compreender os mecanismos envolvidos na carcinogênese é fundamental para criar estratégias terapêuticas mais eficazes. Conhecer as diferentes fases desse processo possibilita identificar alvos terapêuticos e desenvolver novas abordagens para inibir o crescimento e a propagação do cancro (25).

4.5 Terapias atuais

4.5.1 Cirurgia

Apesar de a cirurgia ser uma prática antiga no tratamento oncológico, a mesma continua a ser uma terapia fundamental no tratamento do cancro. A cirurgia pode ser um

tratamento curativo, paliativo ou profilático. A cirurgia curativa é normalmente a primeira opção para o tumor primário, incluindo a remoção do tumor e do órgão afetado, bem como a remoção dos gânglios linfáticos regionais próximos ao local do tumor. Por vezes, a cirurgia é realizada após tratamentos como quimioterapia ou radioterapia, para aumentar as hipóteses de uma remissão completa. Na cirurgia paliativa, o objetivo principal não é remover todo o tumor, mas aliviar os sintomas, melhorando assim a qualidade de vida do doente com cancro disseminado. A cirurgia profilática, por outro lado, é um procedimento realizado em pessoas com alto risco de desenvolver tumores no futuro, como em caso de predisposição genética (26,27).

4.5.2 Radioterapia

A radioterapia (RT) é um método de tratamento que utiliza radiações ionizantes de alta energia para matar células cancerígenas. Pode ser utilizada para fins curativos ou paliativos, mas ao longo do tempo a RT tem feito grandes progressos na implementação de tecnologias mais precisas, melhorando assim a administração da radiação ao local do cancro e conseqüentemente, os resultados clínicos. A nova compreensão da radiobiologia tornou possível personalizar o tratamento, combinando a precisão biológica com a orientação física. Existem atualmente algumas instituições que utilizam técnicas para realizar radioterapia guiada por imagem (IGRT). A IGRT permite visualizar o tumor enquanto a RT é aplicada, obtendo assim uma maior precisão e minimizando o risco de danificar o tecido saudável. Esta técnica permite a administração de radiação de alta energia, tornando possível, em alguns casos, a RT em dose única (28–30)

4.5.3 Quimioterapia

Apesar das melhorias nas terapias dirigidas e na imunoterapia, a quimioterapia continua a desempenhar um papel crucial no tratamento do cancro, seja isoladamente ou em combinação com outros métodos. A “*Food and Drug Administration*” (FDA) e a “*Europeans Medicine Agency*” (EMA) aprovaram vários agentes antineoplásicos que podem impedir a progressão do tumor através de mecanismos diretos ou indiretos. Estes medicamentos são classificados de acordo com seus mecanismos de ação, incluindo agentes alquilantes, antimetabólitos, inibidores mitóticos, inibidores da topoisomerase e antibióticos antitumorais (31).

Os quimioterápicos atuam impedindo o crescimento do tumor, ao inibir a produção de nucleotídeos, bloqueando enzimas essenciais para a manutenção, replicação e transcrição do DNA, ou impedindo que proteínas e estruturas celulares façam a divisão das células cancerígenas. Estes agentes podem ser utilizados na primeira, segunda ou terceira linha de tratamento para diferentes tipos de cancro, com finalidades curativas, indutivas, de consolidação ou manutenção, em combinação com outras terapias para o cancro. É importante destacar que, apesar da quimioterapia ser amplamente utilizada, pode provocar uma série de efeitos colaterais (31).

4.5.4 Imunoterapia

O nosso sistema imunológico está naturalmente adaptado para combater o cancro, produzindo células capazes de detetar e eliminar tumores. No entanto, em algumas pessoas, as células cancerígenas conseguem evitar a resposta imunitária, suprimindo ou evadindo o ataque do sistema imunológico. A imunoterapia é um tratamento inovador que tem por objetivo modificar o sistema imunológico para combater as células cancerígenas e mantê-las sob controlo por um longo período, permitindo um combate direcionado e dinâmico. Este tratamento fortalece o sistema imunológico, alterando o microambiente para permitir que as células imunológicas identifiquem, ataquem e eliminem células tumorais em pontos críticos. A imunoterapia estimula a proliferação destas células e explora a resposta imunitária específica do tumor para superar os mecanismos de evasão do cancro e restaurar a sua função de vigilância e destruição tumoral (32,33).

Atualmente, existem cinco tipos principais de imunoterapia: Vacinas com proteínas específicas das células cancerígenas; imunomoduladores que ativam o sistema imunológico e neutralizam a supressão de células tumorais; terapias de anticorpos que tem como alvo diretamente as células cancerígenas; vírus oncolíticos que são modificados para infetar e destruir células tumorais e imunoterapia celular que utiliza as próprias células imunológicas para atacar o cancro de várias maneiras (33).

Um exemplo de imunoterapia celular é a terapia CAR-T, onde se utilizam as células T do corpo para identificar e atacar as células cancerígenas após a reintrodução. O recetor CAR-T das células T é obtido por meio de engenharia genética no corpo do doente e, em seguida, reintroduzido no doente para erradicar as células cancerígenas. A terapia é eficaz no tratamento de tumores que apresentam a proteína CD19, como leucemia aguda de células B e o linfoma de grandes células B (32).

4.5.5 Terapia alvo

As terapias direcionadas, ou terapias alvo, são uma abordagem mais recente no tratamento do cancro, utilizando moléculas desenhadas especificamente para interferir no ciclo de vida ou nas funções das células cancerígenas, minimizando o impacto nas células saudáveis. Uma vez que as células cancerígenas frequentemente apresentam mutações no seu DNA que não são encontradas nas células normais, é possível desenvolver moléculas e técnicas que identifiquem e ataquem predominantemente as células malignas. Além disso, dado que cada doente pode ter mutações únicas em suas células cancerígenas, é possível criar moléculas que atinjam as mutações específicas de cada indivíduo. Por isso, essa forma de tratamento pode ser considerada uma medicina de precisão ou personalizada (34).

4.5.6 Hormonoterapia

Hormonas são proteínas que o organismo gera para regular o funcionamento de certas células. A terapia hormonal, também conhecida como hormonoterapia, faz uso de hormonas ou de medicamentos análogos a hormonas para o tratamento de alguns tipos

de cancro e outras condições de saúde. Existem cancros que são hormona-dependentes para o seu desenvolvimento. O tratamento de hormonoterapia age modificando e impedindo que as hormonas favoreçam o crescimento do cancro. A terapia com hormonas pode ser isolada ou combinada com outros tratamentos, como por exemplo, a quimioterapia (35).

5 Epigenética

5.1 Contextualização

A molécula do ácido desoxirribonucleico (DNA) das células, codifica para os processos de formação dos seres vivos. O DNA é composto por quatro bases nitrogenadas: adenina, citosina, guanina e timina, que estão organizadas numa cadeia de nucleótidos e são responsáveis por comandar as funções do organismo. A cadeia de DNA, embora conserve a mesma estrutura básica entre indivíduos, apresenta variações que conferem características únicas a cada pessoa. Essas alterações incluem mutações genéticas e epigenéticas que se acumulam ao longo do tempo e contribuem para a diversidade entre organismos da mesma espécie. Um exemplo são os gémeos univitelinos, que, apesar de serem geneticamente idênticos ao nascimento, desenvolvem diferenças ao longo da vida devido a influências ambientais e alterações epigenéticas. Essa capacidade do genoma de responder ao ambiente e às alterações ao longo do tempo também é fundamental para a compreensão da heterogeneidade genética e epigenética em diferentes contextos, como no desenvolvimento de tumores (36,37).

A epigenética que é o estudo da hereditariedade não relacionada com a sequência de DNA, pode explicar a correlação entre a predisposição genética, ambiente, envelhecimento, hábitos e doença. O estado epigenético é variável ao longo da vida, mas a sequência de DNA permanece a mesma. Os mecanismos epigenéticos permitem que o ambiente interno e externo influencie a expressão genética, regulando a activação ou desactivação de determinados genes ao longo do tempo. Essas modificações, como a metilação do DNA e alterações nas histonas, desempenham um papel crucial no reordenamento da programação da actividade genética, adaptando-a a estímulos específicos. Contudo, nem todas essas alterações são benignas; algumas podem contribuir para o desenvolvimento de doenças genéticas, incluindo cancro, doenças metabólicas e neurodegenerativas. Além disso, certas modificações epigenéticas podem ser herdadas, influenciando a predisposição a determinadas condições ao longo de gerações, o que sublinha a importância de compreender como factores ambientais, como a nutrição, o stress e a exposição a toxinas, podem impactar a saúde a longo prazo (36,38).

A integração da epigenética nos estudos epidemiológicos das doenças genéticas constitui uma abordagem promissora para explorar a interação entre o genoma e o ambiente. Esta perspectiva oferece novas possibilidades de identificar os mecanismos subjacentes ao desenvolvimento das doenças, contribuindo para a elaboração de estratégias mais eficazes na sua prevenção e tratamento. Além disso, por serem, em geral, reversíveis, as alterações epigenéticas apresentam um potencial terapêutico significativo, permitindo o desenvolvimento de intervenções direcionadas que corrijam a desregulação destas modificações. Existem alguns mecanismos epigenéticos que já são conhecidos, como a metilação do DNA e a modificação de histonas (36).

Para compreender os mecanismos epigenéticos, é necessário introduzir os conceitos de “*Writers*” e “*Erasers*”. Os “*Writers*” são enzimas que adicionam marcas epigenéticas ao DNA ou às histonas, alterando a expressão dos genes. Entre estas destacam-se, as DNA metiltransferases (DNMTs), que adicionam grupos metilo ao DNA e as histonas acetiltransferases (HATs), que acrescentam grupos acetilo as histonas, promovendo a expressão génica. No entanto, os “*erasers*” são enzimas que removem essas marcas epigenéticas, revertendo as modificações adicionadas pelas enzimas “*writers*”. Dependendo das necessidades celulares, as marcas epigenéticas formadas pelas modificações das histonas e do DNA podem ser removidas. Para isso, as enzimas “*erasers*” neutralizam a atividade dos “*writers*”, regulando a expressão génica. Exemplos de “*erasers*”, incluem as desmetilases, que removem o grupo metilo do DNA e as histonas desacetilases, que removem o grupo acetilo das histonas (39).

A modificação epigenética não é um estado fixo, desenvolve-se de forma dependente do ambiente celular e muda dinamicamente para lidar com um ambiente complexo. Desta forma, as alterações epigenéticas são dinâmicas. Conforme os ambientes fisiológicos ou fatores externos mudam, as modificações epigenéticas são adicionadas ou removidas. Os “*Writers*” e “*erasers*” epigenéticos têm-se mostrado presentes em diferentes tipos de cancro, oferecendo assim muitos alvos potenciais para a investigação e tratamento do cancro. Compreender o papel dos “*writers*” e “*erasers*” é importante para entender a reversibilidade das modificações epigenéticas e para o desenvolvimento de medicamentos (39).

5.2 Mecanismos epigenéticos

5.2.1 Metilação do DNA

A metilação do DNA é fundamental para a regulação da expressão génica. O processo de metilação do DNA consiste na adição de um grupo metilo ao carbono 5^o da citosina, formando assim a 5-metilcitosina. Esta modificação é catalisada pelas enzimas DNA Metiltransferases (DNMTs). Existem três DNMTs diretamente ligadas ao processo de metilação: a DNMT1, envolvida durante o processo de replicação, as DNMT3A e DNMT3B envolvidas no processo de metilação *de novo*, que ocorre em locais sem a presença de metilação anterior. A adição do grupo metilo promove a não expressão do gene. Isto ocorre porque na região promotora existem regiões ricas em dinucleotídeos citosina-guanina, chamadas de ilha CPG, que favorecem a metilação. Na região promotora, onde ocorre a leitura da fita de DNA pela RNA polimerase, inicia-se a transcrição. Porém, quando esta região está metilada, a RNA polimerase não consegue fazer a leitura do gene, ou seja, DNA pouco metilado tem a cromatina ativa, favorecendo a expressão génica, enquanto no DNA mais metilado a cromatina está inativa, impedindo a expressão génica. Contudo, a metilação não é um processo irreversível, pois existem também enzimas denominadas desmetilases, que são responsáveis pela remoção do grupo metilo (CH₃), reativando assim a expressão do gene. Compreender a metilação é importante para entender os mecanismos epigenéticos e para o desenvolvimento de novas terapias contra o cancro. (**Figura 6**) (40,41).

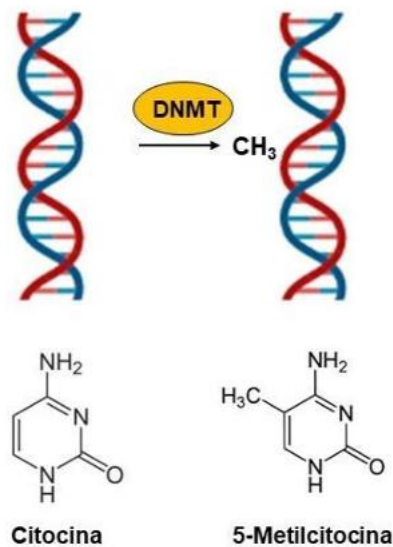


Figura 6 - Metilação do DNA. A metilação do DNA é um processo pelo qual se adicionam grupos metilo (CH_3) ao DNA e geralmente ocorre para reprimir a transcrição genética. A metilação da citosina para formar 5-metilcitosina ocorre na posição cinco no anel da pirimidina e é realizada pelas enzimas DNA metiltransferases (DNMT). Adaptado de (6)

5.2.2 Modificação das histonas

As proteínas histonas fazem parte da estrutura da cromatina, que é formada por grupos de nucleossomas. Cada nucleossoma é composto por quatro pares de histonas, que são denominadas H3, H4, H2A e H2B, formando um octâmero cuja função é regular a compactação e descompactação da cromatina de maneira controlada. As histonas sofrem um elevado número de “*Post-Translational Modifications*” (PTMs), pois possuem um domínio C-terminal globular e uma cauda N-terminal estendida que estão sujeitas a diversas PTMs, como acetilação, metilação, fosforilação, ubiquitinação, glicosilação, entre outras. Estas PTMs desempenham um papel fundamental na regulação da expressão gênica (42,43).

A acetilação e a metilação são as modificações mais comuns das histonas que normalmente ocorrem próximas às regiões promotoras, controlando a expressão gênica e modulando a conformação e o acesso à cromatina. Essas alterações são catalisadas por várias enzimas, como a histona acetiltransferase (HATs) e desacetilases (HDACs), assim também as histonas metiltransferases (HMTs) e histonas demetilases (HDMs), que podem alterar resíduos de aminoácidos na cauda da histona(44,45).

A acetilação das histonas é uma PTM que consiste na adição reversível de um grupo acetilo ($-\text{COCH}_3$) a resíduos de lisina nas caudas N-terminais das histonas, estando associada com a ativação da transcrição. Este mecanismo baseia-se na neutralização de

carga, onde a adição de um grupo acetilo reduz a compactação da cromatina, facilitando a transcrição. As enzimas responsáveis pela adição do grupo acetilo são as HATs, enquanto as HDACs são responsáveis pela desacetilação, que pode levar a inibição génica (45,46).

A metilação de histonas é um processo mais complexo e dependente dos resíduos alvo, consistindo na adição de grupos metilo a resíduos de lisina e arginina nas caudas N-terminais das histonas. Essa PTM é catalisada pelas enzimas HMTs, enquanto a remoção dos grupos metilo é realizada pelas HDMs. Consoante o resíduo específico modificado, as marcas podem ser classificadas como ativadoras ou repressivas. Por exemplo, a metilação na lisina 4/36/79 da histona H3 (H3K4/36/79) geralmente contribui para um status transcricional ativo, enquanto a metilação em H3K9/27 e H4K20 é considerado repressivo (43,45).

Conforme ilustrado na figura 7, é possível observar a localização das alterações epigenéticas nos cromossomas representando a metilação do DNA e a modificação das histonas ligadas à sequência de DNA. Esses mecanismos epigenéticos são capazes de regular a expressão génica.

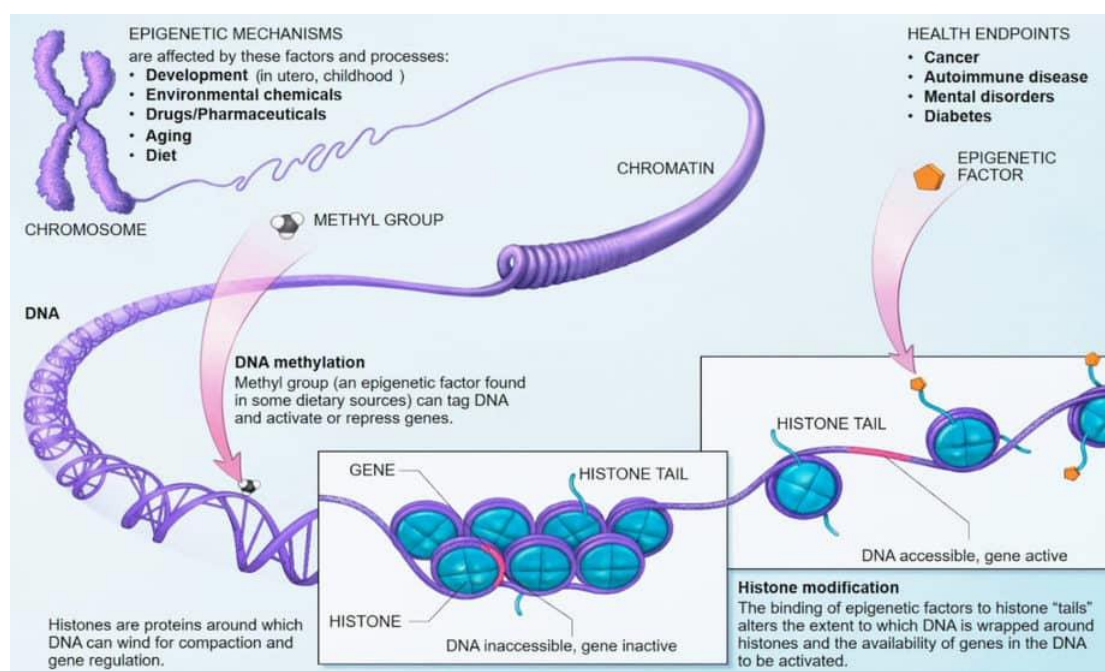


Figura 7 – Mecanismos epigenéticos. Consequência da metilação do DNA e das modificações das histonas na estrutura da cromatina. Adaptado de (7).

Assim, as modificações nas histonas desempenham um papel importante na regulação da expressão genética, modulando a compactação da cromatina e a acessibilidade dos fatores de transcrição do DNA. Esta regulação influencia o controlo da expressão génica, desde os genes envolvidos no metabolismo celular até aqueles associados ao desenvolvimento do cancro. A maioria destas modificações são reversíveis e representam um futuro promissor para o desenvolvimento de novas estratégias

terapêuticas, principalmente no estudo de novos fármacos para o tratamento do cancro (42).

5.3 Epigenética e o cancro

A desregulação epigenética é característica de muitas doenças, como o cancro, pois pode iniciar ou promover a carcinogénese. Todas as fases da progressão tumoral, incluindo tumorigénese, promoção, progressão e recorrência, são acompanhadas por mudanças epigenéticas, que podem ser revertidas por fármacos epigenéticos. Estes fármacos alteram a atividade das enzimas que expressam e reprimem a marcação epigenética, nomeadamente “writers” e “erasers”, já discutidos anteriormente. Compreender como os mecanismos epigenéticos regulam o genoma é importante para controlar a expressão génica no cancro.

Uma característica fundamental na relação com o cancro é a interação entre os processos genéticos e epigenéticos. Por exemplo, alterações nos fatores de transcrição (TFs), podem resultar em modificações na estrutura da cromatina e na ativação de genes, dado que os TFs têm a capacidade de interpretar diretamente a informação genética em elementos reguladores e recrutar cofatores (co-ativadores ou co-repressores), fatores de remodelação da cromatina e complexos proteicos que promovem mudanças na cromatina e influenciam os padrões de expressão genética.

Outra possibilidade de interação entre a genética e a epigenética no cancro é quando ocorrem mutações genéticas em genes que codificam efetores epigenéticos, como remodeladores de cromatina, modificadores de histonas e metilases de DNA, resultando numa atividade comprometida e podendo alterar a expressão génica.

Um ponto importante a considerar é que o cancro pode originar-se em células especializadas com capacidades pluripotenciais, como células-tronco-embrionárias ou adultas. Este assunto é de extrema importância, pois os padrões epigenéticos são moldados logo após a fecundação, determinando o destino de cada célula e o compromisso com cada linhagem celular do nosso corpo (47,48).

A epigenética, portanto, desempenha um papel fundamental nos processos de diferenciação celular e nos eventos de reprogramação, abrindo caminhos para novas abordagens terapêuticas, que em conjunto com as terapias celulares que utilizam por exemplo, os sistemas CRISPR-Cas de edição do genoma, podem significar futuras estratégias terapêuticas (48,49).

Além dos fatores genéticos, os meios fisiológicos e ambientais desempenham um papel importante na regulação epigenética. Para entender melhor o cancro, é essencial adoptar uma abordagem que combine genética e epigenética (48,49).

5.3.1 Terapias epigenéticas

As alterações epigenéticas desempenham um papel indispensável na progressão do cancro, devido à sua reversibilidade e suscetibilidade a fatores externos. As células cancerígenas apresentam perfis genéticos distintos, indicando heterogeneidade

epigenética e demonstrando a complexidade do cancro. Na era da medicina de precisão personalizada, o estudo das terapias epigenéticas tem como objetivo identificar biomarcadores do cancro para avaliar melhor o risco da doença, diagnóstico e intervenções de tratamento direcionadas. Com os avanços tecnológicos, é possível caracterizar as alterações epigenéticas associadas ao cancro, impulsionando a pesquisa e desenvolvimento de medicamentos que têm como alvo o epigenoma, denominados epifármacos (47,49).

Neste trabalho, algumas classes de epifármacos serão abordadas a título de exemplo, com o intuito de ilustrar a diversidade de estratégias no campo da terapia personalizada, sem pretensão de esgotar a totalidade das classes disponíveis.

5.3.1.1 Inibidores de DNMT

As células cancerígenas muitas vezes apresentam metilação anormal de DNA, resultando silenciamento de genes importantes. Para reverter essas alterações, foram desenvolvidos inibidores de DNMT, que são fármacos que bloqueiam a atividade das DNA metiltransferases. Ao inibir essas enzimas, os fármacos podem reverter a metilação que silencia os genes supressores de tumor, permitindo a reativação destes genes e interrompendo a progressão do cancro. Os primeiros inibidores de DNMT aprovados pelo FDA para tratar síndromes mielodisplásicas (MDS), foram Azacitidina (AZA) e decitabina (DAC). Esses fármacos possuem um nitrogênio na posição C-5 no anel de pirimidina, impedindo a atividade das DNMTs, o que leva à degradação da DNMT1 e a hipometilação do DNA, facilitando a reexpressão de genes silenciados pela metilação de DNA (*Figura 8*) (49).

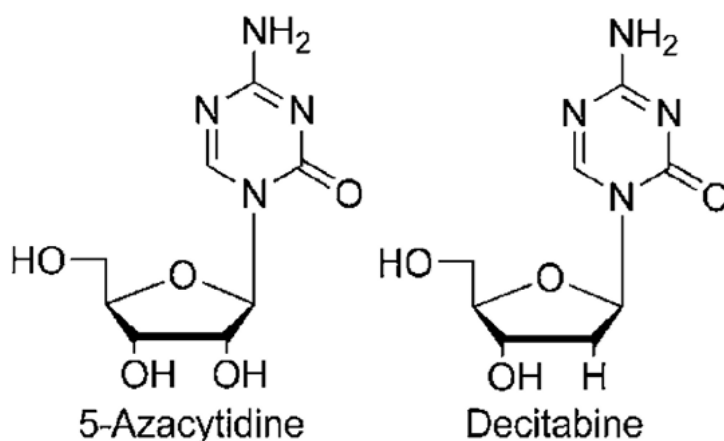
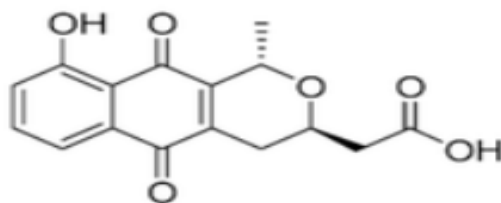


Figura 8 – Azacitidina (AZA) e Decitabina (DAC). Adaptado de (8).

O AZA é uma alternativa de tratamento segura e eficaz para doentes com neoplasias mieloides relacionadas a terapia. Por outro lado, o DAC tem bons resultados como terapia de primeira linha para doentes com leucemia mielóide aguda (LMA) que apresentam um prognóstico desfavorável e não são candidatos a quimioterapia intensiva (49).

Além dos fármacos mencionados, existem outros inibidores de DNMT em desenvolvimento ou em uso clínico que demonstram potencial terapêutico em diversas formas de cancro.



Nanaomycin A

Figura 9 – Nanaomicina A. Um antibiótico natural com atividade inibitória seletiva sobre DNMT3B. Adaptado de (9).

Um exemplo é a nanaomicina A, um antibiótico natural que é produzido por uma espécie de bactéria do género *Streptomyces*. Este composto apresenta atividade antitumoral e possui um efeito inibitório seletivo sobre DNMT3B, além de efeitos antiproliferativos no carcinoma hepatocelular. A eficácia antitumoral e as características desses inibidores destacam as DNMTs como possíveis alvos terapêuticos no combate ao cancro (**Figura 9**) (49).

5.3.1.2 Inibidores de HDAC

O cancro frequentemente apresenta modificações anormais de acetilação que podem resultar no silenciamento dos genes supressores de tumores. Os inibidores de HDAC (HDACis), podem impedir a atividade das desacetilases, restaurando a homeostase da acetilação celular e permitindo a atividade das HATs. Isso aumenta a transcrição genética e consequentemente, desencadeia várias respostas biológicas que dificultam o crescimento ou a sobrevivência das células tumorais, como a remodelação da cromatina, transcrição de genes supressores de tumor, inibição do crescimento e apoptose. O principal mecanismo dos HDACis é a ativação das vias intrínsecas de apoptose (49).

Os inibidores de HDAC tem como alvo seletivo as células tumorais, levando à aprovação de vários medicamentos para tratar malignidades hematológicas. Os HDACis são importantes para a estratificação do tratamento em tumores sólidos. Por exemplo, o cancro de pulmão de pequenas células (SCLC) não induzido por YAP1 e tumores cerebrais com mutações IDH1/2 respondem bem à terapia direcionada a HDAC. Os HDACis são classificados como seletivos ou não seletivos, dependendo do alvo(49).

Os HDACis não seletivos são os mais estudados e usados. Os HDACis não seletivos como o Vorinostat e Romidepsina, foram aprovados pelo FDA para tratar o linfoma cutâneo de células T (CTCL), enquanto o Belinostat e o Panobinostat, foram aprovados

para tratar o linfoma periférico de células T e mieloma múltiplo (MM), respetivamente (*Figura 10*) (49).

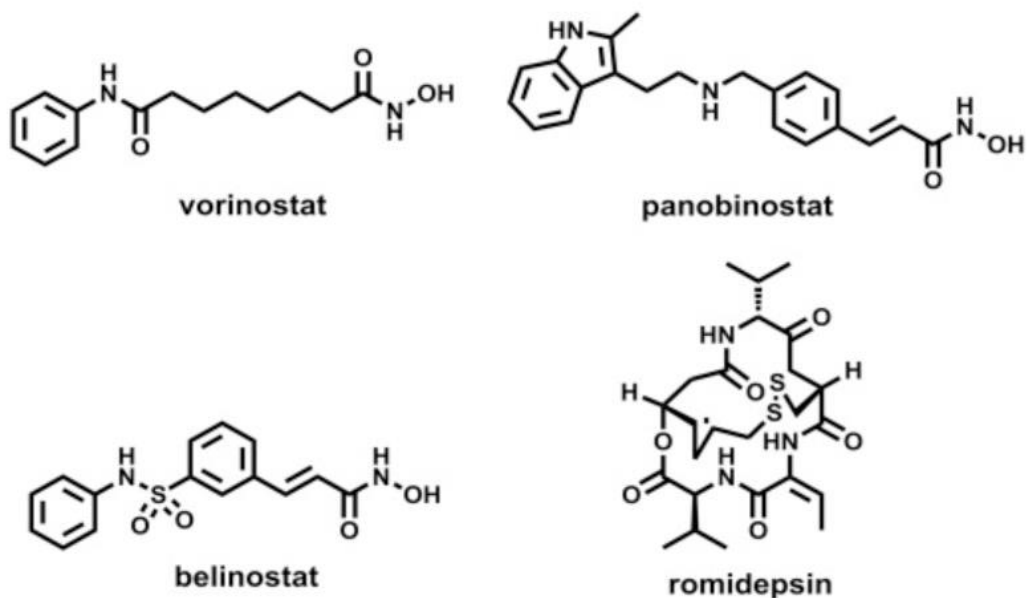


Figura 10 - Estruturas de inibidores de HDAC aprovados. Adaptado de (50)

Os HDACis seletivos são uma opção mais segura e eficaz em comparação com os HDACis de amplo espectro. Como exemplo, a tricostatina A (TSA), um inibidor de HDACs de classe I e II, com potente atividade antitumoral contra o cancro de mama. Outro HDACi seletivo é o MC1568, que é seletivo para HDAC de classe IIa, com efeitos antiproliferativos em células de cancro de mama. Outro inibidor seletivo é o Ricolinostat que é um inibidor seletivo de HDAC6, que inibe o crescimento celular de células de glioblastoma (*Figura 11*) (49).

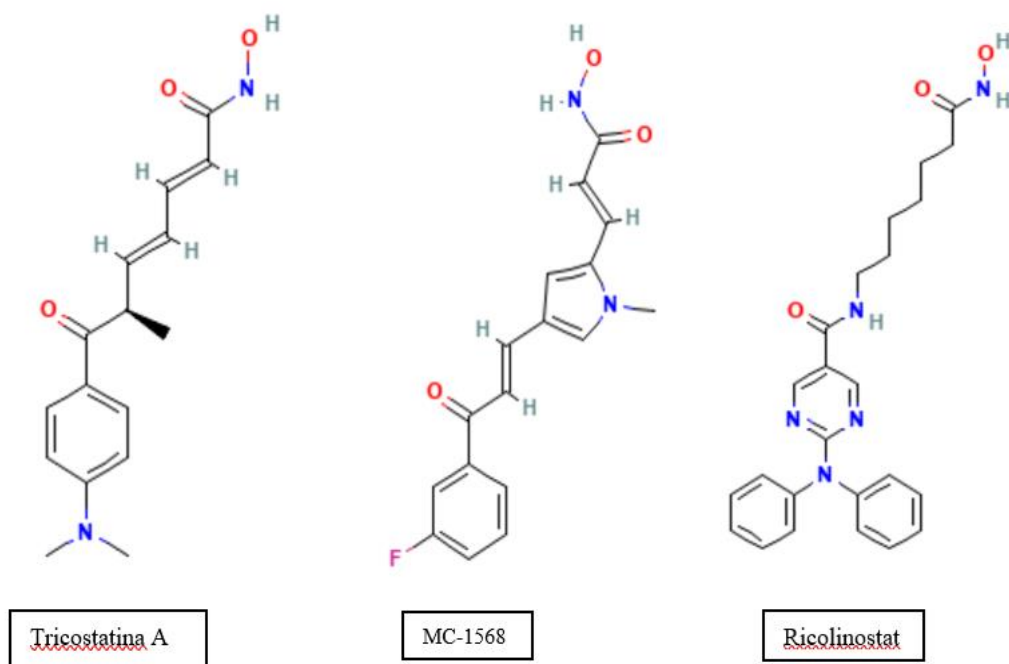


Figura 11 – Representação das Estruturas Químicas. Tricostatina A (TSA), MC1568 e Ricolinostat. Adaptado de (51–53).

Além dos inibidores seletivos e não seletivos de HDAC, existem outros inibidores de HDAC que têm gerado grandes expectativas para o diagnóstico e tratamento do cancro. Por exemplo, o IN-2001 demonstra atividade antitumoral em células de cancro de mama, enquanto o AR-42 possui capacidade de diagnóstico e tratamento de meningiomas. Do mesmo modo, o Givinostat mata seletivamente as células cancerígenas e exerce atividade antitumoral na leucemia linfoblástica aguda. Em resumo, os HDACis demonstram um valor considerável no diagnóstico e tratamento de diversos tipos de cancro (**Figura 12**) (49,54,55).

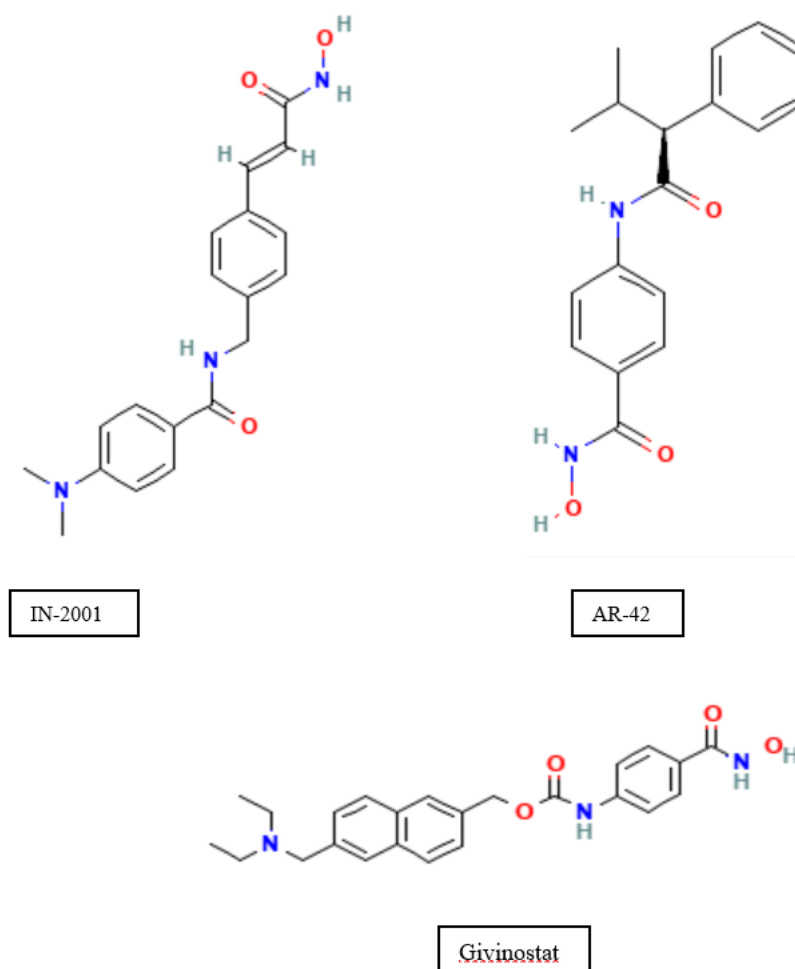


Figura 12 - Representação das Estruturas Químicas. IN-2001, AR-42 e Givinostat. Adaptado de (54–56)

5.3.1.3 Inibidores da família BET

Os inibidores da família BET são compostos que atuam nas proteínas de Bromodomínio e domínio extra-terminal (BET), regulando a expressão génica. Estas proteínas estão envolvidas na transcrição de genes relacionados com o crescimento celular e desenvolvimento do cancro. Ao bloquear as funções das proteínas BET, os inibidores conseguem suprimir a expressão de genes responsáveis pela proliferação descontrolada

de células cancerígenas. Eles actuam deslocando o BRD4 das regiões regulatórias do DNA, inibindo assim, a expressão génica. A eficácia desses inibidores é promissora em cânceros com alta expressão de fatores de transcrição oncogénicos, como c-Myc, que ao ser estimulado, pode tornar-se hiperativo, levando a um crescimento celular descontrolado e à formação de tumores (49).

Entre os inibidores da família BET, destaca-se o JQ1, um inibidor de BRD4, que apresenta benefícios terapêuticos em vários tipos de cancro, incluindo mieloma múltiplo, Leucemia mieloide aguda (LMA), linfoma difuso de grandes células B, cancro da próstata e cancro de mama. Outro exemplo é o OTX015 (MK-8628), que inibe a proliferação celular em malignidades hematológicas e neuroblastoma, regulando negativamente oncogenes como c-Myc e MYCN. Outros inibidores da família BET estão também a ser estudados, revelando de forma geral, resultados promissores no tratamento de diversos cânceros (*Figura 13*) (49).

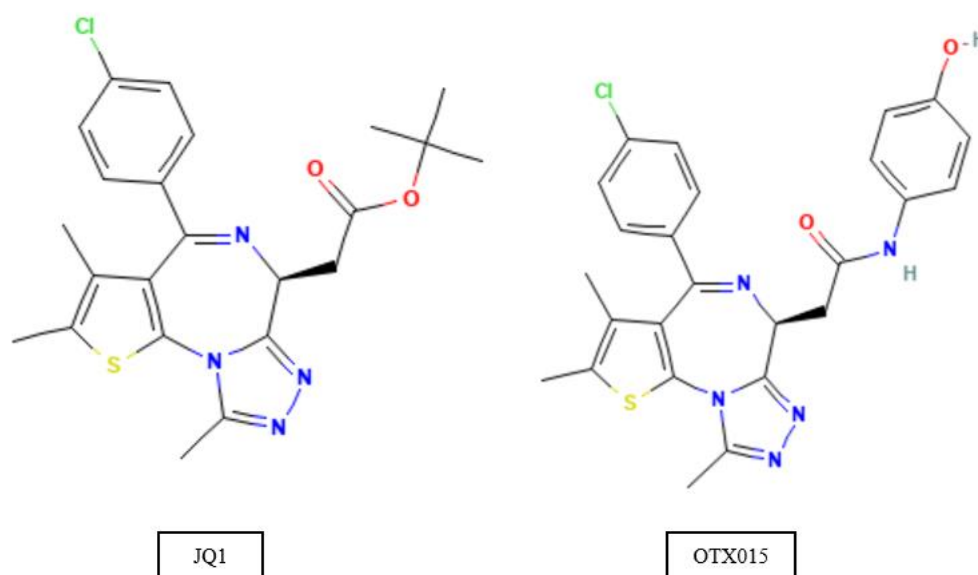


Figura 13 - Representação das Estruturas Químicas. JQ1 e OTX015. Adaptado de (57,58).

5.3.1.4 Inibidores de KMT e KDM

Nos últimos dez anos, houve avanços significativos na compreensão da regulação das modificações de metilação pelas enzimas lisina metiltransferase (KMT) e lisina desmetilase (KDM). Os inibidores dessas enzimas são compostos que interferem nas suas atividades, bloqueando a adição ou remoção de grupos metilo em resíduos de lisina das histonas, o que pode afetar a expressão génica e conseqüentemente, a progressão do cancro(49).

Um exemplo de inibidor de KMT é o pinometostato (EPZ-5676), um inibidor de primeira classe da DOT1L, utilizado no tratamento da leucemia aguda em adultos. Por outro lado, o ORY-1001 é um inibidor seletivo da LSD1/KDM1A que tem sido testado em doentes com distúrbios hematológicos (*Figura 14*) (49).

Estudos e ensaios clínicos indicam que os inibidores de KDMs e KMTs têm um potencial considerável para diagnóstico e tratamento clínico do cancro (49).

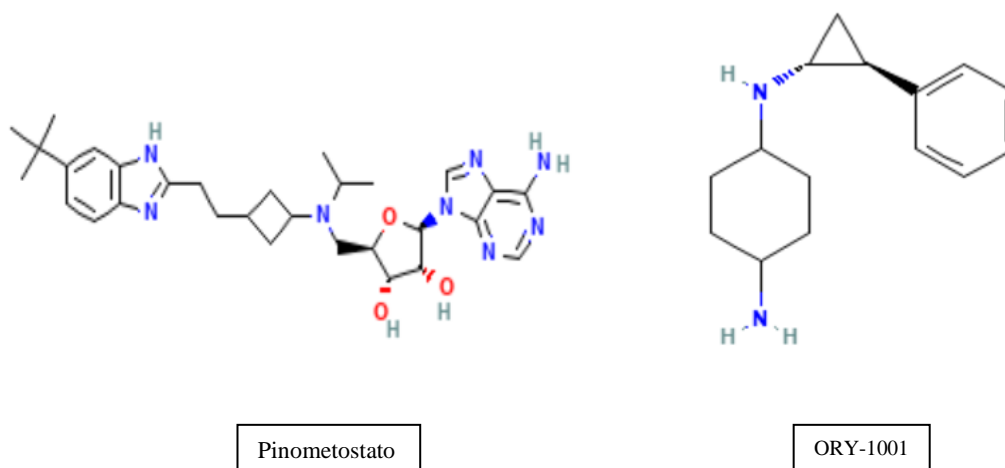


Figura 14 - Representação das Estruturas Químicas. Pinometostato e ORY-1001. Adaptado de (59,60).

5.3.1.5 Estratégias de terapia combinada

Os principais obstáculos em relação ao monoterapêutico epigenético são a suscetibilidade à resistência e a atividade limitada. Esses desafios podem ser superados com terapias combinadas que visam diferentes marcadores epigenéticos. A combinação de terapias epigenéticas com outros tratamentos contra o cancro revela-se uma abordagem eficaz. (49).

A utilização de diversos epifármacos, isoladamente ou em conjunto com quimioterapia e imunoterapia, está a emergir como uma nova abordagem, pois aumenta os efeitos antitumorais e supera a resistência aos medicamentos. O impacto de diversos tratamentos com epifármacos baseia-se nas suas ações sinérgicas. Por exemplo, a quimioterapia continua a ser uma abordagem tradicional para cânceros avançados que não podem ser removidos cirurgicamente; no entanto, com o surgimento da quimiorresistência, torna-se um grande desafio na terapia do cancro. Uma das causas é que certos agentes quimioterápicos podem provocar alterações epigenéticas anormais após o tratamento. O uso da cisplatina no tratamento do cancro de ovário, por exemplo, pode causar hipermetilação de vários genes, levando a um fenótipo de resistência adquirida. A adição de decitabina pode reduzir e até reverter a resistência à cisplatina, reativando esses genes epigeneticamente silenciados. Isso sugere que a combinação de epifármacos com outros agentes quimioterápicos pode não apenas aumentar significativamente a supressão da tumorigênese, mas também tornar as células tumorais novamente sensíveis à radioterapia e quimioterapia (47).

Os inibidores de DNMT são específicos para genes relacionados com o cancro, enquanto alguns inibidores de HDAC não apresentam essa seletividade. A combinação

desses inibidores pode melhorar a eficácia terapêutica. A terapia combinada de vorinostat e AZA é mais eficaz na síndrome mielodisplásica (SMD) e na leucemia mieloide crônica (LMMC) do que a monoterapia. A combinação de DAC com inibidores de KDM1A aumenta a regulação gênica de forma sinérgica, mantendo a seletividade. Além disso, a AZA combinada com entinostat melhora a atividade antitumoral dos inibidores de checkpoint em camundongos com tomografia computadorizada. A combinação de DNMTi e HDACi ativa sinergicamente a expressão de genes supressores de tumor e inibe oncogenes como MYC e IRF4, aumentando a probabilidade de direcionar tipos específicos de tumores com base nos perfis de expressão gênica (49).

As terapias epigenéticas podem aumentar a eficácia das terapias de checkpoint imunológico, sensibilizando os doentes para a reversão da tolerância imunológica. A combinação de terapias epigenéticas e imunomoduladoras promove a desmetilação do DNA tumoral, o aumento da transcrição de RNA e imunomodulação. Os DNMTis modificam a expressão de genes relacionados a imunidade inata e adaptativa, bem como a evasão imunológica em tecidos tumorais, além de estimular respostas imunes contra câncros, tornando-os mais sensíveis à imunoterapia (49).

Existe também uma abordagem denominada construção de combinações multialvo, que aumenta o efeito antitumoral ao ativar várias vias anticancerígenas simultaneamente, sendo uma alternativa à terapia combinada. Inibidores híbridos multialvo, que regulam dois ou mais alvos bioquimicamente relacionados, melhoram a resposta ao tratamento e a resistência aos medicamentos em doentes com tumores. Por exemplo, o composto híbrido C02S inibe DNMT e HDAC, mostrando atividade inibitória significativa contra DNMT1, DNMT3A, DNMT3B e HDAC1. Este composto induz a expressão de p16, p21 e TIMP3, causa danos ao DNA, modula marcadores de cancro e suprime o crescimento tumoral num modelo de cancro de mama em camundongos. Estratégias farmacológicas epigenéticas que combinam medicamentos atuando em diferentes vias biológicas estão a emergir como uma nova abordagem para a terapia do cancro (*Figura 15*) (49).

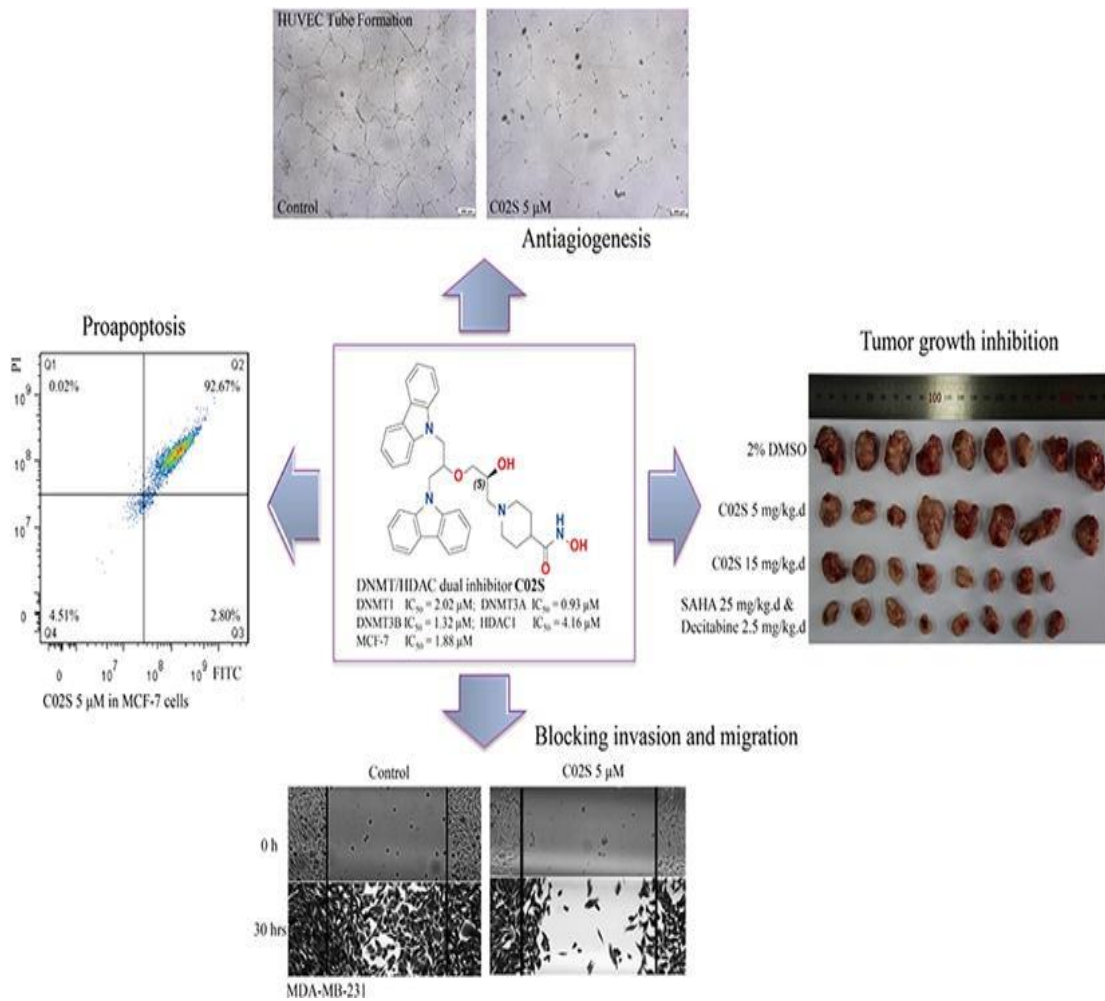


Figura 15 - O inibidor dual de DNMT e HDAC, C02S, que modulou múltiplos traços característicos do cancro, apresenta-se como um composto promissor para a terapia epigenética. Adaptado de (10).

6 Terapias personalizadas

6.1 Princípios da terapia personalizada

A terapia personalizada baseia-se na ideia de adaptar os tratamentos médicos às características genéticas individuais de cada doente, em vez de seguir um modelo único para todos. Isso representa uma mudança na medicina tradicional, onde tratamentos padronizados são prescritos independentemente das diferenças individuais (61).

Apesar de não haver uma definição universal de medicina personalizada, em dezembro de 2015, os Ministros da Saúde da UE publicaram a seguinte definição nas Conclusões do Conselho sobre Medicina Personalizada para Doentes: “ A medicina personalizada refere-se a um modelo médico que utiliza a caracterização do fenótipo e do genótipo dos indivíduos (por exemplo, perfis moleculares, imagiologia médica, dados sobre o estilo de vida) para adaptar a estratégia terapêutica certa para a pessoa certa no momento certo e/ou para determinar a predisposição para uma doença e/ou para permitir uma prevenção atempada e direcionada. A medicina personalizada se relaciona ao conceito mais amplo de atendimento centrado no doente, que leva em consideração que, em geral, os sistemas de saúde precisam responder melhor às necessidades do doente” (62).

A abordagem na medicina personalizada reconhece que cada pessoa possui características moleculares únicas, que influenciam fortemente a saúde. Desde a conclusão do Projeto Genoma Humano em 2003, a medicina de precisão tem aberto novas oportunidades para prevenir, diagnosticar e tratar muitas condições de saúde utilizando informações genômicas. Avanços em tecnologias de sequenciação e análise de dados, juntamente com investimentos em pesquisa e grandes iniciativas genômicas, estão a acelerar a inovação na medicina de precisão. No entanto, a adoção destas tecnologias em rotina clínica pode transformar vários aspetos dos cuidados de saúde, incluindo caminhos de tratamento, infraestrutura de saúde e experiências dos doentes (63).

6.1.1 Áreas científicas da terapia personalizada

Como já foi mencionado anteriormente, a terapia personalizada abrange diversas áreas científicas que trabalham em conjunto para compreender e tratar doenças de forma específica para cada indivíduo. Estas áreas incluem a genómica, bioinformática, farmacogenómica, entre outras, que permitem desenvolver estratégias terapêuticas adaptadas às características únicas de cada doente. A seguir, abordaremos algumas dessas áreas.

6.1.1.1 Genómica

A genómica é uma área da biologia que se dedica ao estudo do DNA completo de um organismo, ou seja, o seu genoma. Este campo inclui a identificação e caracterização de todos os genes e elementos funcionais presentes no genoma, bem como as suas interações (64).

6.1.1.2 Bioinformática

A bioinformática, relacionada com a genética e genómica, é uma subdisciplina científica que utiliza a tecnologia informática para recolher, armazenar, analisar e disseminar dados e informações biológicas, como sequências de DNA e aminoácidos ou anotações sobre essas sequências. Cientistas e clínicos usam bases de dados que organizam e indexam essas informações biológicas para aumentar a nossa compreensão da saúde e da doença e, em certos casos, como parte dos cuidados médicos (64).

6.1.1.3 Farmacogenómica

A farmacogenómica é um componente da medicina genómica que utiliza a informação genómica do doente para adaptar a seleção dos medicamentos utilizados na sua gestão médica. Desta forma, a farmacogenómica visa proporcionar uma abordagem mais individualizada na utilização dos medicamentos disponíveis para tratar os doentes (64).

6.1.1.4 Edição de genoma

As tecnologias de edição de genoma permitem que os cientistas façam alterações no DNA, resultando em mudanças nas características físicas e no risco de doenças. Para isso, utilizam-se diferentes tecnologias que atuam como tesouras moleculares, cortando o DNA em pontos específicos, permitindo a remoção, adição ou substituição de segmentos de DNA (65).

Uma das tecnologias mais inovadoras e amplamente utilizadas é o “*Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*” (CRISPR), desenvolvido em 2009. Esta ferramenta revolucionou a edição de DNA por ser mais simples, rápida, barata e precisa em comparação aos métodos anteriores. CRISPR utiliza uma sequência de RNA guia para direcionar a enzima Cas9 ao local específico do DNA que precisa ser editado, facilitando a modificação genética com grande precisão (65).

6.1.2 Terapia personalizada no cancro

6.1.2.1 Aplicação das Terapias Personalizadas no Cancro: Um Estudo de Caso

Um exemplo notável de terapia personalizada no tratamento do cancro envolveu um ensaio clínico de imunoterapia realizado no “National Cancer Institute” (NCI) em Bethesda, Maryland. Para este tratamento, os investigadores sequenciaram o DNA e o RNA de um tumor mamário metastático e de tecido normal do doente, identificando mutações exclusivas do cancro (66).

Os procedimentos incluíram a análise de diferentes células que visavam especificamente as mutações tumorais para avaliar a sua capacidade de encolher os tumores. Posteriormente, estas células antitumorais foram introduzidas de volta no corpo do doente (66).

Como parte do tratamento, o doente passou por quimioterapia adicional e teve um cateter inserido para introduzir as células antitumorais. Os linfócitos, ou glóbulos brancos, foram extraídos do corpo do doente. Estes linfócitos são componentes

essenciais do sistema imunológico e foram aumentados em número para combater especificamente as mutações nos tumores cancerígenos (66).

Este tratamento demonstrou resultados promissores, com o tumor do doente começando a diminuir significativamente num curto período. A terapia personalizada, que aumentou a quantidade de linfócitos que reconheciam as mutações nos tumores cancerígenos, provou ser uma abordagem eficaz e inovadora na investigação imunológica (66).

Este caso destaca a importância dos ensaios clínicos e da medicina personalizada na busca de tratamentos mais eficazes e menos invasivos para o cancro, oferecendo novas esperanças para doentes com diagnóstico de cancro metastático (66).

6.1.2.2 Vantagens das terapias personalizadas

A medicina personalizada oferece uma série de vantagens em comparação com os tratamentos tradicionais, proporcionando benefícios significativos para os doentes. Esta abordagem adapta tratamentos tão individualizados quanto a própria doença, baseando-se na identificação de informações genéticas, epigenómicas e clínicas. Essa personalização melhora a capacidade de prever quais tratamentos serão seguros e eficazes para cada doente, aumentando a precisão e a eficiência do tratamento (67).

Selecionar tratamentos com base no perfil genético único do doente minimiza os efeitos colaterais prejudiciais. Ao evitar a abordagem tradicional de tentativa e erro, a medicina personalizada pode reduzir a toxicidade dos medicamentos e os efeitos colaterais graves. Como resultado, a implementação da medicina personalizada tem o potencial de aumentar a qualidade de vida dos doentes, permitindo a deteção precoce da doença e a aplicação de tratamentos menos invasivos. Esta abordagem atrasa ou evita a necessidade de tratamentos mais severos, promovendo uma melhor qualidade de vida (67).

Além disso, a medicina personalizada pode ser mais económica em comparação com a abordagem de "tentativa e erro" para o tratamento de doenças. Ao aumentar a eficácia dos tratamentos existentes e evitar os problemas associados a abordagens não personalizadas, a medicina personalizada pode reduzir as despesas financeiras e o tempo de tratamento. Outra grande vantagem é que esta abordagem se concentra predominantemente na medicina preventiva, favorecendo ações proativas em vez de apenas reativas. Isso atrasa ou evita a necessidade de tratamentos mais severos, que geralmente são menos tolerados e promove uma melhor gestão da saúde com considerações financeiras (67).

Com o advento de tecnologias já mencionadas como CRISPR-Cas9 e a utilização de biomarcadores, a medicina personalizada está a expandir-se rapidamente, permitindo a criação de tratamentos mais eficazes e personalizados, baseados no perfil genético e epigenético dos doentes. Esses avanços tecnológicos estão a revolucionar a forma como o cancro é diagnosticado e tratado, aumentando as chances de sucesso dos tratamentos e melhorando a vida dos doentes (67).

6.2 Discussão: Desafios e perspectivas

6.2.1 Implementação da medicina personalizada

A implementação da medicina personalizada apresenta vários desafios significativos. A MP implica uma mudança radical na relação médico-doente, transformando o modelo paternalista e reativo num modelo participativo e preventivo. Este novo modelo exige que os doentes sejam pró-ativos na gestão da sua saúde, assumindo maior responsabilidade. A integração da informação genética com a informação de saúde geral aumenta a complexidade e os riscos de erro médico, exigindo maior literacia em saúde (11).

Além disso, a prática clínica da MP requer a partilha da informação genética dentro do sistema de saúde, tornando-a acessível aos vários profissionais que dela necessitam. Isso só é possível com a inclusão dessas informações no Registo clínico eletrónico (RCE) do doente. A necessidade de infraestruturas adequadas, a formação contínua dos profissionais de saúde e a implementação de sistemas robustos de gestão de dados genéticos são essenciais para uma transição bem-sucedida da pesquisa para a prática clínica (11).

Por último, o aumento dos testes genéticos e tratamentos dispendiosos desafia a justiça distributiva na alocação de recursos em saúde. É essencial garantir que os benefícios da MP não se limitem a indivíduos com maiores recursos socioeconómicos ou a países mais ricos, promovendo a equidade no acesso às terapias personalizadas (*Figura 16*) (11).

6.2.2 Educação e formação contínua dos profissionais de saúde

Para o sucesso da medicina personalizada, é imprescindível uma maior literacia em saúde, particularmente no uso correto da informação genómica e das tecnologias de informação. Isso é essencial não apenas para os profissionais de saúde, mas também para a população em geral. Reguladores e políticos também precisam de uma maior literacia em medicina personalizada, pois isso traz profundas alterações ao planeamento estratégico dos sistemas de saúde. A formação contínua dos profissionais de saúde é crucial para garantir que eles estejam atualizados com as novas tecnologias e práticas, permitindo uma implementação eficaz das terapias personalizadas (11).

6.2.3 Confidencialidade e privacidade

A investigação biomédica que possibilita desenvolver a MP depende, em grande parte, de biobancos populacionais associados a bases de dados pessoais e em infraestruturas para o armazenamento e gestão da enorme quantidade de dados gerados (big data). Contudo, o armazenamento dos dados usando servidores em rede e “clouds”, bem como a partilha de dados e amostras biológicas entre investigadores e instituições, desafia a confidencialidade e a privacidade dos participantes em investigação. A prática clínica da MP implica a partilha da informação genética dentro do sistema de saúde, de forma a estar acessível aos vários profissionais que dela necessitam. Alguns doentes receiam

que empregadores e seguradoras consigam acessar a esta informação para efeitos discriminatórios, o que pode levar à ocultação de informação relevante e ao atraso de tratamentos (11).

6.2.4 Consentimento informado

Os biobancos são planejados para serem usados por vários projetos de investigação ao longo do tempo, tornando impossível informar os participantes sobre todas as futuras utilizações das suas amostras e dados. Isso dificulta a obtenção de um consentimento informado tradicional. Alternativas como o consentimento genérico ou dinâmico são propostas, mas sem consenso. A sequenciação completa do genoma pode revelar variações genéticas não relacionadas com o problema de saúde em estudo, complicando o consentimento informado dos doentes devido à limitada literacia genómica e ao tempo disponível para aconselhamento genético. O dever de revelar ou não esses resultados secundários permanece controverso (11).

6.2.5 Discriminação e estigmatização genética

A MP tem o potencial de discriminar subgrupos populacionais por apresentarem características genéticas que lhes conferem maior risco de morbilidade ou mortalidade. Se isso ocorrer em relação a minorias étnicas ou etnias historicamente estigmatizadas, pode reforçar opiniões públicas negativas. A investigação em MP é geralmente efetuada em países desenvolvidos e nem sempre representa todos os grupos populacionais, criando assimetrias no acesso futuro à MP (11).

6.2.6 Justiça distributiva e equidade em saúde

A MP traz desafios à justiça distributiva e equidade em saúde devido aos altos custos dos testes genéticos e tratamentos. É crucial garantir que os benefícios da MP não fiquem restritos a indivíduos com maiores recursos socioeconómicos ou países mais ricos. Nos países subdesenvolvidos, onde as principais causas de mortalidade e morbilidade são frequentemente evitáveis por meio de intervenções simples, a implementação da MP é mais desafiadora (11).

- Recursos económicos próprios insuficientes para consultas e testes genéticos adicionais, terapias personalizadas e dispositivos médicos para autoensaio.
- Serviço Nacional de Saúde com comparticipação limitada nas despesas de custo elevado; seguradoras com coberturas diferentes consoante a capacidade financeira dos segurados (principalmente nos EUA).
- Falta de acesso aos recursos técnicos que permitam aos médicos prestar cuidados de MP (p. ex., laboratórios com sequenciação de nova geração).
- Insuficiente formação dos profissionais de saúde relativamente à interpretação dos testes moleculares e prescrição de fármacos com indicação genómica, quer por inadaptação dos programas de formação académica, quer por oferta insuficiente de cursos de atualização profissional.
- Falta de literacia de saúde e/ou tecnológica que permita aos utentes usar as tecnologias de informação implementadas para MP (p. ex., recursos baseados na web e dispositivos de automonitorização).
- Falta de investigação em populações de origem não europeia.
- Falta de interesse da indústria farmacêutica em comercializar fármacos dirigidos a “genótipos órfãos”, ou seja, genótipos raros na população alvo que não se tornam custo-efetivos.

Figura 16 - Causas de iniquidade em medicina personalizada. Adapta de (11).

6.2.7 Desafios regulamentares

Os desafios regulamentares das terapias personalizadas são significativos e diversos. Na União Europeia, os trabalhos do grupo de peritos sobre o acesso atempado dos doentes a medicamentos seguros, conhecido pela sigla STAMP (*Strategic Approach for Targeted and Accessible Medicines Policy*), focam-se na aplicação da legislação farmacêutica para identificar formas de melhorar a utilização eficaz dos atuais instrumentos de regulamentação. Este grupo também visa melhorar o acesso seguro e atempado dos doentes aos medicamentos, incluindo os medicamentos inovadores (68).

Além disso, o STAMP continua a monitorizar os progressos realizados no contexto do projeto-piloto relativo aos percursos adaptáveis, desenvolvido pela Agência Europeia de Medicamentos. Este projeto-piloto tem potencial para permitir a autorização atempada de medicamentos para utilização numa população de doentes bem definida e com necessidades médicas elevadas. Essas iniciativas são cruciais para garantir que as terapias personalizadas sejam regulamentadas de forma eficiente, permitindo um acesso mais rápido e seguro aos tratamentos para os doentes (68).

6.2.8 Perspetivas futuras

Na área da oncologia, prevê-se uma maior promoção da medicina personalizada através de diagnósticos de painéis genómicos. Com estes diagnósticos, cerca de 10-20% dos doentes poderão ser selecionados para medicamentos terapêuticos e ensaios clínicos em andamento, beneficiando aproximadamente metade desses doentes. Isto permitirá fornecer rapidamente medicamentos mais eficazes, aumentando a eficácia do tratamento e reduzindo os custos e o fardo do tratamento para o doente. No entanto, há

dados limitados que comprovam uma melhoria na qualidade de vida dos doentes na prática clínica. São necessárias mais pesquisas e o desenvolvimento de novos agentes terapêuticos, que acompanhem os avanços na análise genética e diagnóstico (69).

Muitas tentativas de diagnóstico precoce usando miRNA extraído de exossomas no sangue periférico têm sido relatadas, com esforços contínuos para sua aplicação prática. Espera-se que estudos de coorte desde os estágios iniciais da doença e avanços em técnicas de coleta e análise de dados para biomarcadores clínicos estimulem a elucidação dos mecanismos de progressão da doença. Isto permitirá o desenvolvimento de medidas preventivas e curativas para controlar o início do cancro, bem como a investigação e desenvolvimento de novos tipos de agentes terapêuticos (69).

A integração de técnicas de edição genética, como CRISPR, promete a correção de mutações genéticas específicas associadas ao cancro. A inteligência artificial e o “*machine learning*” na análise de dados genômicos e clínicos poderão melhorar a precisão dos diagnósticos e a personalização dos tratamentos. A colaboração entre instituições de investigação, indústrias farmacêuticas e governos será crucial para acelerar a inovação e garantir a acessibilidade dos tratamentos personalizados. Com estes avanços, a medicina personalizada tem o potencial de transformar significativamente a abordagem terapêutica, melhorando a qualidade de vida dos doentes e tornando os tratamentos mais eficientes e equitativos (70).

7 Conclusão

O presente trabalho contribui para a compreensão da importância e do impacto das terapias personalizadas no tratamento do cancro, destacando a integração da epigenética como um avanço fundamental. Esta abordagem permite uma adaptação precisa dos tratamentos, de acordo com os perfis genéticos e epigenéticos individuais dos doentes, superando limitações das terapias convencionais. A aplicação da genómica, bioinformática, farmacogenómica e edição de genoma revela-se crucial na construção de estratégias oncológicas personalizadas, capazes de maximizar a eficácia e minimizar os efeitos adversos.

A análise dos mecanismos epigenéticos, incluindo metilação do DNA e modificação das histonas, exemplifica como o entendimento aprofundado desses processos pode abrir portas ao desenvolvimento de epifármacos, representando uma nova linha de defesa na luta contra o cancro. O estudo de caso de um ensaio clínico em imunoterapia fornece evidências práticas dos benefícios das terapias personalizadas, refletindo o potencial de proporcionar remissões completas em casos de cancro avançado.

Apesar dos progressos, a implementação das terapias personalizadas enfrenta desafios significativos, como barreiras regulatórias e logísticas, bem como a necessidade de um alinhamento mais profundo entre instituições de investigação, indústrias farmacêuticas e entidades governamentais. Contudo, as perspetivas para o futuro são promissoras, com a contínua evolução tecnológica e um melhor entendimento dos mecanismos genéticos e epigenéticos a alavancar novas oportunidades.

Em conclusão, a medicina personalizada tem o potencial de revolucionar o tratamento do cancro, trazendo esperança e novas possibilidades de tratamentos mais eficazes e adaptados. Este trabalho reafirma a relevância das terapias personalizadas e sugere que investigações futuras explorem abordagens integrativas que promovam ainda mais a personalização terapêutica, com foco no aprimoramento da qualidade de vida e nos resultados clínicos dos doentes.

Referências Bibliográficas

1. Our World in Data. Causes of death. 2024 [citado 13 de agosto de 2024]. Principais causas de morte no mundo em 2021. [Internet]. Disponível em: <https://ourworldindata.org/causes-of-death>
2. International Agency for Research on Cancer (IARC). IARC. 2024 [citado 2 de novembro de 2024]. Cancer Today [Internet]. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/bars?mode=population>
3. European Cancer Inequalities Registry. Perfil sobre cancro por país 2023. Comissão Europeia [Internet]. 2023 [citado 18 de agosto de 2024]; Disponível em: <https://www.oecd-ilibrary.org/docserver/40186a6b-pt.pdf?expires=1723984719&id=id&accname=guest&checksum=06057733B9B980761D8BE48CDA3992ED>
4. Lippman SM, Abate-Shen C, Colbert Maresso KL, Colditz GA, Dannenberg AJ, Davidson NE, et al. AACR White Paper: Shaping the Future of Cancer Prevention – A Roadmap for Advancing Science and Public Health. *Cancer Prevention Research*. 1 de dezembro de 2018;11(12):735–78.
5. Pulido-Moran M, Moreno-Fernandez J, Ramirez-Tortosa C, Ramirez-Tortosa Mc. Curcumin and Health. *Molecules*. 25 de fevereiro de 2016;21(3):264.
6. Cáceres Durán MÁ, Miranda de Souza MP, Cáceres LM, Francez P. Epigenética em Ciências Forenses. *Rev Bras Crim*. 26 de abril de 2023;12(2):83–90.
7. Christina Swords PhD. Nebula Genomics. [citado 31 de agosto de 2024]. Epigenética - Informações além do código genético. Disponível em: nebula.org/blog/pt-br/epigenetica/
8. Yoo J, Kim JH, Robertson KD, Medina-Franco JL. Molecular modeling of inhibitors of human DNA methyltransferase with a crystal structure: discovery of a novel DNMT1 inhibitor. *Adv Protein Chem Struct Biol*. 2012; 87:219-47.
10. Yuan Z, Chen S, Gao C, Dai Q, Zhang C, Sun Q, et al. Development of a versatile DNMT and HDAC inhibitor C02S modulating multiple cancer hallmarks for breast cancer therapy. *Bioorg Chem*. Junho de 2019; 87:200–8.
11. Ventura C. Questões éticas e sociais da medicina personalizada. *Observações_ Boletim Epidemiológico* [Internet]. 2017 [citado 12 de agosto de 2024]; Disponível em: <http://hdl.handle.net/10400.18/4870>
12. Eduardo López-Briz y Juan Pablo Ordovás-Baines. Del real world data a la farmacoterapia personalizada. ¿Por dónde vamos? *REV FARM HOSP*. 2021; 45(7):1-2.

13. Teresa Bermejo-Vicedo e María Queralt Gorgas. Farmacoterapia personalizada: Un nuevo reto para los servicios de farmacia. *REV FARM HOSP*. 2021;45(7):3-4.
14. Dumbrava EI, Meric-Bernstam F. Personalized cancer therapy—leveraging a knowledge base for clinical decision-making. *Molecular Case Studies*. Abril de 2018;4(2):001578.
15. Organização Mundial de Saúde. OMS. [citado 1 de agosto de 2024]. Câncer. Disponível em: https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab_1
16. Viegas S, Ladeira C, Costa-Veiga A, Perelman J, Gajski G. Forgotten public health impacts of cancer – an overview. *Arch Ind Hyg Toxicol*. 20 de dezembro de 2017;68(4):287–97.
17. Comissão Europeia. Comissão Europeia. [citado 18 de agosto de 2024]. Cancro - Plano europeu de luta contra o cancro. Disponível em: https://health.ec.europa.eu/non-communicable-diseases/cancer_pt#:~:text=O%20cancro%20%C3%A9%20a%20segunda
18. Gabinete da Secretária de Estado da Promoção da Saúde. Despacho n.º 13227/2023. *Diário da República* [Internet]. 27 de dezembro de 2023 [citado 18 de agosto de 2024]; 248:51–80. Disponível em: <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/despacho/13227-2023-835712442>
19. SNS 24. SNS 24. 2023 [citado 13 de agosto de 2024]. Fatores de risco para o cancro. Disponível em: <https://www.sns24.gov.pt/tema/doencas-oncologicas/fatores-de-risco-para-o-cancro/#o-que-e-um-fator-de-risco>
20. IPO Lisboa. IPO Lisboa. [citado 14 de agosto de 2024]. Alguns tipos de Cancro. Disponível em: <https://www.ipolisboa.min-saude.pt/sobre-o-cancro/alguns-tipos-de-cancro/>
21. Weeden CE, Hill W, Lim EL, Grönroos E, Swanton C. Impact of risk factors on early cancer evolution. *Cell*. Abril de 2023;186(8):1541–63.
22. Yıldırım-Kahrıman S. Non-intrinsic cancer risk factors. *Exp Oncol*. 26 de maio de 2023;43(4):290–7.
23. Stewart BW. Mechanisms of carcinogenesis: from initiation and promotion to the hallmarks. Em: Baan RA, Stewart BW, Straif K, editores. *Tumour Site Concordance and Mechanisms of Carcinogenesis* [Internet]. 165.a ed. Lyon: Agência Internacional de Investigação do Cancro; 2019 [citado 14 de agosto de 2024]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570326/>
24. Lopez LR, Bleich RM, Arthur JC. Microbiota Effects on Carcinogenesis: Initiation, Promotion, and Progression. *Annu Rev Med*. 27 de janeiro de 2021;72(1):243–61.

25. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*. Março de 2011;144(5):646–74.
26. IPO Lisboa. IPO Lisboa. [citado 16 de agosto de 2024]. Cirurgia. Disponível em: <https://www.ipolisboa.min-saude.pt/sobre-o-cancro/tratamento/cirurgia/>
27. Wyld L, Audisio RA, Poston GJ. The evolution of cancer surgery and future perspectives. *Nat Rev Clin Oncol*. 11 de fevereiro de 2015;12(2):115–24.
28. Pergolizzi S, Cacciola A, Parisi S, Lillo S, Tamburella C, Santacaterina A, et al. An Italian survey on “palliative intent” radiotherapy. *Rep Pract Oncol Radiother*. 29 de julho de 2022;27(3):419-427.
29. Allen C, Her S, Jaffray DA. Radiotherapy for Cancer: Present and Future. *Adv Drug Deliv Rev*. Janeiro de 2017; 109:1–2.
30. Fundação Champalimaud. Fundação Champalimaud. [citado 16 de agosto de 2024]. Serviço de Radioncologia: Da Radioterapia à Radiocirurgia. Disponível em: https://www.fchampalimaud.org/pt-pt/clinical_services/radioncologia
31. Falzone L, Bordonaro R, Libra M. SnapShot: Cancer chemotherapy. *Cell*. Abril de 2023;186(8):1816-1816.e1.
32. Tan S, Li D, Zhu X. Cancer immunotherapy: Pros, cons and beyond. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. Abril de 2020; 124:109821.
33. Fundação Champalimaud. Fundação Champalimaud. 2024 [citado 17 de agosto de 2024]. Combater o cancro a partir de dentro. Disponível em: https://www.fchampalimaud.org/pt-pt/clinical_programs/programa-de-imuno-oncologia
34. Fundação Champalimaud. Check Up #6 - Quimioterapia, radioterapia, terapia direcionada e imunoterapia. Fundação Champalimaud; 2022 [citado 17 de agosto de 2024]. Disponível em: <https://www.fchampalimaud.org/pt-pt/news/check-up-6-quimioterapia-radioterapia-terapia-direcionada-e-imunoterapia>
35. American Cancer Society. ACS. 2021 [citado 17 de agosto de 2024]. Hormone Therapy for Cancer. Disponível em: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/cancer-control/pt/booklets-flyers/hormone-therapy-for-cancer.pdf>
36. Feinberg AP. Epigenetics at the Epicenter of Modern Medicine. *JAMA*. 19 de março de 2008;299(11):1345.
37. Jonsson H, Magnusdottir E, Eggertsson HP, Stefansson OA, Arnadottir GA, Eiriksson O, et al. Differences between germline genomes of monozygotic twins. *Nat Genet*. 7 de janeiro de 2021;53(1):27–34.

38. Perrault EK, Hildenbrand GM, Nyaga RG. Epigeneti-What? Approaches on Translating Research for Primary Breast Cancer Prevention. *Front Oncol.* 12 de abril de 2019;9.
39. Zhou W min, Liu B, Shavandi A, Li L, Song H, Zhang J ye. Methylation Landscape: Targeting Writer or Eraser to Discover Anti-Cancer Drug. *Front Pharmacol.* 3 de junho de 2021;12.
40. Sharma S, Kelly TK, Jones PA. Epigenetics in cancer. *Carcinogenesis.* 1 de janeiro de 2010;31(1):27–36.
41. Baylin SB, Jones PA. Epigenetic Determinants of Cancer. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* Setembro de 2016;8(9):a019505.
42. Recillas-Targa F. Cancer Epigenetics: An Overview. *Arch Med Res.* dezembro de 2022;53(8):732–40.
43. Lu Y, Chan YT, Tan HY, Li S, Wang N, Feng Y. Epigenetic regulation in human cancer: the potential role of epi-drug in cancer therapy. *Mol Cancer.* 27 de dezembro de 2020;19(1):79.
44. Miranda Furtado CL, Dos Santos Luciano MC, Silva Santos R Da, Furtado GP, Moraes MO, Pessoa C. Epidrugs: targeting epigenetic marks in cancer treatment. *Epigenetics.* 2 de dezembro de 2019;14(12):1164–76.
45. Villanueva L, Álvarez-Errico D, Esteller M. The Contribution of Epigenetics to Cancer Immunotherapy. *Trends Immunol.* Agosto de 2020;41(8):676–91.
46. Jha G, Azhar S, Rashid U, Khalaf H, Alhalabi N, Ravindran D, et al. Epigenetics: The Key to Future Diagnostics and Therapeutics of Lung Cancer. *Cureus.* 20 de novembro de 2021;
47. Lu Y, Chan YT, Tan HY, Li S, Wang N, Feng Y. Epigenetic regulation in human cancer: the potential role of epi-drug in cancer therapy. *Mol Cancer.* 27 de dezembro de 2020;19(1):79.
48. Recillas-Targa F. Cancer Epigenetics: An Overview. *Arch Med Res.* dezembro de 2022;53(8):732–40.
49. Yu X, Zhao H, Wang R, Chen Y, Ouyang X, Li W, et al. Cancer epigenetics: from laboratory studies and clinical trials to precision medicine. *Cell Death Discov.* 15 de janeiro de 2024;10(1):28.
50. Kahali S, Sarcar B, Chinnaiyan P. The Emerging Role of Histone Deacetylases (HDACs) in UPR Regulation. Em 2011. p. 159–74.
51. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary. 2024 [citado 25 de outubro de 2024]. Tricostatin. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/10266117>

52. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary. 2024 [citado 26 de outubro de 2024]. MC1568. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/11381449>
53. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary. 2024 [citado 26 de outubro de 2024]. Ricolinostat. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/53340666>
54. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary. 2024 [citado 26 de outubro de 2024]. IN 2001. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6918714>
55. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary. 2024 [citado 26 de outubro de 2024]. AR-42. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6918848>
56. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary. 2024 [citado 25 de outubro de 2024]. Givinostat. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/9804992>
57. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary. 2024 [citado 26 de outubro de 2024]. JQ1. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/46907787>
58. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary. 2024 [citado 26 de outubro de 2024]. OTX015. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/9936746>
59. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary. 2024 [citado 29 de outubro de 2024]. Pinometostat. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/57345410>
60. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary. 2024 [citado 29 de outubro de 2024]. ORY-1001. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/#query=ORY-1001>
61. Cecchin E, Stocco G. Pharmacogenomics and Personalized Medicine. *Genes (Basel)*. 22 de junho de 2020;11(6):679.
62. Conselho da União Europeia. Council conclusions on personalised medicine for patients [Internet]. *Diário Oficial da União Europeia*, 2015/C 421/03 Dez 17, 2015. Disponível em: [chrome-extension://efaidnbnmnibpcajpcglclefindmkaj/file:///C:/Users/crisb/Downloads/CELEX_52015XG1217\(01\)_EN_TXT.pdf](chrome-extension://efaidnbnmnibpcajpcglclefindmkaj/file:///C:/Users/crisb/Downloads/CELEX_52015XG1217(01)_EN_TXT.pdf)
63. Basharat S, Smith A, Darvesh N, Rader T. 2023 Watch List: Top 10 Precision Medicine Technologies and Issues. *Canadian Journal of Health Technologies*. 6 de março de 2023;3(3).

64. National Human Genome Research Institute. National Institutes of Health. [citado 29 de outubro de 2024]. Talking Glossary of Genomic and Genetic Terms. Disponível em: <https://www.genome.gov/genetics-glossary#D>
65. National Human Genome Research Institute. National Institutes of Health. [citado 29 de outubro de 2024]. What is genome editing? Disponível em: <https://www.genome.gov/about-genomics/policy-issues/what-is-Genome-Editing>
66. National library of medicine. Ensaio clínico dá uma segunda chance a doentes com câncer de mama. NIH MedlinePlus Magazine [Internet]. 9 de janeiro de 2019 [citado 29 de outubro de 2024]; Disponível em: <https://magazine.medlineplus.gov/article/clinical-trial-gives-breast-cancer-patient-a-second-chance>
67. Mathur S, Sutton J. Personalized medicine could transform healthcare. *Biomed Rep.* julho de 2017;7(1):3–5.
68. Conselho da União Europeia. Conclusões do Conselho sobre a medicina personalizada para os doentes. *Jornal Oficial da União Europeia.* 17 de dezembro de 2015;421(2).
69. Yamamoto Y, Kanayama N, Nakayama Y, Matsushima N. Current Status, Issues and Future Prospects of Personalized Medicine for Each Disease. *J Pers Med.* 11 de março de 2022;12(3):444.
70. Arslan E, Schulz J, Rai K. Machine Learning in Epigenomics: Insights into Cancer Biology and medicine. *Biochim Bioph Acta Rev Cancer.* Dezembro de 2021;1876(2):188588.