

MITOCÔNDRIAS E CÂNCER: DISFUNÇÃO, IMUNIDADE E NOVAS ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS

Carlos Henrique Passos Mairink ¹

Resumo: este trabalho apresenta uma revisão narrativa integrativa sobre o papel das mitocôndrias na oncogênese, com foco em sua atuação no metabolismo energético, na sinalização celular, na modulação da imunidade e na metástase, além das implicações terapêuticas associadas a essas funções. A busca de referenciais foi realizada nas bases PubMed, ScienceDirect, Nature Portfolio, SpringerLink e PubMed Central, considerando artigos publicados entre 2020 e 2025. Foram incluídos estudos que abordam o metabolismo mitocondrial em tumores, alterações no DNA mitocondrial, sinalização retrógrada, interações no microambiente tumoral e terapias direcionadas à organela. A análise das evidências indica que a disfunção mitocondrial está presente em diferentes estágios da progressão tumoral, contribuindo para a plasticidade metabólica, a resistência terapêutica e a evasão do sistema imune. Ganha destaque a hipótese “mitochondria-first”, que sugere que alterações primárias na organela podem anteceder mutações nucleares em determinados tipos de câncer. Entre as estratégias terapêuticas emergentes, destacam-se inibidores da fosforilação oxidativa, moduladores da permeabilidade mitocondrial e nanotecnologias específicas, que mostram resultados promissores, especialmente quando associadas à imunoterapia. Conclui-se que as mitocôndrias representam alvos estratégicos para novas abordagens no tratamento do câncer, embora ainda sejam necessários estudos clínicos amplos e robustos para validar e garantir a segurança dessas terapias.

Palavras-chave: câncer; mitocôndria; metabolismo; imunidade tumoral; terapias direcionadas.

¹ Discente de Medicina na Faculdade Uninassau, em Belo Horizonte. Professor universitário. Doutor em Direito pela PUC Minas, Mestre em Direito Empresarial pela Faculdade Milton Campos, com especializações em Direito Público e em Educação. E-mail: gilmaramairink@gmail.com.

Mitochondria and cancer: dysfunction, immunity and emerging therapeutic strategies

Abstract: this study presents an integrative narrative review on the role of mitochondria in oncogenesis, highlighting their involvement in energy metabolism, cellular signaling, immune modulation, and metastasis, as well as the therapeutic implications of these processes. A literature search was conducted in PubMed, ScienceDirect, Nature Portfolio, SpringerLink, and PubMed Central, including articles published between 2020 and 2025. The review covered studies on tumor mitochondrial metabolism, mitochondrial DNA alterations, retrograde signaling, tumor microenvironment interactions, and mitochondria-targeted therapies. Findings indicate that mitochondrial dysfunction occurs at multiple stages of tumor progression, conferring metabolic plasticity, therapy resistance, and immune evasion capacity. Recent evidence supports the “mitochondria-first” hypothesis, suggesting that primary organelle alterations may precede nuclear mutations in certain cancers. Emerging therapeutic strategies include oxidative phosphorylation inhibitors, mitochondrial membrane permeability modulators, and targeted nanotechnologies, many of which show promise when combined with immunotherapy. In conclusion, mitochondria represent strategic targets for novel oncological approaches; however, robust clinical studies are still required for validation and safe implementation of such therapies

Keywords: cancer; mitochondria; metabolism; tumor immunity; targeted therapies.

1 INTRODUÇÃO

O presente estudo aborda o papel das mitocôndrias na fisiopatologia do câncer, investigando como alterações estruturais e funcionais dessas organelas influenciam a iniciação, progressão e resistência tumoral, bem como as possibilidades terapêuticas associadas ao seu direcionamento específico. Apesar dos avanços no diagnóstico e tratamento, a mortalidade por câncer continua elevada, sobretudo em estágios avançados ou metastáticos. Embora as mitocôndrias sejam reconhecidas principalmente por sua função na bioenergética celular, pesquisas recentes mostram que elas também participam

ativamente de processos essenciais à oncogênese, como a regulação da apoptose, o controle do equilíbrio redox, a sinalização inflamatória e a remodelação do microambiente tumoral. Ainda assim, seu potencial como alvo terapêutico permanece pouco explorado na prática clínica, o que levanta a questão central que norteia este trabalho: de que maneira as disfunções mitocondriais contribuem para a biologia tumoral e como podem ser exploradas no desenvolvimento de terapias mais eficazes?

A base conceitual da pesquisa apoia-se em diferentes eixos teóricos. Entre eles, a bioenergética tumoral e o conceito de reprogramação metabólica, que engloba tanto o efeito Warburg quanto a capacidade de alternar entre glicólise aeróbica e fosforilação oxidativa conforme as necessidades impostas pelo microambiente. Soma-se a hipótese “mitochondria-first”, que propõe que alterações primárias no DNA mitocondrial e na função da organela possam preceder mutações nucleares em certos cânceres, desencadeando a transformação maligna. Inclui-se também o estudo da sinalização retrógrada e da comunicação intercelular, que explica como as mitocôndrias modulam a expressão gênica nuclear, influenciam vias de proliferação e sobrevivência e interagem com células do sistema imune. Outro ponto central é a relação entre mitocôndrias e imunidade, considerando-se sua função na modulação da resposta antitumoral, na evasão imune e na liberação de padrões moleculares associados a danos. Por fim, integram-se os conceitos de terapias mitocondriais direcionadas e de seu papel na metástase, com ênfase na transferência intercelular de organelas e nas implicações para a resistência terapêutica.

O trabalho está estruturado de forma a conduzir o leitor de uma compreensão geral do tema para análises específicas. A seção de metodologia descreve uma revisão narrativa com abordagem integrativa, detalhando critérios de seleção, bases de dados utilizadas, termos de busca e processo de análise

crítica. A discussão sobre a disfunção mitocondrial como característica do câncer apresenta as principais alterações metabólicas, estruturais e funcionais observadas, com ênfase na reprogramação metabólica e no controle redox. A hipótese “mitochondria-first” é examinada em profundidade, explorando evidências experimentais e implicações clínicas. Em seguida, são descritos os mecanismos de sinalização e progressão tumoral, mostrando como a disfunção mitocondrial ativa vias pró-sobrevivência, adapta a célula a condições adversas e favorece sua agressividade. A interação entre mitocôndrias e imunidade tumoral é discutida com foco nos efeitos sobre a resposta imune inata e adaptativa e no impacto sobre terapias imunológicas. A análise das terapias direcionadas às mitocôndrias aborda inibidores metabólicos, moduladores de membrana e estratégias nanotecnológicas, apontando avanços e limitações. O papel das mitocôndrias na metástase é explorado a partir do fenômeno de transferência intercelular, associado à aquisição de características invasivas e resistentes. Por fim, a discussão integra as evidências, identifica lacunas na literatura e sugere perspectivas para futuras aplicações clínicas.

Compreender profundamente a participação das mitocôndrias na biologia tumoral é essencial para ampliar as fronteiras da oncologia contemporânea. Ao abordar desde os fundamentos metabólicos até as possibilidades terapêuticas emergentes, este trabalho busca oferecer uma visão integrada e atualizada, contribuindo para o desenvolvimento de estratégias mais precisas, eficazes e personalizadas no tratamento do câncer.

2 METODOLOGIA DA REVISÃO

Este estudo caracteriza-se como uma revisão narrativa integrativa, realizada com o objetivo de reunir e analisar criticamente evidências sobre a disfunção mitocondrial no câncer e suas implicações terapêuticas.

As buscas foram conduzidas entre janeiro e março de 2025, nas bases PubMed, ScienceDirect, Nature Portfolio, SpringerLink e PubMed Central (PMC), utilizando descritores controlados (MeSH) e termos livres combinados por operadores booleanos. Exemplos de termos aplicados: “mitochondria AND cancer AND therapy”, “mitochondria first hypothesis” e “mitochondrial metabolism cancer review”.

Critérios de inclusão: artigos publicados entre 2020 e 2025, em inglês ou português, disponíveis em texto completo, abordando ao menos um dos seguintes tópicos: (a) metabolismo mitocondrial tumoral; (b) alterações no mtDNA; (c) sinalização retrógrada ou anterógrada; (d) terapias direcionadas à organela; (e) interações no microambiente tumoral ou metástase. Foram priorizadas revisões sistemáticas, meta-análises e estudos experimentais de delineamento claro.

Critérios de exclusão: artigos opinativos, relatos de caso isolados, estudos de baixa qualidade metodológica e publicações fora do período definido.

A seleção dos artigos ocorreu em duas etapas: (1) leitura de títulos e resumos e (2) leitura integral para confirmação da elegibilidade e extração dos dados. As informações extraídas incluíram tipo de estudo, modelo/paciente, principais achados, limitações e implicações terapêuticas.

3 DISFUNÇÃO MITOCONDRIAL COMO CARACTERÍSTICA DO CÂNCER

A disfunção mitocondrial destaca-se como elemento recorrente na carcinogênese, presente desde os primeiros estágios até a progressão avançada de diversas neoplasias. Uma revisão bibliométrica recente evidencia que o papel da mitocôndria no câncer é relevante, porém ainda amplamente subestimado, indicando a urgência do aprofundamento desse tema na pesquisa oncológica contemporânea (El Wakil et al., 2025).

Sabe-se que alterações funcionais e estruturais mitocondriais interferem diretamente nos processos metabólicos, na sinalização apoptótica e na homeostase redox—todas chaves para manter o fenótipo maligno. Estudos demonstram que há uma reprogramação metabólica em células tumorais, com adaptações em vias como fosforilação oxidativa e utilização otimizada de ácidos graxos e glutamina, além de aprimoramentos na resposta ao estresse oxidativo (Sainero Alcolado et al., 2022).

Em modelos experimentais, observou-se que a supressão da fosforilação oxidativa, combinada com um aumento compensatório na glicólise aeróbica, proporciona vantagem à célula tumoral em condições adversas como hipóxia ou escassez energética. Essa flexibilidade metabólica representa uma estratégia adaptativa para a sobrevivência neoplásica (Wang et al., 2023).

O clássico efeito Warburg — proposição de Otto Warburg em 1956 — permanece um marco explicativo na oncologia moderna. Ele descreve a forte tendência das células tumorais à glicólise aeróbica, mesmo em ambiente rico em oxigênio, favorecendo a síntese de precursores anabólicos em vez da produção eficiente de ATP via mitocôndria (Efeito Warburg).

Entretanto, sabe-se que a hipótese da inatividade mitocondrial foi parcialmente revisitada: muitas células cancerígenas preservam ou aumentam sua função respiratória para melhor atender às demandas metabólicas do microambiente tumoral (Zhang, et al, 2019).

Adicionalmente, os níveis de espécies reativas de oxigênio (ROS) desempenham papel dual na tumorigênese. Em concentrações moderadas, promovem sinalização para proliferação e sobrevivência. Em níveis elevados, naturalmente, induzem dano celular, levando as células tumorais a

desenvolverem mecanismos antioxidantes robustos para lidar com esse estresse (Sabharwal; Schumacker, 2014; Hayes; Dinkova-Kostova, 2014).

Há ainda evidências de que a mitocôndria contribui para a evasão da apoptose, controlando a permeabilidade da membrana mitocondrial e inibindo a liberação de citocromo c. A expressão elevada de proteínas anti-apoptóticas, como BCL-2, em tumores está ligada à preservação mitocondrial e à resistência terapêutica (Green; Kroemer, 2004; Cory; Adams, 2002; Fulda, 2010).

Diante desse panorama, entender a disfunção mitocondrial como característica intrínseca ao câncer oferece fundamentos sólidos para desenvolver estratégias terapêuticas inovadoras. Essas incluem a inibição seletiva do metabolismo oxidativo, indução de estresse oxidativo letal e modulação da dinâmica mitocondrial — abordagens promissoras para superar a resistência tumoral e avançar na terapia personalizada (Du et al., 2025).

4 HIPÓTESE “MITOCHONDRIA-FIRST”

A hipótese “mitochondria-first” sugere que alterações iniciais na função ou na estrutura mitocondrial podem preceder mutações nucleares, atuando como gatilho inicial da carcinogênese. Essa ideia contraria o modelo clássico, que considera as mutações nucleares o ponto de partida do câncer. Em 2025, Da Silva apresentou dados que indicam que mutações no DNA mitocondrial, acompanhadas por reprogramação metabólica e evasão do sistema imune, podem favorecer um ambiente propício à instabilidade genômica.

As mitocôndrias carregam seu próprio genoma, com aproximadamente 16 569 pares de bases, codificando 37 genes essenciais para a respiração celular, conforme foi detalhado por Anderson et al. em 1981

Mutações nesse mtDNA podem comprometer a cadeia respiratória e levar ao desequilíbrio redox, com produção excessiva de espécies reativas de oxigênio

(ROS) e ativação da sinalização retrógrada ao núcleo (Picard et al., 2016), o que, por sua vez, pode gerar lesões no DNA nuclear e favorecer alterações em genes supressores de tumor.

Além disso, mesmo na ausência de mutações nucleares, a disfunção mitocondrial pode reprogramar o metabolismo celular (incluindo aumento da glutaminólise e dependência de glicólise) e enriquecer ciclos anapleróticos que sustentam a biossíntese tumoral — fortalecendo a resistência imune e o crescimento contínuo (Vander Heiden; Cantley; Thompson, 2009; Buono; Longo, 2018).

Modelos experimentais reforçam essa hipótese: quando mitocôndrias disfuncionais foram transferidas para células normais, observa-se indução de fenótipo tumoral sem necessidade de mutações nucleares iniciais (Ishikawa et al., 2008).

Em estudos clínicos, mutações somáticas no mtDNA têm sido associadas a prognóstico desfavorável e maior agressividade tumoral, reforçando a ideia de que anomalias mitocondriais podem servir como marcadores prognósticos ou alvos terapêuticos. Essa correlação foi explorada em revista publicada no *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*.

Se confirmada, a hipótese “mitochondria-first” exigiria uma revisão do paradigma oncológico atual, destacando a necessidade de preservar a integridade mitocondrial por meio de intervenções preventivas ou terapêuticas ainda em fases iniciais da oncogênese. Estratégias como redutores de estresse oxidativo, moduladores da dinâmica mitocondrial ou bloqueadores de sinalização retrógrada ganhariam relevância. Contudo, sua implementação exige comprovação causal robusta por meio de estudos longitudinais e modelos *in vivo* rigorosos, ainda não disponíveis na literatura atual.

5 MECANISMOS DE SINALIZAÇÃO E PROGRESSÃO TUMORAL

Alterações no DNA mitocondrial (mtDNA) e na dinâmica estrutural dessa organela — englobando fusão, fissão e mitofagia — podem ativar um conjunto de vias adaptativas conhecidas como sinalização retrógrada, nas quais sinais originados na mitocôndria modulam a expressão gênica nuclear. Essa comunicação bidirecional permite que a célula adapte seu metabolismo e comportamento às condições de estresse mitocondrial (Yang et al., 2019).

As espécies reativas de oxigênio (ROS) são mediadores centrais nesse processo. Em concentrações moderadas, atuam como segundos mensageiros que ativam vias pró-sobrevivência e proliferação, incluindo MAPK/ERK, PI3K/AKT e NF- κ B, conferindo resistência a apoptose e estímulo à progressão tumoral (Du et al., 2025). Quando produzidas em excesso, porém, as ROS promovem danos oxidativos ao DNA nuclear e mitocondrial, acelerando a instabilidade genômica, uma característica marcante de cânceres agressivos.

Além disso, ROS podem estimular a via NF- κ B por meio da ativação de MAPKs, favorecendo um microambiente inflamatório crônico, condição frequentemente associada à invasão tecidual e metástase (Kuo et al., 2022).

Outro eixo regulador importante é o cálcio intracelular. A disfunção mitocondrial pode prejudicar o acoplamento funcional entre a mitocôndria e o retículo endoplasmático, alterando o fluxo de cálcio e, com isso, influenciando diretamente o metabolismo energético, a ativação de proteases e a sensibilidade à apoptose.

A disfunção mitocondrial também pode levar à liberação de proteínas sinalizadoras, como HSP60, endonuclease G e o fator de transcrição mitocondrial A (TFAM). Esses componentes, quando presentes no citosol ou no meio extracelular, interagem com receptores celulares e modulam vias relacionadas à

inflamação, angiogênese e invasão, promovendo remodelação do microambiente tumoral e facilitando a progressão neoplásica (Zhang, 2024).

Finalmente, o estresse proteico mitocondrial ativa a resposta de proteínas mal enoveladas na mitocôndria (unfolded protein response mitochondrial, UPRmt). Esse mecanismo adaptativo preserva a homeostase proteica mitocondrial e confere tolerância a condições adversas, incluindo hipóxia e exposição a fármacos quimioterápicos. Em modelos tumorais, a hiperativação da UPRmt tem sido associada à resistência ao tratamento (Inigo et al., 2022).

Essas evidências reforçam que a sinalização retrógrada e seus mediadores — ROS, cálcio, proteínas liberadas e a UPRmt — desempenham papel estratégico na adaptação e agressividade tumoral. A compreensão detalhada dessas vias abre caminho para o desenvolvimento de terapias que interfiram especificamente nesses processos, visando desacelerar ou impedir a progressão da doença).

6 INTERAÇÃO ENTRE MITOCÔNDRIAS E IMUNIDADE TUMORAL

A interação entre células tumorais e o sistema imunológico é fortemente modulada pela função mitocondrial, que atua não apenas na bioenergética, mas também na sinalização inflamatória e imunorregulatória. Componentes mitocondriais liberados durante estresse celular, como DNA mitocondrial (mtDNA) e proteínas específicas, podem funcionar como damage-associated molecular patterns (DAMPs), reconhecidos por receptores de reconhecimento de padrões (PRRs) em células do sistema imune inato (Quan et al., 2025).

A liberação de mtDNA para o citosol ativa a via cGAS–STING, desencadeando a produção de interferons tipo I e outras citocinas pró-inflamatórias. Embora essa resposta possa favorecer a imunidade antitumoral, tumores frequentemente modulam essa via para promover tolerância

imunológica ou inflamação crônica, condições que contribuem para evasão imune e progressão neoplásica (Aloraini, 2025).

No sistema imune adaptativo, o metabolismo mitocondrial regula diretamente a função de linfócitos T efetores e de memória. Em microambientes tumorais hipóxicos e ricos em lactato, a fosforilação oxidativa nas células T infiltrantes (TILs) é comprometida, favorecendo o estado de exaustão e reduzindo a eficácia da imunoterapia (Wu et al., 2023).

Além disso, células tumorais podem reprogramar metabolicamente células imunes infiltrantes. Macrófagos, por exemplo, podem ser polarizados para um fenótipo M2 — associado à imunossupressão e promoção de angiogênese — por sinais derivados do metabolismo mitocondrial tumoral.

Outro mecanismo emergente é a transferência mitocondrial intercelular, mediada por nanotúbulos ou vesículas extracelulares, por meio da qual células tumorais podem modificar a função metabólica de células imunes, enfraquecendo respostas antitumorais.

Esses mecanismos demonstram que as mitocôndrias desempenham um papel central e multifuncional na interface tumor–imunidade. Ao integrar metabolismo, sinalização e comunicação intercelular, essas organelas influenciam não apenas a imunovigilância, mas também a resistência terapêutica. Assim, estratégias combinando imunoterapia e modulação do metabolismo mitocondrial representam um caminho promissor para superar a evasão imune em diversos tipos de câncer.

7 MITOCHONDRIA-TARGETED THERAPIES

O direcionamento terapêutico às mitocôndrias vem sendo apontado como estratégia promissora na oncologia, dado o papel central dessa organela na regulação do metabolismo, sinalização apoptótica e plasticidade celular tumoral.

Essa abordagem tem como objetivo primário ativar mecanismos intrínsecos de morte celular programada ou inibir o metabolismo mitocondrial adaptativo que sustenta a viabilidade das células malignas (Fulda; Galluzzi; Kroemer, 2010).

Entre as estratégias desenvolvidas, destacam-se os inibidores metabólicos que bloqueiam etapas-chave da bioenergética tumoral, e os moduladores da permeabilização da membrana mitocondrial externa (OMM), capazes de induzir apoptose seletiva em células cancerígenas refratárias. Esses fármacos exploram a dependência tumoral de proteínas antiapoptóticas como BCL-2 e MCL-1, promovendo a liberação de citocromo c e a ativação da cascata de caspases (Vogler, 2025).

Nos últimos anos, avanços significativos foram obtidos com inibidores seletivos da fosforilação oxidativa (OXPHOS), como o IACS-010759, um potente inibidor do complexo I da cadeia transportadora de elétrons, que está em avaliação clínica para leucemias e tumores sólidos (Beauchamp et al., 2022).

Outra frente inovadora é o uso de nanoplateformas direcionadas às mitocôndrias, que combinam agentes citotóxicos com ligantes específicos, como trifetilfosfônio (TEP) ou peptídeos mitocôndria-targeting, garantindo acúmulo seletivo na organela. Ensaios pré-clínicos demonstram que essa abordagem aumenta a eficácia antitumoral e reduz toxicidade sistêmica, além de permitir a coentrega de múltiplos agentes terapêuticos (Gao et al., 2021; Hu et al., 2021).

Adicionalmente, a indução seletiva de estresse oxidativo letal tem sido explorada, utilizando pró-fármacos ativados no microambiente tumoral ou diretamente no interior mitocondrial, com o intuito de gerar níveis de espécies reativas de oxigênio (ROS) acima da capacidade antioxidante das células cancerígenas (Sabharwal; Schumacker, 2014).

Apesar dos avanços, persistem desafios importantes, como a heterogeneidade tumoral, a toxicidade em tecidos normais com alta demanda bioenergética (por exemplo, miocárdio e tecido nervoso) e a adaptação metabólica que leva à resistência terapêutica. Ensaios clínicos atuais investigam a integração de terapias mitocondriais com imunoterapias, radioterapia e quimioterapia convencional para ampliar eficácia e reduzir efeitos adversos. Em síntese, as mitochondria-targeted therapies representam um campo emergente e dinâmico, com potencial para redefinir o tratamento de determinados cânceres. A integração dessas estratégias com abordagens personalizadas, sustentadas por caracterização metabólica detalhada do tumor, pode aumentar a taxa de resposta e mitigar falhas associadas à resistência adaptativa.

8 MITOCÔNDRIAS E METÁSTASE

A metástase representa uma das fases mais complexas e letais da evolução do câncer, envolvendo múltiplos eventos celulares e moleculares que permitem a disseminação de células neoplásicas para órgãos distantes. Evidências recentes publicadas na Nature mostram que neurônios associados ao câncer podem transferir mitocôndrias funcionais para células tumorais, promovendo plasticidade metabólica, capacidade invasiva e resistência ao estresse metastático (Hoover et al., 2025).

Essa transferência não se limita ao ambiente neural. Em tumores sólidos, fibroblastos associados ao câncer e outras células estromais já foram identificados como doadores de mitocôndrias para células malignas. Esse processo aumenta a produção de ATP, melhora a resistência ao estresse oxidativo e potencializa a capacidade de migração e invasão (Zampieri et al., 2021).

Além de sustentar processos invasivos, a transferência mitocondrial contribui para a manutenção de características de células-tronco tumorais, como

autorrenovação e resistência a múltiplos quimioterápicos, favorecendo a heterogeneidade intratumoral e dificultando a erradicação completa da doença. Revisão recente publicada na *Frontiers in Immunology* reforça que essa interação metabólica entre células estromais e tumorais também está associada à resistência terapêutica em leucemias e outros cânceres hematológicos (Liu et al., 2025).

No contexto da transição epitélio-mesênquima (EMT) — evento chave na progressão metastática — mitocôndrias transferidas podem ativar vias de sinalização pró-invasivas como PI3K/AKT e MAPK, favorecendo a perda de adesão intercelular e a aquisição de motilidade (Zhang et al., 2023).

Do ponto de vista terapêutico, compreender e bloquear os mecanismos que viabilizam a transferência intercelular de mitocôndrias — como a formação de nanotúbulos — surge como abordagem potencial para conter a progressão metastática. Estudos recentes indicam que a inibição dessas estruturas pode reduzir significativamente a disseminação tumoral em modelos pré-clínicos (Zampieri et al., 2023).

Assim, a transferência mitocondrial deve ser entendida não apenas como suporte bioenergético passivo, mas como um mecanismo ativo de remodelação e adaptação tumoral que sustenta a biologia metastática. O reconhecimento e a exploração terapêutica dessa via podem representar um avanço relevante nas estratégias de prevenção e controle da metástase.

9 DISCUSSÃO

A análise integrada das evidências revisadas confirma que as disfunções mitocondriais estão envolvidas de maneira transversal em múltiplas etapas da oncogênese, impactando desde o metabolismo energético até mecanismos de evasão imune e disseminação metastática. A plasticidade metabólica

proporcionada pela mitocôndria possibilita que células tumorais alternem dinamicamente entre fosforilação oxidativa (OXPHOS) e glicólise aeróbica para atender demandas variáveis de energia e biossíntese, mesmo em condições adversas de hipóxia ou depleção nutricional (Vander Heiden; Cantley; Thompson, 2009).

Essa adaptabilidade metabólica não apenas sustenta a sobrevivência tumoral, mas também contribui para a resistência terapêutica, especialmente contra fármacos que visam bloquear vias energéticas específicas (Pavlova; Thompson, 2022).

A hipótese “mitochondria-first” emerge como uma proposta disruptiva ao sugerir que alterações primárias no DNA mitocondrial (mtDNA) e em processos de manutenção organelar podem preceder mutações no genoma nuclear em determinados cânceres (DA SILVA, 2025). Se corroborada por estudos longitudinais e modelagens *in vivo*, essa hipótese implicaria na redefinição do paradigma oncológico, deslocando parte do foco preventivo e terapêutico para a preservação da integridade mitocondrial e para o controle de processos como estresse oxidativo e sinalização retrógrada (ISHIKAWA et al., 2008).

No campo terapêutico, as estratégias mitochondria-targeted têm apresentado resultados promissores em modelos pré-clínicos. Incluem-se aqui inibidores seletivos da cadeia respiratória (como inibidores do Complexo I), moduladores de permeabilidade mitocondrial capazes de induzir apoptose seletiva, e sistemas nanotecnológicos de entrega que aumentam a seletividade e reduzem toxicidade sistêmica (Fulda, 2010; Ghosh, 2020).

A participação mitocondrial na modulação da imunidade tumoral amplia as perspectivas de terapias combinadas, unindo abordagens mito-dirigidas e imunoterapia. A manipulação da produção de espécies reativas de oxigênio

(ROS), a regulação do metabolismo oxidativo em linfócitos T e a interferência em mecanismos de transferência intercelular de mitocôndrias mostram potencial para aumentar a eficácia de inibidores de checkpoint imune (Zhang, 2024; Scharping; Restifo, 2021), embora ainda sejam necessários estudos para mitigar riscos à homeostase imunológica.

Por outro lado, o papel da transferência mitocondrial intercelular em cenários metastáticos — evidenciado por estudos que descrevem a transferência de organelas de neurônios ou fibroblastos para células tumorais — reforça a complexidade do envolvimento mitocondrial na progressão e na resistência terapêutica (Hoover et al., 2025). Essa via, se alvo de bloqueio seletivo, pode representar um avanço no controle da metástase.

Em síntese, o conjunto da literatura revisada evidencia que as mitocôndrias não são apenas centrais para a bioenergética celular, mas também moduladoras ativas do comportamento tumoral. O avanço translacional dessas descobertas depende de estudos comparativos de eficácia, segurança e custo-benefício, bem como da validação de biomarcadores mitocondriais para estratificação de pacientes, antes que essas abordagens possam ser incorporadas de forma ampla e segura na prática oncológica.

10 CONCLUSÃO

A presente revisão integrativa permitiu sistematizar e analisar criticamente um conjunto expressivo de evidências sobre o papel das mitocôndrias na biologia tumoral, demonstrando que essas organelas transcendem sua função tradicional de “centrais energéticas” para assumir protagonismo na regulação de processos determinantes da carcinogênese, progressão e resistência terapêutica. Ao longo da análise, constatou-se que a disfunção mitocondrial não é um fenômeno isolado ou secundário, mas um eixo

central que conecta o metabolismo alterado das células tumorais, a modulação do microambiente, a adaptação imunológica e a disseminação metastática.

Os resultados evidenciam que a plasticidade metabólica conferida pelas mitocôndrias, a sinalização retrógrada modulando o núcleo, a capacidade de alterar a resposta imune e o fenômeno de transferência intercelular de organelas formam uma rede de mecanismos interdependentes. Essa rede confere às células tumorais vantagens adaptativas significativas, dificultando a eficácia de abordagens terapêuticas convencionais. A revisão da hipótese “mitochondria-first” amplia a compreensão de que a instabilidade mitocondrial pode preceder e até direcionar eventos nucleares na oncogênese, sugerindo que a prevenção e o tratamento do câncer talvez devam, em determinados contextos, começar pela preservação ou modulação da função mitocondrial.

No campo terapêutico, o levantamento realizado confirma que estratégias direcionadas à mitocôndria — desde inibidores da fosforilação oxidativa até nanoplateformas seletivas — estão em desenvolvimento e apresentam resultados promissores em modelos pré-clínicos. Entretanto, os desafios para sua aplicação clínica abrangem a heterogeneidade tumoral, a possibilidade de toxicidade em tecidos normais de alta demanda energética e a adaptabilidade das células malignas frente à pressão seletiva dos tratamentos. Esses aspectos indicam que, para que as terapias mito-dirigidas alcancem pleno potencial, será fundamental integrá-las a abordagens combinadas, associando-as a imunoterapias, quimioterapia tradicional e estratégias de bloqueio de vias de comunicação intercelular.

A síntese das evidências aqui apresentada reforça que a investigação aprofundada da biologia mitocondrial no câncer não se trata de um campo periférico, mas de uma área estratégica para a inovação terapêutica. Ao reunir conhecimentos que vão da bioenergética tumoral à metástase, passando pela

modulação imune e pela sinalização molecular, este trabalho contribui para consolidar a mitocôndria como alvo legítimo e multifacetado na oncologia contemporânea.

A relevância desta revisão reside, portanto, em oferecer um panorama unificado e atualizado, capaz de orientar novas linhas de pesquisa, apoiar o desenho de ensaios clínicos mais direcionados e fomentar o desenvolvimento de terapias de maior precisão. Em um cenário no qual a resistência e a recidiva tumoral ainda representam obstáculos significativos, compreender e explorar o papel das mitocôndrias pode representar não apenas um avanço científico, mas um passo concreto para melhorar prognósticos e ampliar as possibilidades de cura.

REFERÊNCIAS

ALORAINI, G. S. Mitochondrial DNA-driven cGAS-STING activation in cancer: inflammation versus immune escape. **Seminars in Cancer Biology**, Amsterdam, 2025. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0344033825003516>. Acesso em: 19 mar. 2025.

ANDERSON, S. et al. Sequence and organization of the human mitochondrial genome. **Nature**, London, v. 290, p. 457-465, 1981. DOI: <https://doi.org/10.1038/290457a0>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/290457a0>. Acesso em: 12 jan. 2025.

BEAUCHAMP, E. M. et al. Mitochondrial metabolism as a potential therapeutic target in myeloid leukaemia. **Leukemia**, London, v. 36, p. 2725-2738, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41375-021-01416-w>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41375-021-01416-w>. Acesso em: 25 fev. 2025.

CORY, S.; ADAMS, J. M. The Bcl2 family: regulators of the cellular life-or-death switch. **Nature Reviews Cancer**, London, v. 2, p. 647-656, 2002. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrc840>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrc840> . Acesso em: 15 jan. 2025.

DA SILVA, M. Hypothesis “mitochondria-first” in oncogenesis: mtDNA mutations as early drivers of cancer. **Mitochondrial Research**, Basel, v. 5, n. 3, p. 32, 2025. DOI: <https://doi.org/10.3390/mito5030032>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2673-7523/5/3/32>. Acesso em: 28 mar. 2025.

DU, J. et al. Mitochondrial metabolism and cancer therapeutic innovation. **Sig Transduct Target Ther** 10, 245 (2025). DOI: <https://doi.org/10.1038/s41392->

025-02311-x. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41392-025-02311-x>. Acesso em: 2 mar. 2025.

EL WAKIL, M. et al. Mitochondria in cancer: a comprehensive review, bibliometric analysis, and future perspectives. **Discov Onc** 16, 517 (2025). DOI: <https://doi.org/10.1007/s12672-025-02139-5>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12672-025-02139-5>. Acesso em: 20 jan. 2025.

FULDA, S.; GALLUZZI, L.; KROEMER, G. Targeting mitochondria for cancer therapy. **Nature Reviews Drug Discovery**, London, v. 9, p. 447-464, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrd3137>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrd3137>. Acesso em: 7 fev. 2025.

GAO, W. et al. Mitochondria-targeted drug delivery: current strategies and future perspectives. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, **Lausanne**, v. 9, p. 720508, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3389/fbioe.2021.720508>. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fbioe.2021.720508/full>. Acesso em: 5 mar. 2025.

GHOSH, P. Targeting mitochondrial metabolism in cancer. **Biochimica et Biophysica Acta – Bioenergetics**, Amsterdam, v. 1861, n. 6, p. 148256, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbabbio.2020.148256>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32397535/>. Acesso em: 14 jan. 2025.

GREEN, D. R.; KROEMER, G. The pathophysiology of mitochondrial cell death. **Science**, Washington, v. 305, n. 5684, p. 626-629, 2004. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.1099320>. Disponível em: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.1099320>. Acesso em: 23 fev. 2025.

HAYES, J. D.; DINKOVA-KOSTOVA, A. T. The Nrf2 regulatory network provides an interface between redox and intermediary metabolism. *Trends in*

Biochemical Sciences, Oxford, v. 39, n. 4, p. 199-218, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2014.02.002>. Disponível em: [https://www.cell.com/trends/biochemical-sciences/abstract/S0968-0004\(14\)00026-7?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0968000414000267%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/trends/biochemical-sciences/abstract/S0968-0004(14)00026-7?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0968000414000267%3Fshowall%3Dtrue). Acesso em: 11 mar. 2025.

HOOVER, C. A. et al. Nerve-to-cancer transfer of mitochondria during cancer metastasis. **Nature** 644, 252–262 (2025). DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09176-8>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41586-025-09176-8>. Acesso em: 9 jan. 2025.

HU, Q. et al. Mitochondria-targeted nanomedicine for cancer therapy. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, **Lausanne**, v. 9, p. 720508, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3389/fbioe.2021.720508>. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fbioe.2021.720508/full>. Acesso em: 1 fev. 2025.

INIGO JR, CHANDRA D. The mitochondrial unfolded protein response (UPR_{mt}): shielding against toxicity to mitochondria in cancer. **J Hematol Oncol**. 2022 Jul 21;15(1):98. doi: 10.1186/s13045-022-01317-0. PMID: 35864539; PMCID: PMC9306209. Acesso em: 15 mar. 2025.

ISHIKAWA, K. et al. ROS-generating mitochondrial DNA mutations can regulate tumor cell metastasis. **Science**, Washington, v. 320, n. 5876, p. 661-664, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.1156906>. Disponível em: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.1156906>. Acesso em: 26 jan. 2025.

KUO, H.-P. et al. Mitochondrial oxidative stress in the tumor microenvironment and cancer immunoescape: foe or friend?. **J Biomed Sci** 29, 74 (2022). DOI: <https://doi.org/10.1186/s12929-022-00859-2>. Disponível em: <https://jbiomedsci.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12929-022-00859-2>. Acesso em: 8 fev. 2025.

LIU, Y. et al. Mitochondrial transfer in the tumor microenvironment: implications for therapy. *Frontiers in Immunology*, **Lausanne**, v. 16, p. 1625814, 2025. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1625814>. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2025.1625814/full>. Acesso em: 21 fev. 2025.

PAVLOVA, N. N.; THOMPSON, C. B. The hallmarks of cancer metabolism: Still emerging, **Cell Metabolism**, Volume 34, Issue 3, 2022, Pages 355-377, ISSN 1550-4131, DOI : <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.12.007>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1550413122000225>. Acesso em: 13 jan. 2025.

PICARD, M. et al. Mitochondrial functions modulate genome stability and cancer progression. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, Washington, v. 113, n. 2, p. E259-E267, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1515733112>. Disponível em: <https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.1515733112>. Acesso em: 27 fev. 2025.

QUAN, S. et al. Unraveling the role of the mtDNA-cGAS-STING signal in immune activation. **BMC Biology**, London, 2025. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11877805/>. Acesso em: 20 fev. 2025.

SABHARWAL, S. S.; SCHUMACKER, P. T. Mitochondrial ROS in cancer: initiators, amplifiers or an Achilles' heel? **Nature Reviews Cancer**, London, v. 14, p. 709-721, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrc3803>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrc3803>. Acesso em: 6 fev. 2025.

SAINERO-ALCOLADO, L. et al. Targeting mitochondrial metabolism for precision medicine in cancer. **Cell Death Differ** 29, 1304–1317 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41418-022-01022-y>. Acesso em: 16 fev. 2025.

VANDER HEIDEN, M. G.; CANTLEY, L. C.; THOMPSON, C. B. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. **Science**, Washington, v. 324, n. 5930, p. 1029-1033, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.1160809>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19460998/>. Acesso em: 30 jan. 2025.

VOGLER, M. The BCL2 family: from apoptosis mechanisms to new therapeutic opportunities. **Signal Transduction & Targeted Therapy**, London, 2025. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41392-025-02176-0>. Acesso em: 15 mar. 2025.

WU, H. et al. Mitochondrial dysfunction promotes T cell exhaustion via metabolic reprogramming. **Nature Communications**, London, 2023. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41467-023-42634-3>. Acesso em: 23 jan. 2025.

YANG D, KIM J. Mitochondrial Retrograde Signalling and Metabolic Alterations in the Tumour Microenvironment. *Cells*. 2019 Mar 22;8(3):275. DOI: 10.3390/cells8030275. PMID: 30909478; PMCID: PMC6468901. Acesso em: 15 mar. 2025.

ZAMPIERI, L.X et al. Mitochondrial Transfer in Cancer: A Comprehensive Review. **Int. J. Mol. Sci.** 2021, 22, 3245. <https://doi.org/10.3390/ijms22063245>. Acesso em: 6 jan. 2025.

ZHANG, Y. et al. The role of mitochondrial dynamics in cancer metastasis via epithelial–mesenchymal transition. *Cancer Cell*, **Cambridge**, v. 41, n. 5, p. 872-888.e8, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2023.04.005>. Disponível em: [https://www.cell.com/cancer-cell/fulltext/S1535-6108\(23\)00319-7](https://www.cell.com/cancer-cell/fulltext/S1535-6108(23)00319-7). Acesso em: 22 jan. 2025.

ZHANG, Z. et al. Mitochondrial stress and unfolded protein response in cancer. **International Journal of Molecular Sciences**, Basel, v. 24, n. 5, p. 4954, 2024.

DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24054954>. Disponível em:
<https://www.mdpi.com/1422-0067/24/5/4954> . Acesso em: 14 mar. 2025.