

CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO

Curso de Biomedicina

Fernanda Fuster Moreira Lima - SPGR011483

ASPECTOS MOLECULARES DO GLIOBLASTOMA: UMA NOVA PERSPECTIVA

São Paulo

2023

Fernanda Fuster Moreira Lima- SPGR011483

ASPECTOS MOLECULARES DO GLIOBLASTOMA: UMA NOVA PERSPECTIVA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Biomedicina do Centro Universitário São Camilo, orientado pelo Prof. Fábio Mitsuo Lima, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

São Paulo

2023

Ficha catalográfica elaborada pelas Bibliotecas São Camilo

Lima, Fernanda Fuster Moreira

Aspectos moleculares do glioblastoma: uma nova perspectiva /
Fernanda Fuster Moreira Lima. -- São Paulo: Centro Universitário São
Camilo, 2023.

44 p.

Orientação de Fábio Mitsuo Lima.

Trabalho de Conclusão de Curso de Biomedicina (Graduação), Centro
Universitário São Camilo, 2023.

1. Biotecnologia 2. Glioblastoma 3. Glioma 4. Marcadores moleculares
5. Sistema nervoso I. Lima, Fábio Mitsuo II. Centro Universitário São
Camilo III. Título

CDD: 616.994

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho ao meu pai, André Luis Moreira Lima, que enfrentou o Glioblastoma com muita força e mesmo quando não havia mais esperança, continuou com sua serenidade e alegria até o último minuto.

Pai, você será sempre meu maior exemplo de força e amor. Mesmo não estando mais no plano físico, sei que me acompanhou do além vida por toda essa jornada.

Minha eterna saudade e gratidão.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, agradeço aos meus pais, André e Valdenise, que sempre me ensinaram tudo aquilo que eu não aprenderia em nenhuma escola, me passaram princípios, valores e ensinamentos que levarei comigo em toda minha vida. Em especial a minha mãe, que mesmo com todos os desafios que a vida nos colocou, não deixou de lutar por nós nem por um minuto e que tirou forças até de onde não tinha para continuar proporcionando o melhor pra gente.

Agradeço também à minha irmã, Ana Luiza, por toda amizade, força e por estar sempre me apoiando.

Ao Diego, meu namorado, que encara todos os desafios junto comigo e mesmo em todas as adversidades, segue me motivando todos os dias.

Aos meus padrinhos, Valdirene e Raul, por fazerem parte desse sonho comigo e por nunca medirem esforços para me ajudarem nesta caminhada.

Não poderia deixar de agradecer a Luna, minha cachorrinha, que esteve comigo por incontáveis horas quando éramos só nós duas e o computador, que me viu chorar e comemorar a cada passo deste trabalho.

Ao Centro Universitário São Camilo e a todos os docentes que fizeram parte da minha trajetória, agradeço pelos 4 anos vividos, de muito aprendizado e desenvolvimento tanto pessoal quanto acadêmico, por me proporcionarem ensino de qualidade e capacitação para minha profissão. Especialmente ao professor Fábio Mitsuo por me acolher neste momento e me ajudar a concluir essa fase tão importante.

Por fim, agradeço a minhas amigas Andressa, Maria Tereza e Raphaela, não só por toda a ajuda e dicas durante o processo de escrever este trabalho, mas também por tornarem meu dia a dia mais leve e feliz.

“Ela vai onde quer que eu vá.
Não deixa a solidão chegar.
Mais que por mim
Por ela eu vivo também.”

Andrea Bocelli

RESUMO

O glioblastoma multiforme é o tipo mais agressivo entre os gliomas. Oriundo tanto de lesões pré-existentes quanto do “novo”, o tumor traz ao paciente um prognóstico pouco favorável devido ao seu rápido desenvolvimento e alta agressividade. Dado o ponto de vista epidemiológico, o glioblastoma ainda é um grande problema a ser superado na saúde. O tumor ocorre em cerca de 54% de todos os gliomas, acometendo especialmente homens na faixa de 40 a 60 anos e o prognóstico mantém-se de 14 a 16 meses. Atualmente, o tratamento padrão do glioblastoma é constituído da associação da intervenção cirúrgica seguida da terapia com agentes alquilantes, como a Temozolomida. O diagnóstico da doença é feito quando a mesma encontra-se em estado avançado, através de exames de imagem como a Ressonância Magnética. Nas imagens, o tumor apresenta-se com caráter infiltrativo e anel necrótico. Marcadores moleculares foram identificados no glioblastoma, como por exemplo :O6-metilguanina-DNA metiltransferase (MGMT), isocitrato desidrogenases (IDH) e amplificação do gene de receptor do fator de crescimento epidérmico e são estudados a fim de correlacionar essas alterações a uma melhor resposta ao tratamento. Atualmente, o glioblastoma representa um grande desafio à ciência e estudos por todo o mundo buscam por novas estratégias para aumentar o tempo e a qualidade de vida de pacientes acometidos pela doença.

Palavras-chave: Glioblastoma. Molecular. Biotecnologia. Gliomas. Sistema Nervoso.

ABSTRACT

Glioblastoma multiforme is the most aggressive type among gliomas. Coming from both pre-existing and "new" lesions, the tumor brings to the patient an unfavorable prognosis due to its rapid development and high aggressiveness. Given the epidemiological point of view, glioblastoma is still a major problem to be overcome in health care. The tumor occurs in about 54% of all gliomas, affecting especially men between the ages of 40 and 60, and the prognosis remains 14 to 16 months. Currently, the standard treatment of glioblastoma is the combination of surgical intervention followed by therapy with alkylating agents such as Temozolomide. The diagnosis is made when the disease is at an advanced stage, through imaging tests such as Magnetic Resonance Imaging. In the images, the tumor presents with an infiltrative character and a necrotic ring. Molecular markers have been identified in glioblastoma, such as: O6-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT), isocitrate dehydrogenases (IDH) and amplification of the epidermal growth factor receptor gene and are studied in order to correlate these alterations to a better response to treatment. Currently, glioblastoma represents a great challenge to science, and studies around the world are searching for new strategies to increase the time and quality of life of patients affected by the disease.

Keywords: Glioblastoma. Molecular. Biotechnology. Gliomas. Nervous System.

LISTA DE ABREVIACOES

CAR	Receptor de antígenos quiméricos
CIT	Células iniciadoras de tumor
DNA	Ácido desoxirribonucleico
EGFR	Receptor do fator de crescimento epidérmico
FDA	Food and Drugs Administration
GBM	Glioblastoma multiforme
IDH	Isocitrato desidrogenase
MGMT	O6-metilguanina-DNA metiltransferase
NADH	Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo
NADPH	Fosfato de dinucleótido de nicotinamida e adenina.
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCR	Reação em cadeia da polimerase
RM	Ressonância Magnética
TMZ	Temozolomida

LISTA DE FIGURAS

Tabela 1- Classificação da OMS para gliomas

Figura 1- Exemplos de Tumores Cerebrais

Figura 2- Histopatologia do glioblastoma

Gráfico 1 - Probabilidades de sobrevida relativa de dois anos em portadores de glioma

Figura 3 - Características de neuroimagem do glioblastoma

Figura 4 - Imagem pré-operatória e após 24 horas de cirurgia.

Figura 5- Mecanismo de ação e resistência da Temozolomida

Tabela 2- Principais mutações genéticas associadas ao GBM

Figura 6- Mecanismo de quimiossensibilidade aumentada resultante da inativação epigenética do gene de reparação de DNA, MGMT.

Figura 7- O estado MGMT tem um impacto significativo na sobrevida global em pacientes com glioblastoma

Figura 8- PCR para O6-metilguaninemetiltransferase

Figura 9- Linha do tempo de descobertas referentes à IDH.

Figura 10- Relação entre mutação IDH1/2 e glioma.

Figura 11- Reações enzimáticas catalisadas por enzimas IDH selvagens e mutantes

Figura 12- Esquema da sinalização do EGFR no GBM.

Figura 13- Funcionamento das células CAR T

Figura 14 - Terapia com células CAR- T

Figura 15 - Limitações da terapia CAR-T em glioblastoma

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	10
2 OBJETIVOS.....	12
3 METODOLOGIA.....	13
4 DESENVOLVIMENTO.....	14
4.1 Células da Glia.....	14
4.1.1 Tumores cerebrais.....	14
4.1.2 Gliomas.....	15
4.2 Glioblastoma.....	16
4.2.1 Definição.....	16
4.2.2 Dados epidemiológicos.....	18
4.2.3 Sintomatologia.....	19
4.2.4 Diagnóstico.....	20
4.2.5 Tratamento.....	20
4.3 Aspectos moleculares do glioblastoma.....	23
4.3.1 O6-metilguanina-DNA metiltransferase.....	24
4.3.2 Mutações na isocitrato desidrogenase.....	26
4.3.3 Receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR).....	29
4.4 Terapia CAR-T : uma nova perspectiva no tratamento do glioblastoma.....	30
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	34
REFERÊNCIAS.....	35

1 INTRODUÇÃO

Rudolf Virchow, em 1858, foi um dos pioneiros a descrever a glia, termo que significa “cola” em grego, designado devido a união de células nervosas. Posteriormente, diversos nomes estudaram a glia e a dividiram em macroglia e microglia. (GOMES; TORTELLI; DINIZ, 2013)

Os tumores cerebrais abrangem uma diversidade de neoplasias, que divergem em origem, localização, tratamento e prognóstico. Entre os tumores que acometem o Sistema Nervoso Central, os gliomas (astrocitomas, ependimomas e oligodendrogliomas), representam 50% dos casos. (AC CAMARGO, 2015)

Derivados dos astrócitos, os astrocitomas são os mais comuns entre os gliomas e são classificados de I a IV pela OMS, considerando aspectos histológicos. Como representante único do grau IV, o Glioblastoma Multiforme (GBM) possui o maior índice de malignidade entre todas as outras neoplasias. (GIRÃO FARIA; VIDAL DO PATROCÍNIO; BAREM RABENHORST, 2006)

Hans-Joachim diferenciou o GBM em primário e secundário, de acordo com sua origem, sendo primários aqueles que não advém de nenhuma lesão pré-existente e secundários os que evoluíram de neoplasias já existentes. (Neupatimagem-UNICAMP, 2023)

Do ponto de vista epidemiológico, o glioblastoma é o de maior incidência entre todos os gliomas, representando mais da metade dos casos de tumores cerebrais. A faixa etária de maior incidência varia de 55 a 64 anos para glioblastomas primários e em torno de 40 anos para glioblastomas secundários. (TAMIMI; JUWEID, 2017)

O prognóstico da doença torna o cenário ainda mais desfavorável, a média de sobrevivência de pacientes acometidos pela doença beira 1 ano, sendo raros os casos em que o paciente vive por mais de 5 anos. (CORREIA et al., 2009)

Atualmente, a ressonância magnética é utilizada para identificar o glioblastoma, que apresenta-se com altas lesões infiltrativas e realce de anel necrótico. (ALEXANDER; CLOUGHESY, 2017)

A abordagem terapêutica para o glioblastoma é um grande desafio na Medicina, devido à heterogeneidade da doença. Considerando o caráter infiltrativo, a ressecção cirúrgica nem sempre alcança o êxito. (THON; KRETH; KRETH, 2013)

Estudos do perfil molecular dos gliomas são importantes não só para que seja possível refinar a classificação desses tumores, mas também permitir um tratamento personalizado e mais eficaz. (REIFENBERGER et al., 2016)

Após o sucesso no tratamento de neoplasias hematológicas, a tecnologia CAR-T tem despertado interesse em tumores sólidos. A técnica de imunoterapia consiste em utilizar as próprias células T transduzidas com um receptor de antígeno quimérico (CAR - do inglês chimeric antigen receptor) específico para o antígeno tumoral. (MAGGS et al., 2021)

A terapia de células CAR-T baseia-se na coleta de sangue do paciente para obtenção de células T que após a inserção gênica do mecanismo CAR, são infundidas novamente no paciente e a partir disso podem se ligar e destruir células cancerígenas. (CT USP)

Apesar de ainda existir muitos desafios frente a esta terapia, como a permeabilidade da barreira hematoencefálica, a heterogeneidade na expressão de EGFR, entre outros, uma nova perspectiva é levantada a partir da imunoterapia como opção de tratamento de gliomas. (MAGGS et al., 2021)

2 OBJETIVOS

Dissertar sobre a nova perspectiva trazida pelo conhecimento dos aspectos moleculares do glioblastoma, apresentando o que há de conhecido atualmente e propondo a necessidade de mais estudos para desenvolvimento de técnicas mais eficazes para o tratamento da doença.

3 METODOLOGIA

Este trabalho teve como metodologia uma revisão bibliográfica narrativa. Foram utilizados os descritores “glioblastoma”, “aspectos moleculares do glioblastoma”, “tumores cerebrais”, “mutação MGMT”, “isocitrato desidrogenase” e outros termos para delineamento nos idiomas português e inglês.

A utilização de tais termos foi realizada para pesquisa na base de dados PubMed e também no Google Acadêmico. Os artigos foram selecionados com base em seus títulos, respeitando o intervalo de ano de publicação entre 1980 a 2023, utilizando os mais antigos para informações pioneiras sobre o Glioblastoma, e priorizando artigos mais atuais para o desenvolvimento do trabalho.

4 DESENVOLVIMENTO

4.1 Células da Glia

O sistema nervoso é composto por dois grupos celulares, sendo eles: os neurônios e as células da Glia. Entendidas como adjuvantes à função cerebral, as células da Glia são responsáveis, de modo geral, pela sustentação, metabolismo de neurotransmissores e defesa dos neurônios. (HE; SUN, 2007)

Em 1858, Rudolf Virchow, patologista alemão descreveu uma substância acelular em que se encontravam os elementos do sistema nervoso, a qual o mesmo assimilou à “cola” por manter essas estruturas unidas. (GOMES; TORTELLI; DINIZ, 2013)

Por isso, o termo “glia”, que do grego significa cola, foi designado a essas células no século XIX, justamente por assimilar que a união das células nervosas era função das células gliais. A denominação se manteve até hoje apesar de não haver evidências que comprovem tal ligação. (PURVES et al., 2023)

Em 1990, Kettenmann Ramson classificou a neuroglia em dois grupos que se distinguem devido suas funções e origem embriológica, sendo eles: a microglia que tem origem mesodermal e a macroglia, de origem ectodermal e que compreende células como endimócitos, oligodendrócitos e astrócitos. (GOMES; TORTELLI; DINIZ, 2013)

Os astrócitos, maior população de células da glia, receberam esse nome por conta de seu aspecto similar a uma estrela. Descritos no século XIX, os astrócitos eram entendidos apenas como suporte para os neurônios, no entanto, com o passar dos anos, foi entendido que eles possuem funções complexas e essenciais no sistema nervoso central. (KIMELBERG; NOREMBERG, 1989)

4.1.1 Tumores cerebrais

O termo “tumor cerebral” abrange uma diversidade de neoplasias que divergem entre sua localização, tratamento e prognóstico. Glioma é uma nomeação genérica que engloba os astrocitomas, endimomas e oligodendrogliomas e representam cerca de metade dos casos de tumores cerebrais. (AC CAMARGO, 2015)

Ao tratar-se de tumores cerebrais, há a diferença entre tumores que se originam diretamente no cérebro, conhecidos como primários, e aqueles que são metastáticos, ou seja, decorrentes de lesões pré-existentes. (AC CAMARGO, 2015)

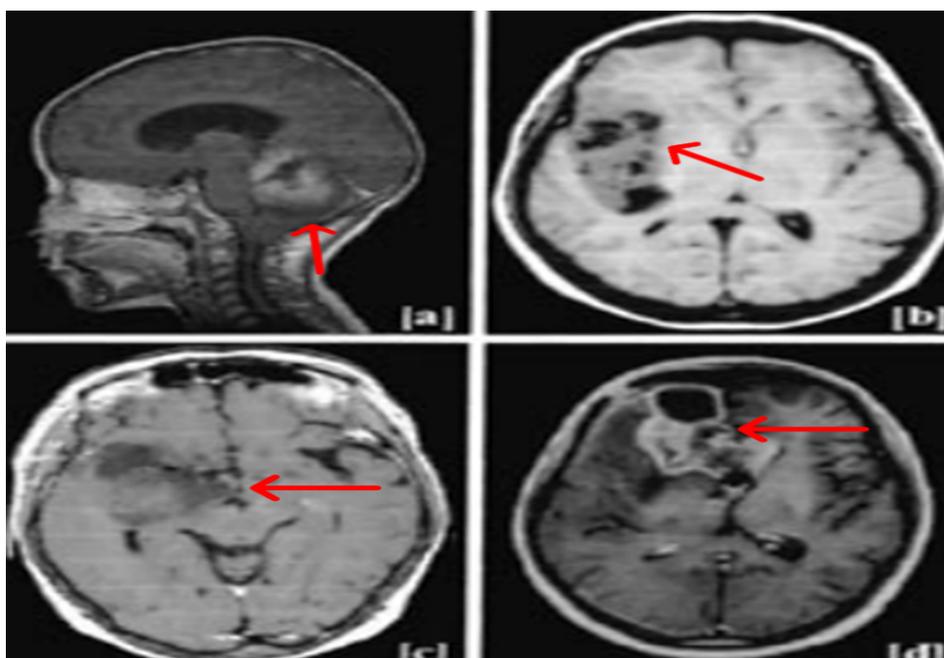
Independente da área do cérebro afetada, os tumores podem aumentar a pressão intracraniana por conta de seu crescimento, comprimindo o tecido e dificultando o fluxo do líquido cefalorraquidiano. Os sintomas mais observados são cefaléia, náusea e convulsões. No entanto, tumores em áreas específicas do cérebro podem levar a dificuldade na fala, perda de memória e fraqueza muscular. (INSTITUTO ONCOGUIA, 2015)

4.1.2 Gliomas

Para Schwartzbaum et al. (2006) o termo “glioma” compreende todos os tumores que se originam nas células da glia e representam aproximadamente 80% dos tumores cerebrais primários e são responsáveis por uma menor sobrevida que qualquer outro tumor. (SCHWARTZBAUM et al., 2006)

Há muitas maneiras de classificar os gliomas e o padrão de crescimento é um fator que permite dividi-los em circunscritos e difusos. Os gliomas circunscritos, como os astrocitomas fibrilares juvenis, costumam ser de baixa agressividade e devido à localização, tem a ressecção cirúrgica como opção viável. Por sua vez, gliomas difusos, possuem alto nível de invasão, não possibilitando a diferenciação clara entre tumor e tecidos circundantes. Por conta disso, a cirurgia nem sempre é a opção mais eficaz, levando em conta que as células neoplásicas residuais levam à recidiva. (SOOMRO, 2017)

Figura 1- Exemplos de Tumores Cerebrais



ADAPTADO: FARIA, Mario Henrique Girão et al. (2006)

Nota: (a) Astrocitoma pilocítico, grau I (OMS); (b) Astrocitoma fibrilar, grau II (OMS); (c) Astrocitoma anaplásico, grau III (OMS); (d) Glioblastoma multiforme, grau IV.

Os astrocitomas, originados dos astrócitos, são os mais comuns entre todos os gliomas e são classificados pela OMS de I a IV (Tabela 1), de acordo com o grau de malignidade e levam em consideração critérios histológicos como necrose, atipia celular e atividade mitótica. Diante disso, ao Glioblastoma Multiforme foi designado o grau IV, por ser o representante de maior malignidade entre todos da classe (Figura 1). (GIRÃO FARIA; VIDAL DO PATROCÍNIO; BAREM RABENHORST, 2006)

Tabela 1- Classificação da OMS para gliomas

Grau	Características
Tumor de Grau I (Astrocitoma Pilocítico)	Tumor benigno de crescimento lento; geralmente associado à sobrevivência de longo prazo e baixa probabilidade de recorrência.
Tumor de Grau II (Astrocitoma)	Hiper celularidade aumentada; sem proliferação vascular; sem necrose; pode recorrer como tumor de alto grau.
Tumor de Grau III (Astrocitoma Anaplásico)	Alto grau de hiper celularidade e de mitose; sem proliferação vascular; sem necrose; alta taxa de recorrência.
Tumor de Grau IV (Glioblastoma)	Grau de hiper celularidade muito elevado, taxa de mitose muito alta; presença de proliferação vascular e necrose.

Fonte: ADAPTADO DE BROWN; ECKLEY; WARGO,(2010).

4.2 Glioblastoma

4.2.1 Definição

O glioblastoma (GBM) é o tumor cerebral mais comum entre adultos e apesar das abordagens terapêuticas disponíveis, o prognóstico pouco favorável, é quase que unânime para pacientes acometidos pelo tumor. (WIRSCHING; WELLER, 2016)

Em 1940, Hans-Joachim Scherer distinguiu o Glioblastoma em primário e secundário, de acordo com a evolução de cada um, sendo que o GBM primário não advém de nenhum outro tumor ou lesão pré-existente, enquanto o secundário origina-se de astrocitomas de menor grau de classificação. (Neupatimagem-UNICAMP, 2023)

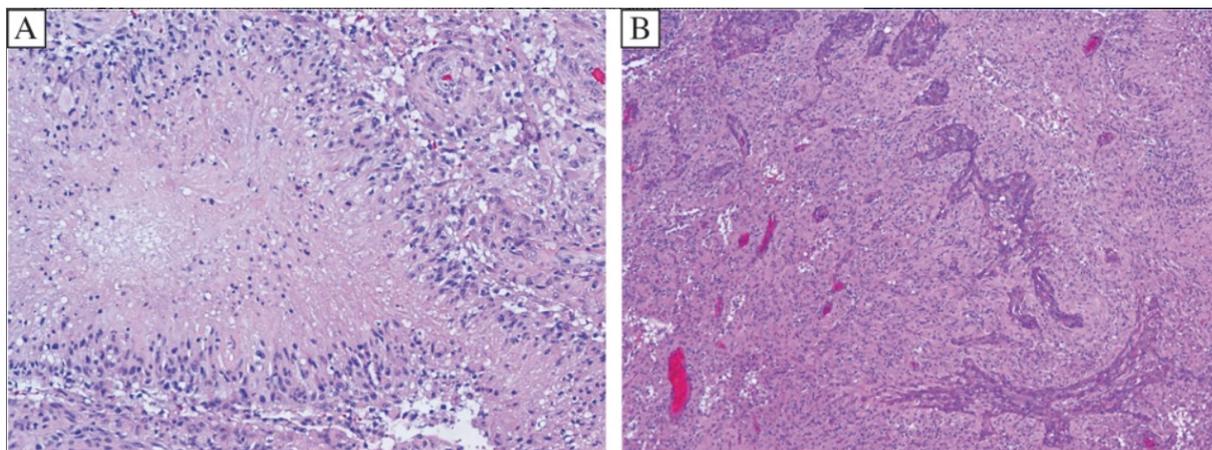
O glioblastoma multiforme é observado com maior frequência nos lobos temporal (32%) e frontal (31%).(CORREIA et al., 2009)

No âmbito histopatológico (Figura 2), o GBM tem como característica o processo neoplásico astrocítico, classificado como grau IV, com notável proliferação microvascular e necrose tumoral, alguns dos traços responsáveis pelo alto índice de malignidade do tumor. (JAIRO BATISTA NETTO; THAMYRES FIGUEREDO SILVA; VINICIUS, 2019)

O Glioblastoma possui alta capacidade de infiltração no parênquima cerebral e tende a ter maior concentração celular no centro do tumor, reduzindo a celularidade pelas periferias. (KESARI, 2011)

Os aspectos patológicos do glioblastoma são caracterizados por uma neoplasia altamente infiltrativa com aparência astrogliar e em alguns casos, pode apresentar astrocitomas de células gigantes. (WEN et al., 2020)

Figura 2- Histopatologia do glioblastoma



Fonte: OLAR, Adriana; ADALPE, Kenneth (2013)

Nota: Lâmina corada com Hematoxilina e Eosina - proliferação de células atípicas com atividade mitótica, necrose (A) e proliferação microvascular (B).

A heterogeneidade do glioblastoma se faz presente tanto no cenário histológico quanto molecular, o que traz ainda mais desafios ao tratamento bem sucedido da doença, visto que essa diversidade influencia diretamente na resposta do organismo frente a abordagem terapêutica. (OLAR; ALDAPE, 2013)

4.2.2 Dados epidemiológicos

Considerando a epidemiologia que o tange, o glioblastoma é o de maior incidência entre todos os gliomas, representando 54% dos casos e 16% de todos os tumores cerebrais primários. Os tipos primário e secundário também divergem entre si nas idades em que tendem a ser diagnosticados, sendo o GBM primário mais frequente na faixa de 55 a 64 anos e o secundário em torno dos 40 anos. (TAMIMI; JUWEID, 2017)

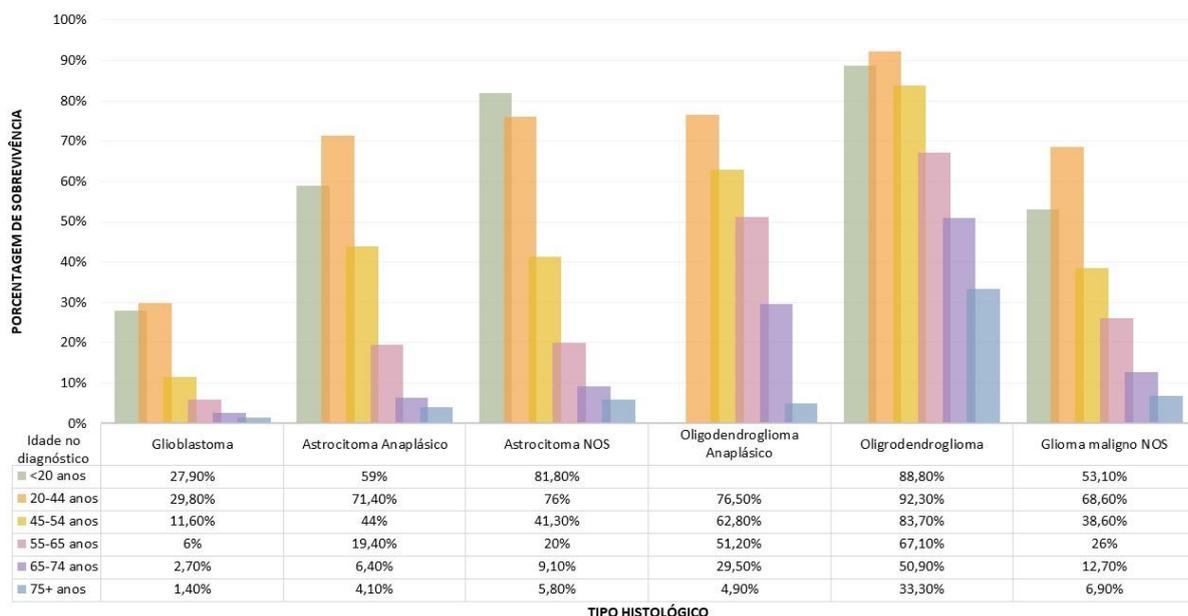
Quase 50% dos pacientes acometidos pelo glioblastoma possuem idade superior a 65 anos. Nestes casos, o tempo médio de sobrevida é mais curto, beirando de 4 a 11 meses. (PREUSSER et al., 2011)

No cenário global, a incidência do glioblastoma se mantém baixa, em torno de 10 casos a cada 100.000 pessoas, sendo mais incidente em homens do que em mulheres. (HANIF et al., 2017). Apesar de representar uma baixa porcentagem em escala mundial, beirando cerca de 2% de todos os tumores, o rápido e agressivo desenvolvimento do glioblastoma, somado à baixa sobrevida dos pacientes corroboram para que a doença seja um grande desafio na oncologia (Gráfico 1). (SCHWARTZBAUM et al., 2006)

Inúmeros estudos epidemiológicos realizados nos Estados Unidos, visam identificar fatores de risco para o desenvolvimento do Glioblastoma, no entanto, não obtiveram sucesso. Hábitos de estilo de vida como consumo de álcool, tabagismo e uso recorrente de celulares, não foram associados a uma maior incidência do GBM. (NAGPAL; THOMAS; RECHT, 2012)

O prognóstico de pacientes acometidos pelo glioblastoma, torna o cenário da doença ainda mais delicado. O tempo médio de sobrevida é de 9 a 12 meses e apenas 5% sobrevivem por mais de 5 anos. Fatores como a idade tem relevante influência na sobrevida, sendo que 50% dos pacientes com menos de 40 anos vivem cerca de 18 meses, comparado a 10% dos pacientes acima de 60 anos. (CORREIA et al., 2009)

Gráfico 1 - Probabilidades de sobrevida relativa de dois anos em portadores de glioma, em função da idade no momento do diagnóstico e subtipo histológico – base: diagnosticados entre 1973 e 2002 nos Estados Unidos



Fonte: Adaptado de SCHWARTZBAUM et al., 2006

4.2.3 Sintomatologia

Correia (2009) difere a sintomatologia em específica e não específica, sendo a primeira causada pela localização do tumor e a segunda provocada pelo aumento da pressão intracraniana. (CORREIA et al., 2009). A depender da localização em que encontra-se o tumor, alterações na fala e personalidade, déficits visuais e de equilíbrio podem ocorrer. (GLADSON; PRAYSON; LIU, 2010)

Cefaléia, náuseas e vômitos são sintomas comuns, decorrentes do aumento da pressão intracraniana. Observa-se em cerca de 25% dos casos de gliomas, convulsões que podem ser totais ou parciais. (CORREIA et al., 2009). De acordo com Iacob e Dinca (2009), o GBM é assintomático até atingir um tamanho considerável e em poucos meses os sintomas se manifestam abruptamente. (IACOB; DINCA, 2009)

Somado a isso, Correia (2009) descreve que a vascularização e o líquido céfalo-raquidiano podem ser comprometidos, levando a déficits neurológicos progressivos (CORREIA et al., 2009)

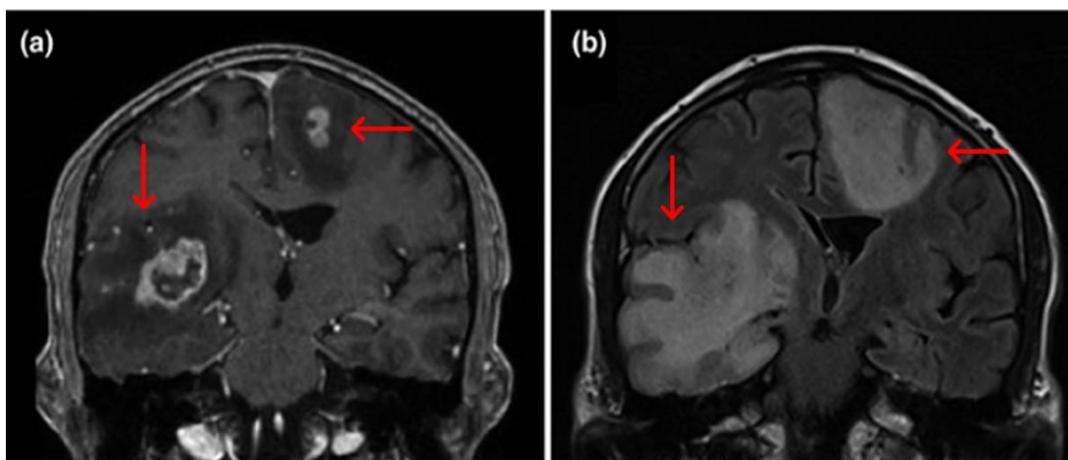
4.2.4 Diagnóstico

A ressonância magnética é utilizada como padrão para identificação do glioblastoma e por meio deste exame pode-se observar características pertencentes ao GBM, como por exemplo: lesão infiltrativa com realce de anel necrótico. (ALEXANDER; CLOUGHESY, 2017)

De acordo com Hans-Georg Wirsching e Michael Weller, o glioblastoma geralmente se apresenta na ressonância magnética como massas difusas, com realce de contraste na margem em que marca a barreira hematoencefálica. (WIRSCHING; WELLER, 2016)

Ainda na ressonância magnética, a maioria dos glioblastomas realçam em contraste de gadolínio. Se apresentam como uma massa de aspecto irregular e centro hipointenso de necrose, característica marcante do tumor (Figura 3). (DAVIS, 2016) No entanto, não se conhece métodos de detecção precoce do glioblastoma antes da manifestação clínica do mesmo. Por este motivo, quando diagnosticado, o tumor já se encontra em grau avançado. (KESARI, 2011)

Figura 3 - Características de neuroimagem do glioblastoma



Fonte: ADAPTADO DE WIRSCHING, Hans-Georg ; WELLER, Michael, 2016

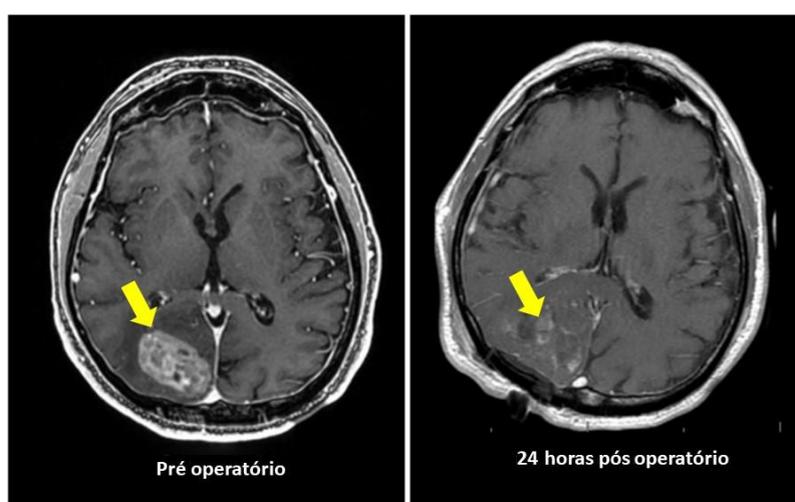
Nota: Ressonância magnética (RM), ponderada em T1 recuperação de inversão intensificada por gadolínio (a), atenuada por fluido (b).

4.2.5 Tratamento

De acordo com Netto et al, desde 1928, ano em que o primeiro caso de GBM foi relatado, o tempo de vida a partir do diagnóstico aumentou de 6 para 15 meses, devido a avanços consideráveis no tratamento da doença. (JAIRO BATISTA NETTO; THAMYRES FIGUEREDO SILVA; VINICIUS, 2019) O GBM recém-diagnosticado requer uma conduta multidisciplinar. Atualmente, a terapia padrão inclui ressecção cirúrgica máxima, combinada com radiação concomitante com temozolomida (TMZ). (DAVIS, 2016)

A ressecção cirúrgica é uma das abordagens mais comuns para o tratamento do glioblastoma, no entanto, o caráter altamente infiltrativo do tumor faz com que a intervenção cirúrgica nem sempre alcance êxito (Figura 4). Somado a isso, a recidiva do tumor ocorre em aproximadamente 25% dos pacientes acometidos pela doença, tornando as opções de tratamento limitadas. Apesar de ter a possibilidade de melhorar a sobrevida do paciente, a escolha pela cirurgia deve ser avaliada tendo em vista os altos riscos de mortalidade e sequelas que o procedimento oferece. (THON; KRETH; KRETH, 2013)

Figura 4 - Imagem pré-operatória e após 24 horas de cirurgia.



Nota: Na imagem pós operatória, pode-se notar resíduo tumoral mínimo.

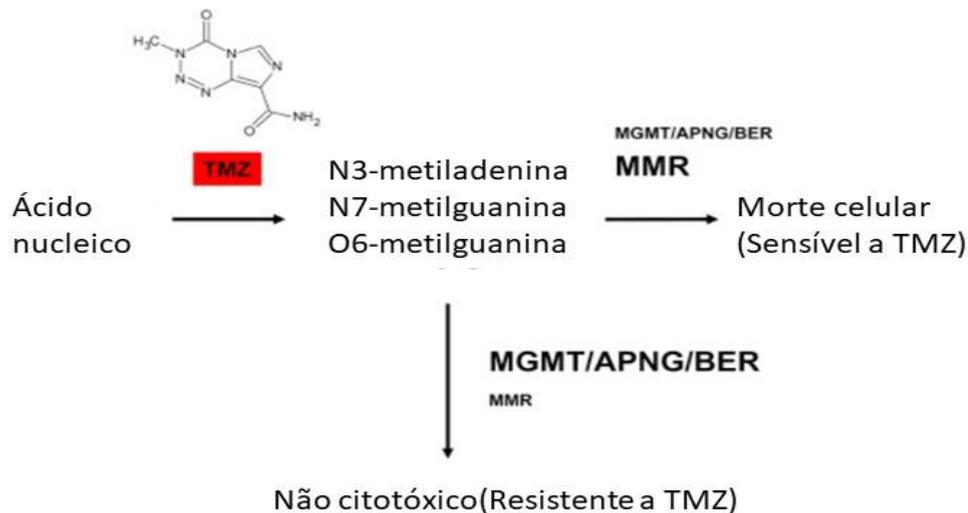
Fonte: Adaptado de SHUKLA, Gaurav et al (2017)

Agentes alquilantes, como a temozolomida citada anteriormente (Figura 5), são muito utilizados no tratamento de tumores cerebrais, pois são antineoplásicos que adicionam grupos metil ao DNA, induzindo efeitos citotóxicos, causando danos em diversos sítios do DNA e assim, levando a apoptose da célula. O tratamento com a temozolomida, conhecida comercialmente como Temodar®, realizado concomitante e adjuvante à radioterapia apresenta resultados melhores para pacientes que possuem a metilação do promotor MGMT. No entanto, fatores como plaquetopenia e neutropenia significativas justificam adequação da posologia. (JAIRO BATISTA NETTO; THAMYRES FIGUEREDO SILVA; VINICIUS, 2019)

O uso da TMZ foi aprovado pelo FDA em 1999, para tratamento de astrocitomas anaplásicos em adultos e, em 2005, para pacientes adultos acometidos pelo glioblastoma. O

mecanismo de ação da temozolomida é interromper o ciclo celular entre as fases de G2 e mitose, eventualmente levando à apoptose. (LEE, 2016)

Figura 5- Mecanismo de ação e resistência da Temozolomida



Fonte: ADAPTADO de Lee, Sang Y. (2016)

Nota: A temozolomida (TMZ) modifica o DNA ou RNA nos locais N 7 e O 6 na guanina e o N 3 na adenina pela adição de grupos metil. Quando o MMR é expresso e ativo, as células são sensíveis a TMZ. Quando as proteínas MGMT, APNG e BER são expressas, as células GBM são resistentes à TMZ.

A terapia realizada com TMZ associada à radiação trouxe melhora significativa na sobrevida global de pacientes com Glioblastoma recém-diagnosticado, ao comparar aqueles que só foram tratados com radiação, passando de 12,1 a 14,6 meses em média. Geralmente, o tratamento é feito com a administração de 75 mg/m² /dia de TMZ, durante 6 semanas, juntamente com a radioterapia focal. (NAGPAL; THOMAS; RECHT, 2012)

Todavia, Mrugala (2013) descreve que o desafio para o tratamento com quimioterápicos se dá devido a incapacidade dos mesmos em atravessar a barreira hematoencefálica e, conseqüentemente, prejudicar a liberação do fármaco no parênquima cerebral. Somado a isso, o uso de medicamentos concomitantes, como esteróides e drogas antiepilépticas contribui para a redução da eficácia dos quimioterápicos e exacerbação dos efeitos colaterais. (MRUGALA MM, 2013)

Em estudos iniciais, a temozolomida apresentou eventos adversos variáveis, como náusea, fadiga e mielossupressão. No entanto, esses efeitos foram considerados leves na

prática clínica e esperados comparados aos agentes citotóxicos já conhecidos. (GUNEL; PIEPMEIER; BAEHRING, 2016)

Como tratamento de suporte, visando o alívio dos sintomas e melhoria da função neurológica, são usados anticonvulsivantes e corticosteróides. Os corticosteróides auxiliam na redução do edema peritumoral, aliviando a pressão intracraniana e os sintomas por ela causados, como a cefaléia. (CORREIA et al., 2009)

4.3 Aspectos moleculares do glioblastoma

No último século, não houve muito avanço no tratamento do GBM. No entanto, a pesquisa e desenvolvimento de técnicas focadas nos aspectos moleculares tem permitido uma nova perspectiva para a terapia destes pacientes. (KESARI, 2011)

Em 2006, sugeriu-se que o GBM poderia ser também classificado levando em conta aspectos moleculares, os dividindo em proneurais, clássicos e mesenquimais. Não obstante, é importante ressaltar que mesmo que aceita, essa classificação ainda não é definitiva. (ESKILSSON et al., 2017).

Tabela 2- Principais mutações genéticas associadas ao GBM

Mutações	Implicações no GBM
LOH 10q (<i>Loss of heterozygosity in 10q</i> - Perda de heterozigose no 10q)	Associada à baixa sobrevivência; parece contribuir com o desenvolvimento do GBM.
Deleção do gene p53.	Permite a ausência de supressão tumoral.
Amplificação do gene EGFR	Aumento da proliferação celular.
Amplificação do gene VEGF	Aumento da angiogênese.
Amplificação do gene MDM2 (<i>Murine Double Minute 2</i>)	Regulador negativo do p53. Permite o escape da supressão pelo p53, quando a proteína traduzida (MDM2) liga-se ao p53 e suprime sua atividade normal.
Amplificação do gene MGMT (<i>Methylguanine Methyltransferase</i>)	Gene que codifica a enzima reparadora do DNA e contribui para a resistência do tumor à quimioterapia.

Fonte: ADAPTADO DE BROWN; ECKLEY; WARGO,(2010).

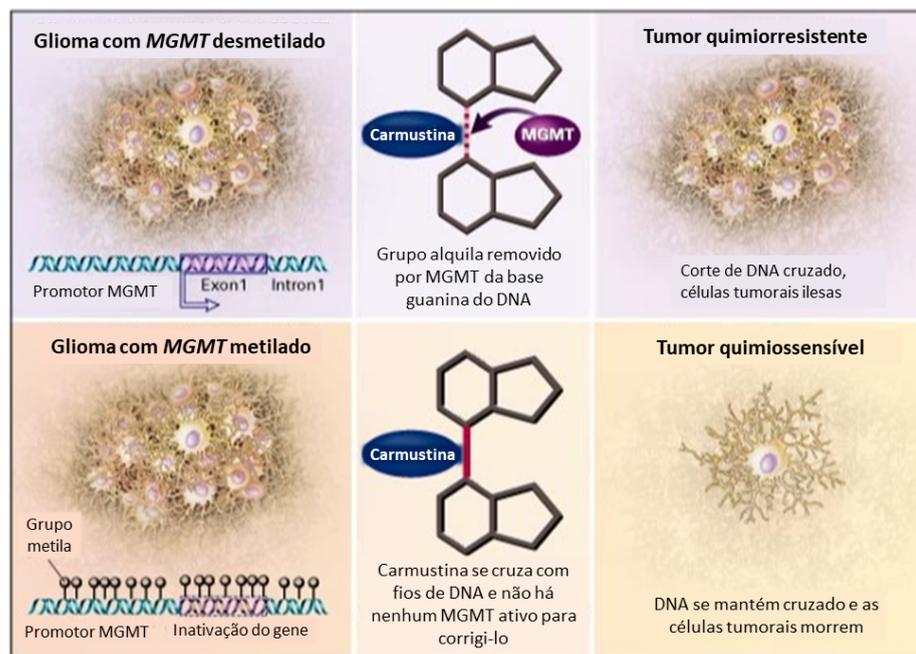
4.3.1 O6-metilguanina-DNA metiltransferase

O gene MGMT está localizado no cromossomo 10q26, codificando a enzima, conhecida como O6-metilguanina-DNA metiltransferase (MGMT), capaz de remover adutos de alquila da posição O6 da guanina. No entanto, a guanina O6-alquilada faz com que haja quebra das cadeias duplas e o emparelhamento das bases ocorre de maneira incorreta, induzindo assim a apoptose. Dessa forma, a ação da enzima é capaz de inibir os efeitos esperados de agentes alquilantes, como a temozolomida. (THON; KRETH; KRETH, 2013)

A atividade de MGMT é controlada por um promotor, que ao ser metilado, silencia o gene no tumor e as células não produzem mais a enzima. Um estudo realizado por Esteller et al, analisou o promotor MGMT no DNA de células do tumor por meio de um ensaio de reação em cadeia da polimerase específico para metilação. A partir disso, observou-se que o promotor encontrava-se metilado em 40% dos pacientes, associando ao prolongamento da sobrevida global da doença. (ESTELLER et al., 2000)

Estratégias para superar a quimiorresistência mediada pelo MGMT estão sendo estudadas, entre elas o tratamento com inibidores não tóxicos do gene, como a O6-benzilguanina. Todavia, a utilização de tais fármacos é limitada devido ao aumento considerável da toxicidade hematológica. (JAIRO BATISTA NETTO; THAMYRES FIGUEREDO SILVA; VINICIUS, 2019)

Figura 6 - Mecanismo de quimiossensibilidade aumentada resultante da inativação epigenética do gene de reparação de DNA, MGMT.

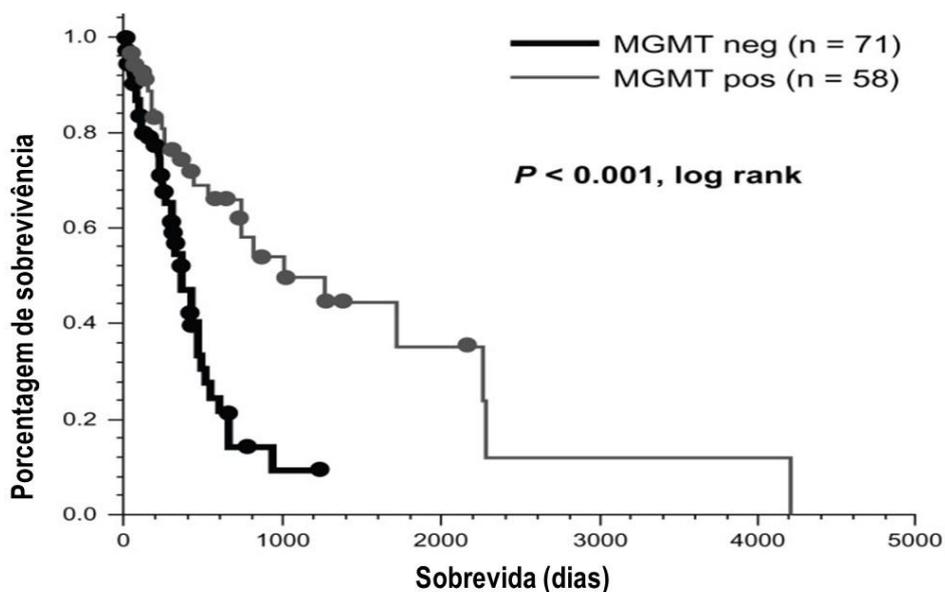


Fonte: Adaptado de (ESTELLER et al., 2000)

Indicada como um marcador favorável ao prognóstico, foi observado que a metilação do promotor do gene MGMT aumentou quase o dobro do tempo médio de sobrevida dos pacientes, passando de 12,7 para 21,7 meses para aqueles que o possuem (Figura 7). (THON; KRETH; KRETH, 2013)

A concentração de MGMT pode variar bastante, inclusive entre tumores iguais, cerca de 30% dos gliomas não possuem MGMT, o que permite um aumento na sensibilidade desses tumores a agentes alquilantes, devido a deficiência da enzima. (ESTELLER et al., 2000)

Figura 7: O estado MGMT tem um impacto significativo na sobrevida global em pacientes com glioblastoma



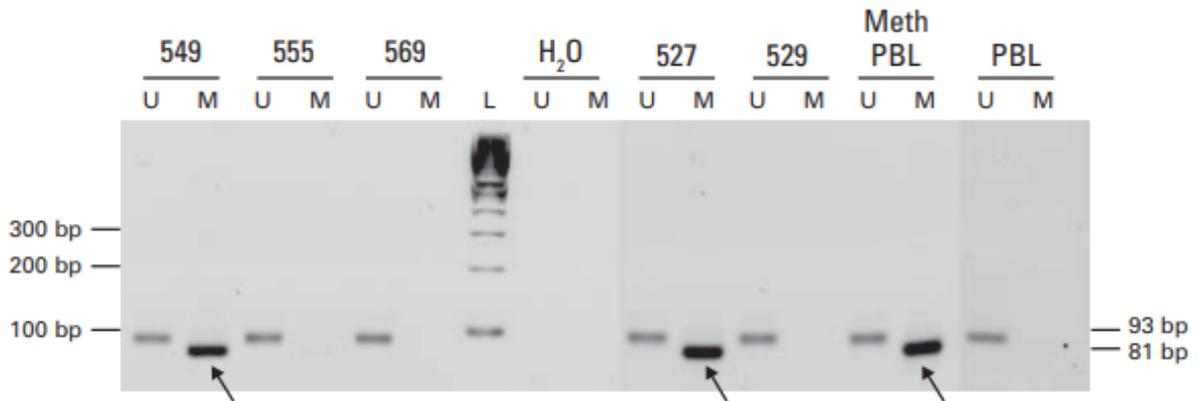
Fonte: Adaptado de (THOMAS et al., 2012)

Um estudo randomizado realizado pela Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento do Câncer e o Instituto Nacional do Câncer do Canadá mostrou que os resultados do tratamento combinado entre radioterapia e a quimioterapia com temozolomida são melhores em pacientes que apresentam a metilação do gene MGMT, no entanto, esse marcador ainda não é levado em conta para decisões clínicas. (WICK et al., 2014)

De acordo com Hegi, há uma variedade de métodos para medir níveis de MGMT em tumores. Entre eles, a imunohistoquímica permite a detecção da proteína e a cromatografia

líquida de alta performance para medir atividade enzimática. Somado a isso, há um método que avalia o silenciamento do gene através da metilação do promotor, conhecido como reação em cadeia da polimerase específica da metilação (Figura 8). (HEGI et al., 2008)

Figura 8: PCR para MGMT



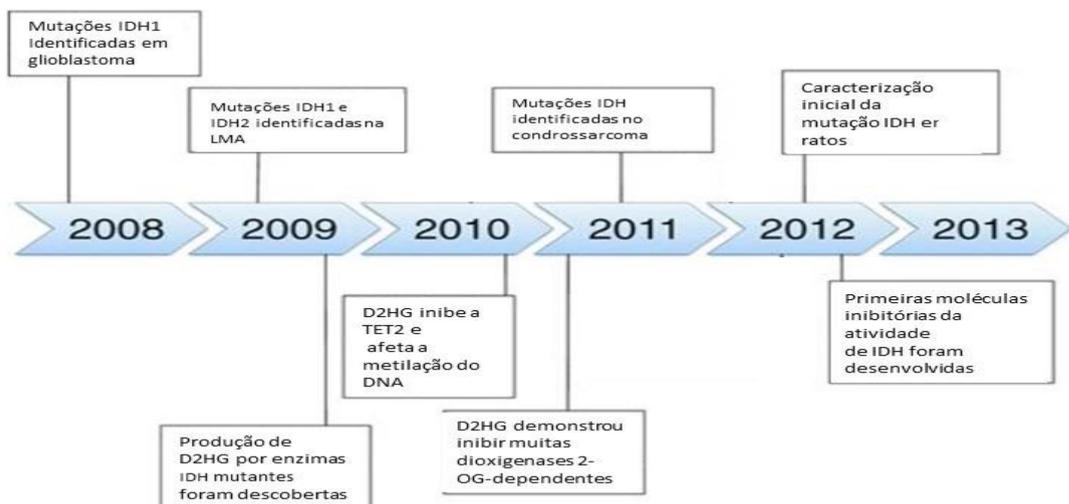
Fonte: HEGI (2008)

Notas: PCR indicando promotor de O6-metilguaninemetiltransferase (MGMT) metilada é mostrado por setas. Sendo U, promotor de MGMT não metilado e M, promotor de MGMT metilado.

4.3.2 Mutações na isocitrato desidrogenase

Estudos independentes de sequenciamento do genoma do câncer identificaram em 2008 e 2009, mutações na isocitrato desidrogenase (IDH) em glioblastoma multiforme e também na leucemia mielóide aguda (Figura 9). (CAIRNS; MAK, 2013)

Figura 9 : Linha do tempo de descobertas referentes à IDH.



Fonte: ADAPTADO DE (CAIRNS; MAK, 2013)

Atuantes do ciclo do ácido carboxílico, as isocitrato desidrogenases são enzimas responsáveis por catalisar a descarboxilação oxidativa do isocitrato a α -cetoglutarato, liberando fosfato de dinucleótido de nicotinamida e adenina (NADPH) e dinucleótido de nicotinamida e adenina (NADH). (OLAR; ALDAPE, 2013)

Segundo Waitkus et al (2016), a IDH1 é o principal fornecedor de NADPH ao cérebro, que por sua vez, é responsável pela proteção contra danos oxidativos. (WAITKUS; DIPLAS; YAN, 2015)

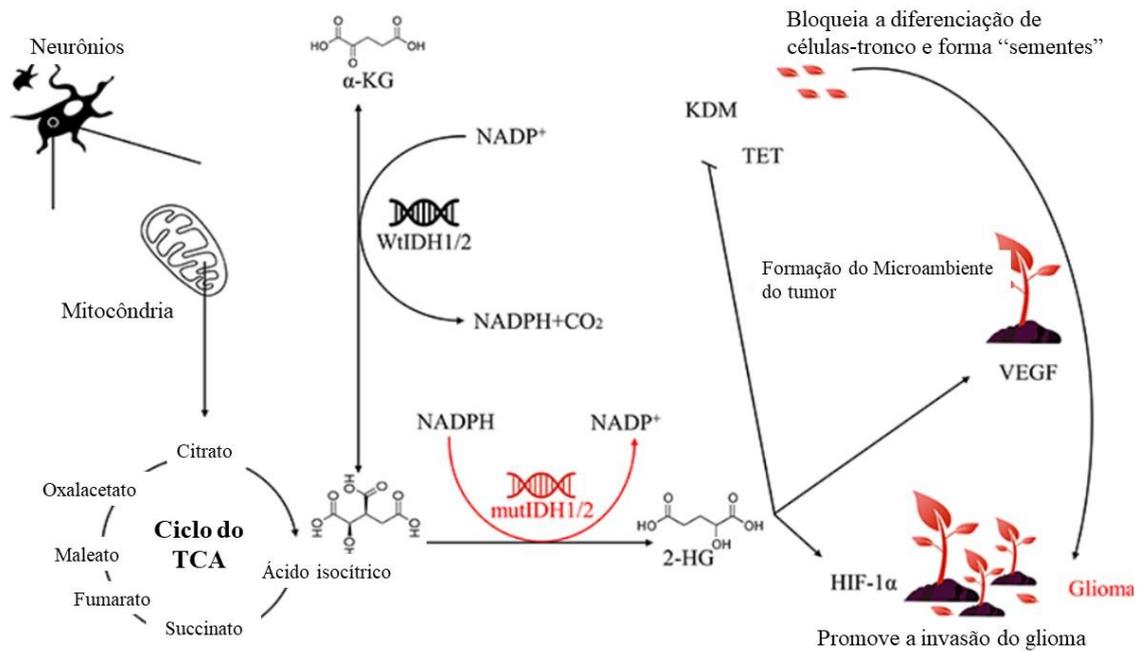
Apesar da divisão do glioblastoma entre primário e secundário basear-se em aspectos clínicos, a observação das mutações na IDH permite evidenciar que os tumores diferenciam entre si não somente na origem mas também em aspectos moleculares. (ALDAPE et al., 2015)

As proteínas IDH1 e IDH2 apesar de semelhantes, são codificadas por diferentes genes e se encontram em diferentes localizações. IDH1 é codificada pelo gene IDH1 (2q33) e fica localizada no citosol e peroxissomos. Em contrapartida, a IDH2 é codificada pelo gene IDH2 (15q26) e encontra-se nas mitocôndrias. (WAITKUS; DIPLAS; YAN, 2015)

Foi identificado que as mutações de IDH ocorrem em mais de um quinto das amostras do tumor. Posteriormente, observou-se que a mutação IDH1 R132H, em que a arginina na posição 132 é substituída pela histidina, é a mutação que mais ocorre em gliomas. (HUANG et al., 2019)

As mutações IDH1/2 podem produzir um alto nível de 2-HG e a partir disso, passam a inibir a diferenciação das células-tronco do glioma, influenciar na formação do microambiente tumoral e promover a invasão do glioma. Dessa forma, essas alterações contribuem para o desenvolvimento do glioblastoma (Figura 10). (HUANG et al., 2019)

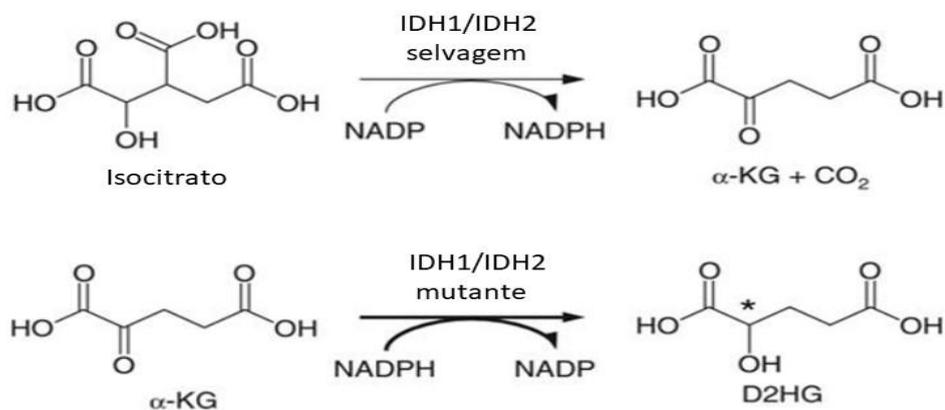
Figura 10: Relação entre mutação IDH1/2 e glioma



Fonte: (HUANG et al., 2019)

As enzimas mutantes atuam convertendo α -cetoglutarato (α -KG) em D-2-hidroxiglutarato (D2HG), um metabólito raro que em alta concentração contribui para a progressão do tumor, descrito como oncometabólito. (Figura 11) (CAIRNS; MAK, 2013)

Figura 11: Reações enzimáticas catalisadas por enzimas IDH selvagens e mutantes



Fonte: Adaptado de (CAIRNS; MAK, 2013)

A divisão dos tumores em IDH1-mutante e IDH1-selvagem, foi considerada em 2016 pela Organização Mundial da Saúde e adicionada na classificação de tumores do Sistema Nervoso Central, sendo a primeira vez que um aspecto molecular foi considerado. (KESARI, 2011)

Encontradas em 70 a 90% dos casos de astrocitomas e oligodendrogliomas, as mutações IDH são comumente observadas nos glioblastomas oriundos desses tumores. Não obstante, não são frequentes em glioblastomas primários, sendo observadas em 5 a 15% dos casos. (CAIRNS; MAK, 2013)

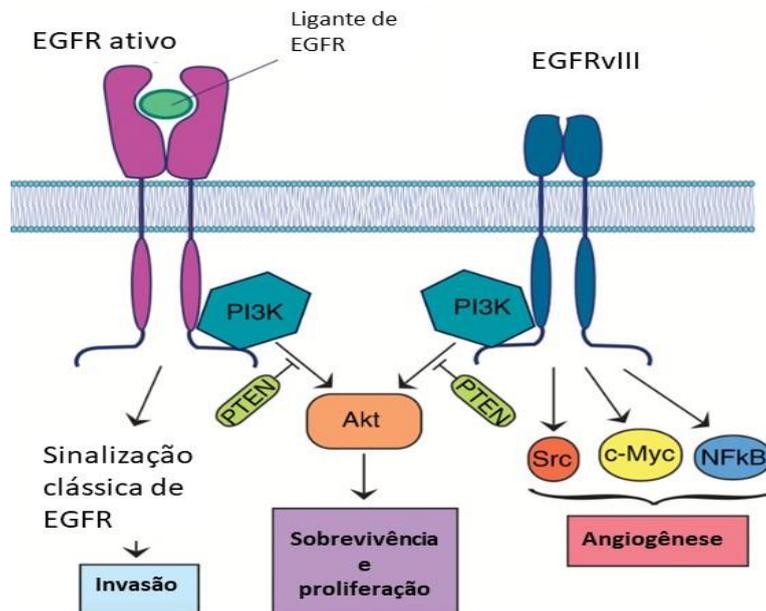
4.3.3 Receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR)

A expressão do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) ocorre em aproximadamente 50 a 60% dos glioblastomas e a mutação mais comum, EGFRvIII, é caracterizada pela deleção dos exons 2-7, encontrada em 24-67% dos casos. (BARKER et al., 2001)

O EGFRvIII, por si somente, não tem capacidade de transformar células, no entanto, a fosforilação constitutiva do receptor confere maior tumorigenicidade, devido ao aumento da proliferação e redução da apoptose. Somado a isso, o EGFR do tipo selvagem, mediador da invasão de células tumorais independente da angiogênese *in vivo*, aumenta a invasão das células tumorais.(Figura 12) (ESKILSSON et al., 2017)

Glioblastomas que expressam EGFR foram apontados como mais resistentes ao tratamento. Infelizmente, inibidores do EGFR não apresentaram resultados satisfatórios. O Gefitinib, aprovado em 2003 para o tratamento de câncer de pulmão, não adicionou qualquer benefício ao tratar pacientes com glioblastoma. (GUNEL; PIEPMEIER; BAEHRING, 2016)

Figura 12: Esquema da sinalização do EGFR no GBM.



Fonte: Adaptado de (ESKILSSON et al., 2017)

Nota: O EGFR de tipo selvagem promove a invasão de células GBM através das vias clássicas de sinalização do EGFR, enquanto o EGFRvIII ativo constitutivo promove a angiogênese através da ativação de diferentes vias oncogênicas. Ambos os receptores promovem a proliferação e sobrevivência de células GBM através da ativação de PI3K/Akt.

No estudo realizado por Heimberg et al (2005), a amplificação de EGFR e EGFRvIII aumentou a proliferação e invasão de gliomas *in vitro*, apontando propensão ao desenvolvimento da doença multifocal. Não obstante, a superexpressão de EGFR e sua variante, como única mutação, não está relacionada a um mau prognóstico. (HEIMBERGER et al., 2005)

4.4 Terapia CAR-T : uma nova perspectiva no tratamento do glioblastoma

Recentemente, tem surgido grande interesse na imunoterapia para o tratamento do glioblastoma, o qual consiste em utilizar as próprias células T transduzidas com um receptor de antígeno quimérico (CAR - do inglês chimeric antigen receptor) específico para o antígeno tumoral. (MAGGS et al., 2021)

CARs são receptores recombinantes sintéticos compostos por uma porção extracelular de reconhecimento de antígenos, em sua maioria derivada de um anticorpo que

está ligado a domínios de sinalização intracelular, que direcionam linfócitos T para reconhecer e lisar células tumorais (Figura 13) (STERNER; STERNER, 2021).

São transfectadas em células T do sangue periférico, através de plasmídeos, mRNA ou transdução do vetor viral e infundidas no paciente para atingir qualquer antígeno tumoral exposto. (Figura 14) (BAGLEY et al., 2018)

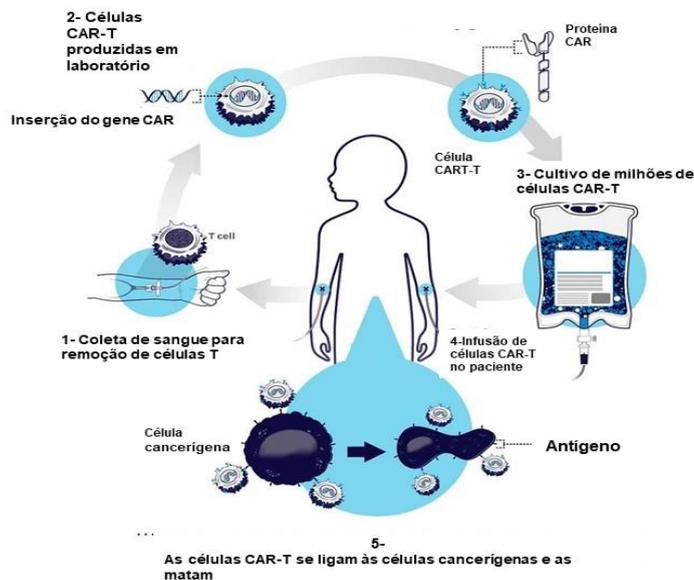
Figura 13- Funcionamento das células CAR T



Fonte: CT USP

A terapia de células CAR-T baseia-se na coleta de sangue do paciente para obtenção de células T que após a inserção gênica do mecanismo CAR, são infundidas novamente no paciente e a partir disso podem se ligar e destruir células cancerígenas. (Figura 14) (CT USP)

Figura 14 - Terapia com células CAR- T



Fonte: Adaptado de (CT USP)

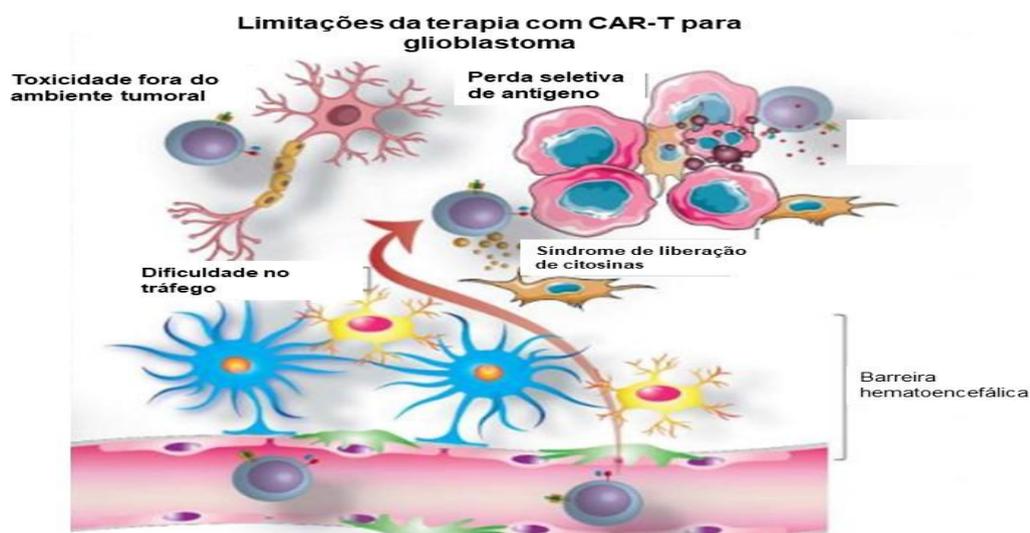
A terapia com células CAR T se mostrou muito promissora no tratamento de cânceres hematológicos, no entanto, o sucesso ainda não é o mesmo em tumores sólidos. O motivo para isso pode ser multifatorial, estando entre eles, o fato de tumores sólidos possuírem barreiras ausentes nas neoplasias hematológicas.(MAGGS et al., 2021)

Bagley et al relataram que uma única dose infundida de células CAR T direcionadas ao EGFRvIII poderiam alcançar regiões de glioblastoma ativo. Como resultado desse estudo, observou-se, através de PCR quantitativo, a sequência de DNA CART-EGFRvIII até 100 vezes mais em amostras cerebrais do que no sangue periférico, sugerindo então que esse tráfego ocorreu com sucesso. (BAGLEY et al., 2018)

Em modelos pré-clínicos, células CAR T específicas para EGFRvIII apresentaram um controle tumoral eficaz. No entanto, a administração de células CAR T direcionadas a essa molécula em pacientes com GBM apresentou resultados limitados. Uma das maiores limitações do uso do EGFRvIII como alvo de antígeno tumoral se dá pela sua expressão heterogênea em glioblastomas. Essa heterogeneidade poderá levar a geração de variantes resistentes à terapia com células CAR T. (MAGGS et al., 2021)

Não obstante, outros desafios no sucesso do tratamento do glioblastoma se dá pela dificuldade da penetração dos medicamentos na barreira hematoencefálica. Uma limitação na atividade antitumoral da imunoterapia baseada em células CAR-T é a seletividade e heterogeneidade da expressão dos antígenos tumorais alvo, pois o alvo não é expresso de forma homogênea em todas as células diferenciadas e as células iniciadoras de tumor (CIT). As CITs são células que estão em um estágio inicial de diferenciação em uma linhagem, incluindo células-tronco tumorais, as quais são resistentes à quimio e radioterapia convencionais. (MAGGS et al., 2021)

Figura 15 - Limitações da terapia CAR-T em glioblastoma



Fonte: Adaptado de (MAGGS et al., 2021)

Em 2014, a Universidade da Pensilvânia realizou um estudo com pacientes com glioblastoma recorrente e positivos para a mutação EGFRvIII, utilizando a tecnologia CAR-T. Os pacientes tiveram células T autólogas coletadas através de aférese e após isso, foram modificadas ex vivo e criopreservadas para infusão. O estudo contou com 9 pacientes tratados, que permitiu a conclusão que a infusão foi segura e não forneceu nenhuma evidência de toxicidade fora do tumor. (UNIVERSIDADE DA PENSILVÂNIA,2018)

Somado a isso, foi observado que todos os pacientes tiveram significativa expansão de células CART-EGFRvIII em até 10 dias após a infusão,que foi avaliado por citometria de fluxo e PCR quantitativo em amostras de sangue periférico. Após isso, cinco pacientes precisaram ser submetidos à ressecção cirúrgica do tumor entre 6 a 120 dias após a infusão, e a avaliação patológica demonstrou infiltração de células CAR T. (UNIVERSIDADE DA PENSILVÂNIA,2018)

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O glioblastoma é o tumor cerebral conhecido de maior agressividade, tendo em vista o prognóstico curto da doença. É caracterizado pela heterogeneidade que o tange e seu caráter altamente infiltrativo. Atualmente, a terapia padrão baseia-se em ressecção cirúrgica seguida da associação de quimio e radioterapia.

No entanto, marcadores moleculares do GBM, ampliam o conhecimento do comportamento da neoplasia e trazem novas perspectivas referentes ao tratamento da doença.

A presença da enzima MGMT não metilada, evidencia a quimiorresistência do tumor ao tratamento com a temozolomida. Não obstante, a atividade de MGMT é regulada por um promotor, que ao ser metilado, silencia o gene e as células não a produzem mais. Dessa forma, há o aumento da sensibilidade do tumor ao quimioterápico.

Entre outras mutações citadas neste trabalho, a expressão do gene EGFR, mais especificamente a mutação EGFRvIII, tem um papel de destaque, visto que a mesma contribui para o aumento da proliferação tumoral.

Tal mutação ainda destaca-se por ser alvo de estudos para o tratamento da neoplasia através de células CAR-T, uma abordagem que tem como premissa a utilização de células T modificadas para atingirem alvos específicos do tumor.

A terapia com células CAR-T apresentou excelentes resultados com neoplasias hematológicas e vem sendo cada vez mais estudada sua aplicabilidade em tumores sólidos. Apesar de muitos desafios, traz nova perspectiva ao tratamento do glioblastoma.

No decorrer dos últimos anos, diversos estudos acerca do entendimento da influência dos marcadores moleculares do glioblastoma e seu impacto no tratamento vêm sendo realizados. Embora essa revisão tenha sido sucinta, evidencia-se a necessidade de mais estudos focados na terapia do glioblastoma a partir de aspectos moleculares

REFERÊNCIAS

ADAIR, Jennifer E.; BEARD, Brian C.; TROBRIDGE, Grant D.; et al. Extended Survival of Glioblastoma Patients After Chemoprotective HSC Gene Therapy. **Science Translational Medicine**, v. 4, n. 133, 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3650895/>>. Acesso em: 5 mar. 2023.

ALDAPE, Kenneth; ZADEH, Gelareh; MANSOURI, Sheila; et al. Glioblastoma: pathology, molecular mechanisms and markers. **Acta Neuropathologica**, v. 129, n. 6, p. 829–848, 2015. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s00401-015-1432-1>>. Acesso em: 15 dez. 2022.

BAGLEY, Stephen J; DESAI, Arati S; LINETTE, Gerald P; et al. CAR T-cell therapy for glioblastoma: recent clinical advances and future challenges. **Neuro-Oncology**, v. 20, n. 11, p. 1429–1438, 2018. Disponível em: <<https://academic.oup.com/neuro-oncology/article/20/11/1429/4917531?login=false>>. Acesso em: 9 abr. 2023.

BARKER, Fred G; SIMMONS, Martha L; CHANG, Susan M; et al. EGFR overexpression and radiation response in glioblastoma multiforme. **International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics**, v. 51, n. 2, p. 410–418, 2001. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0360301601016091>>. Acesso em: 16 mar. 2023.

BRIAN M. ALEXANDER E TIMOTHY F. CLOUGHESY. Adult Glioblastoma. **Journal of Clinical Oncology** , 2017. Disponível em: <<https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2017.73.0119>>.

BROWN, Gabrielle L. A Review of Glioblastoma Multiforme. **Uspharmacist**. Disponível em:

<<https://www.uspharmacist.com/article/a-review-of-glioblastoma-multiforme>>. Acesso em: 28 fev. 2023.

CAIRNS, Rob A. ; MAK, Tak W. Oncogenic Isocitrate Dehydrogenase Mutations: Mechanisms, Models, and Clinical Opportunities. **Cancer Discovery**, v. 3, n. 7, p. 730–741, 2013. Disponível em: <<https://aacrjournals.org/cancerdiscovery/article/3/7/730/4247/Oncogenic-Isocitrate-Dehydrogenase-Mutations>>. Acesso em: 19 dez. 2022.

CARLSSON, Steven K; BROTHERS, Shaun P ; WAHLESTEDT, Claes. Emerging treatment strategies for glioblastoma multiforme. **EMBO Molecular Medicine**, v. 6, n. 11, p. 1359–1370, 2014. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25312641/>>. Acesso em: 4 mar. 2023.

CHEN, Xiaoyue; ZHANG, Minjie; GAN, Haiyun; et al. A novel enhancer regulates MGMT expression and promotes temozolomide resistance in glioblastoma. **Nature Communications**, v. 9, n. 1, 2018. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41467-018-05373-4>>. Acesso em: 30 abr. 2023.

CORREIA, Jorge; ALEXANDRE, João C; DIAS, Catarina; et al. Glioblastoma multiforme – A propósito de um caso clínico. **Medicina Interna**, v. 16, n. 1, p. 27–32, 2023. Disponível em: <<https://revista.spmi.pt/index.php/rpmi/article/view/1381>>. Acesso em: 23 mar. 2023.

DAVIS, Mary. Glioblastoma: Overview of Disease and Treatment. **Clinical Journal of Oncology Nursing**, v. 20, n. 5, p. S2–S8, 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5123811/>>. Acesso em: 6 fev. 2023.

ESKILSSON, Eskil; RØSLAND, Gro V; SOLECKI, Gergely; et al. EGFR heterogeneity and implications for therapeutic intervention in glioblastoma. **Neuro-Oncology**, v. 20, n. 6, p. 743–752, 2017. Disponível em:

<<https://academic.oup.com/neuro-oncology/article/20/6/743/4430246?login=false>>. Acesso em: 23 mar. 2023.

ESTELLER, Manel; GARCIA-FONCILLAS, Jesus; ANDION, Esther; et al. Inactivation of the DNA-Repair Gene MGMT and the Clinical Response of Gliomas to Alkylating Agents. **New England Journal of Medicine**, v. 343, n. 19, p. 1350–1354, 2000. Disponível em: <<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejm200011093431901>>. Acesso em: 14 dez. 2022.

GIRÃO FARIA, Mário Henrique; VIDAL DO PATROCÍNIO, Régia Maria do Socorro ; BAREM RABENHORST, Silvia Helena. Astrocitomas: Uma revisão abrangente. **Arquivos Brasileiros de Neurocirurgia: Brazilian Neurosurgery**, v. 25, n. 01, p. 23–33, 2006. Disponível em: <<https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0038-1625479>>. Acesso em: 4 abr. 2023.

GLADSON, Candace L.; PRAYSON, Richard A. ; LIU, Wei Michael. The Pathobiology of Glioma Tumors. **Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease**, v. 5, n. 1, p. 33–50, 2010. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2887670/>>. Acesso em: 23 mar. 2023.

GOMES, Flávia Carvalho Alcantara; TORTELLI, Vanessa Pereira ; DINIZ, Luan. Glia: dos velhos conceitos às novas funções de hoje e as que ainda virão. **Estudos Avançados**, v. 27, n. 77, p. 61–84, 2013. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/ea/a/DZKjD5QGZfP3bVJ6HjGggL/?lang=pt&format=html>>. Acesso em: 19 dez. 2022.

GONÇALVES, Giulliana Augusta Rangel ; PAIVA, Raquel de Melo Alves. Gene therapy: advances, challenges and perspectives. **Einstein (São Paulo)**, v. 15, n. 3, p. 369–375, 2017. Disponível em:

<<https://www.scielo.br/j/eins/a/cPw3g6fGY8srqk5hs83dDKR/?lang=pt#>>.

Acesso em: 10 abr. 2023.

GUNEL, Jenifer Moliterno; PIEPMEIER, Joseph M; BAEHRING, Joachim M. Malignant Brain Tumors: State of the Art Treatment. 1. ed. [S. l.]: Springer, 2016. 297

HANIF, Farina; MUZAFFAR, Kanza; PERVEEN, Kahkashan; et al.

Glioblastoma Multiforme: A Review of its Epidemiology and Pathogenesis through Clinical Presentation and Treatment. **Asian Pacific journal of cancer prevention** : APJCP, v. 18, n. 1, p. 3–9, 2017. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5563115/>>. Acesso em: 15 dez. 2022.

HE, Fei ; SUN, Yi E. Glial cells more than support cells? **The International Journal of Biochemistry & Cell Biology**, v. 39, n. 4, p. 661–665, 2007.

Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17141551/>>. Acesso em: 5 mar. 2023.

HEGI, Monika E.; LIU, Lili; HERMAN, James G.; et al. Correlation of O6-Methylguanine Methyltransferase (MGMT) Promoter Methylation With Clinical Outcomes in Glioblastoma and Clinical Strategies to Modulate MGMT Activity. **Journal of Clinical Oncology**, v. 26, n. 25, p. 4189–4199, 2008.

HEIMBERGER, Amy B; SUKI, Dima; YANG, David; et al. The natural history of EGFR and EGFRvIII in glioblastoma patients. **Journal of Translational Medicine**, v. 3, n. 1, 2005. Disponível em:

<<https://translational-medicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/1479-5876-3-38>>. Acesso em: 23 mar. 2023.

HUANG, Juan; YU, Jialong; TU, Lin; et al. Isocitrate Dehydrogenase Mutations in Glioma: From Basic Discovery to Therapeutics Development. **Frontiers in Oncology**, v. 9, 2019. Disponível em:

<<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2019.00506/full>>. Acesso em: 10 jan. 2023.

IACOB, Gabriel ; DINCA, Eduard B. Current data and strategy in glioblastoma multiforme. **Journal of medicine and life**, v. 2, n. 4, p. 386–93, 2009. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3019011/>>. Acesso em: 7 fev. 2023.

INSTITUTO ONCOGUIA. Sinais e Sintomas dos Tumores Cerebrais/SNC - **Instituto Oncoguia. Instituto Oncoguia**. Disponível em: <<http://www.oncoguia.org.br/conteudo/sinais-e-sintomas-dos-tumores-cerebrais-snc/892/294/>>. Acesso em: 15 dez. 2022.

JAIN, Kewal K. A Critical Overview of Targeted Therapies for Glioblastoma. **Frontiers in Oncology**, v. 8, 2018. Disponível em: <<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2018.00419/full>>. Acesso em: 22 fev. 2023.

JAIRO BATISTA NETTO; THAMYRES FIGUEREDO SILVA ; VINICIUS, Gabriel. Glioblastoma: patogênese e tratamento. Revisão da literatura. **ResearchGate**. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/349905327_Glioblastoma_patogenese_e_tratamento_Revisao_da_literatura>. Acesso em: 4 abr. 2023.

KESARI, Santosh. Understanding Glioblastoma Tumor Biology: The Potential to Improve Current Diagnosis and Treatments. **Seminars in Oncology**, v. 38, p. S2–S10, 2011. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0093775411002375>>. Acesso em: 15 dez. 2022.

KIMELBERG, Harold K. ; NORENBURG, Michael D. Astrocytes . **Scientific American**. Disponível em: <<https://www.jstor.org/stable/24987213>>. Acesso em: 11 maio 2023.

LEE, Adrian; ARASARATNAM, Malmaruha; CHAN, David Lok Hang; et al. Anti-epidermal growth factor receptor therapy for glioblastoma in adults. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2020, n. 8, 2020. Disponível em:

<<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD013238.pub2/full?highlightAbstract=molecular%7Cglioblastoma%7Cglioblastom>>. Acesso em: 4 maio 2023.

LEE, Sang Y. Temozolomide resistance in glioblastoma multiforme. **Genes & Diseases**, v. 3, n. 3, p. 198–210, 2016. Disponível em:

<<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352304216300162>>. Acesso em: 28 fev. 2023

LINDEN, Rafael. Terapia gênica: o que é, o que não é e o que será. **Estudos Avançados**, v. 24, n. 70, p. 31–69, 2010. Disponível em:

<<https://www.scielo.br/j/ea/a/nmhVC8mrYSr9v68gRYRsPBS/?lang=pt#>>. Acesso em: 10 abr. 2023.

LOPES ABATH NETO, Osorio ; ALDAPE, Kenneth. Morphologic and Molecular Aspects of Glioblastomas. **Neurosurgery Clinics of North America**, v. 32, n. 2, p. 149–158, 2021. Disponível em:

<[https://www.neurosurgery.theclinics.com/article/S1042-3680\(21\)00001-2/fulltext](https://www.neurosurgery.theclinics.com/article/S1042-3680(21)00001-2/fulltext)>. Acesso em: 1 mar. 2023.

MAGGS, Luke; CATTANEO, Giulia; ALI EMRE DAL; et al. CAR T Cell-Based Immunotherapy for the Treatment of Glioblastoma. **Frontiers in Neuroscience**, v. 15, 2021. Disponível em:

<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34113233/>>. Acesso em: 2 maio 2023.

MRUGALA MM. Advances and challenges in the treatment of glioblastoma: a clinician's perspective. **Discovery medicine**, v. 15, n. 83, 2013. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23636139/>>. Acesso em: 5 mar. 2023.

NAGPAL, Seema; THOMAS ; RECHT. Advances in the management of glioblastoma: the role of temozolomide and MGMT testing. **Clinical Pharmacology: Advances and Applications**, p. 1, 2012. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23293540/>>. Acesso em: 23 fev. 2023.

Neupatimagem-UNICAMP. Unicamp.br. Disponível em: <<https://anatpat.unicamp.br/nptglioblastoma6b.html>>. Acesso em: 15 dez. 2022.

OLAR, Adriana ; ALDAPE, Kenneth D. Using the molecular classification of glioblastoma to inform personalized treatment. **The Journal of Pathology**, v. 232, n. 2, p. 165–177, 2013. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/path.4282>>. Acesso em: 24 jan. 2023.

PREUSSER, Matthias; DE RIBAUPIERRE, Sandrine; WÖHRER, Adelheid; et al. Current concepts and management of glioblastoma. **Annals of Neurology**, v. 70, n. 1, p. 9–21, 2011. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ana.22425>>. Acesso em: 4 mar. 2023.

PURVES, Dale; AUGUSTINE, George J; FITZPATRICK, David; et al. Neuroglial Cells. **Nih.gov**. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK10869/>>. Acesso em: 9 jan. 2023.

REIFENBERGER, Guido; WIRSCHING, Hans-Georg; KNOBBE-THOMSEN, Christiane B.; et al. Advances in the molecular genetics of gliomas — implications for classification and therapy. **Nature Reviews Clinical Oncology**, v. 14, n. 7, p. 434–452, 2016. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/nrclinonc.2016.204>>. Acesso em: 4 abr. 2023.

SCHWARTZBAUM, Judith A; FISHER, James L; ALDAPE, Kenneth D; et al. Epidemiology and molecular pathology of glioma. **Nature Clinical Practice**

Neurology, v. 2, n. 9, p. 494–503, 2006. Disponível em:
<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16932614/>>. Acesso em: 21 mar. 2023.

SHUKLA, Gaurav; ALEXANDER, Gregory S.; BAKAS, Spyridon; et al.
Advanced magnetic resonance imaging in glioblastoma: a review. **Chinese
Clinical Oncology**, v. 6, n. 4, p. 40–40, 2017.

SILANTYEV, A. et al. Current and Future Trends on Diagnosis and Prognosis
of Glioblastoma: From Molecular Biology to Proteomics. **Cells**, v. 8, n. 8, p.
863, 9 ago. 2019.

SOOMRO. Molecular biology of glioblastoma: Classification and mutational
locations. JPMA. **The Journal of the Pakistan Medical Association**, v. 67, n.
9, 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28924284/>>.
Acesso em: 2 mar. 2023.

STERNER, Robert C. ; STERNER, Rosalie M. CAR-T cell therapy: current
limitations and potential strategies. **Blood Cancer Journal**, v. 11, n. 4, 2021.
Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8024391/>>.
Acesso em: 9 abr. 2023.

TAMIMI, AHMAD FALEH ; JUWEID, MALIK. Epidemiology and Outcome of
Glioblastoma. **Glioblastoma**, p. 143–153, 2017. Disponível em:
<[https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29251870/#:~:text=Excerpt,it%20is%20unco
mmon%20in%20children.>](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29251870/#:~:text=Excerpt,it%20is%20unco,mmon%20in%20children.>). Acesso em: 4 abr. 2023.

THON, Niklas; KRETH, Simone ; KRETH, Friedrich Wilhelm. Personalized
treatment strategies in glioblastoma: MGMT promoter methylation status.
OncoTargets and Therapy, p. 1363, 2013. Disponível em:
<[https://www.tandfonline.com/doi/epdf/10.2147/OTT.S50208?needAccess=tru
e&role=button](https://www.tandfonline.com/doi/epdf/10.2147/OTT.S50208?needAccess=true&role=button)>. Acesso em: 11 maio 2023.

UNIVERSIDADE DA PENSILVÂNIA. Estudo piloto de células T redirecionadas
para EGFRvIII com um receptor de antígeno quimérico em pacientes com

glioblastoma EGFRvIII+. **National Library of Medicine**, [S. l.], p. 1-1, 4 abr. 2018. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02209376>. Acesso em: 8 maio 2023.

WAITKUS, Matthew S.; DIPLAS, Bill H. ; YAN, Hai. Isocitrate dehydrogenase mutations in gliomas. **Neuro-Oncology**, v. 18, n. 1, p. 16–26, 2015. Disponível em:

<<https://academic.oup.com/neuro-oncology/article/18/1/16/2509155#42798598>>. Acesso em: 19 dez. 2022.

WEN, Patrick Y; WELLER, Michael; LEE, Eudocia Quant; et al. Glioblastoma in adults: a Society for Neuro-Oncology (SNO) and European Society of Neuro-Oncology (EANO) consensus review on current management and future directions. **Neuro-Oncology**, v. 22, n. 8, p. 1073–1113, 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7594557/>>. Acesso em: 19 mar. 2023.

WICK, Wolfgang; WELLER, Michael; VAN DEN BENT, Martin; et al. MGMT testing—the challenges for biomarker-based glioma treatment. **Nature Reviews Neurology**, v. 10, n. 7, p. 372–385, 2014. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/nrneurol.2014.100>>. Acesso em: 4 jan. 2023.