



A genética do glioblastoma e as novas abordagens de tratamento: revisão de literatura

Genetic glioblastoma and new treatment approaches: literature review

Marília Santos Moraes^{1*}, Breno Carvalho Santos¹, Marília Cristina Silva Morais¹,

¹ Centro Universitário Uninovafapi

ABSTRACT

Glioblastomas are among the neural cancers with the highest incidences worldwide. Their genotypic and phenotypic characteristics allow different actions that make most of the treatments be ineffective. This literature review aims at understanding the glioblastoma genetics and new therapeutic approaches with positive results. The used databases were the following electronic journals: LILACS, SciELO, NCBI and CAPES, considering the publications between 2010 and 2016. This literature shows that the different actions of migration and cancer recurrence interfere in conventional treatments. The studies report a new therapeutic approach using oncotoc adenovirus to quantify tumor coverage area and suppress the human glioblastoma growth by increasing the percentage of an effective treatment that may leads to this disease's healing.

KEYWORDS

Glioblastoma, Stem cells, Brain tumor, Treatment

RESUMO

Os glioblastomas estão entre os cânceres neurais de maior incidência em todo o mundo. Suas características genótípicas e fenotípicas permitem ações diferenciadas que fazem com que grande parte dos tratamentos sejam ineficazes. Esta revisão de literatura tem como objetivo a compreensão da genética do glioblastoma e das novas abordagens terapêuticas com resultados positivos. Foram utilizados como bancos de dados, os seguintes periódicos eletrônicos: LILACS, SCIELO, NCBI e CAPES, sendo consideradas as publicações de 2010 até 2016. A presente literatura demonstra que as ações diferenciadas de migração e reincidência do câncer dificultam os tratamentos convencionais. Os estudos feitos reportam uma nova abordagem terapêutica, utilizando-se adenovírus oncóticos para a quantificação da área de cobertura tumoral e a supressão do crescimento do glioblastoma humano, aumentando a porcentagem de sobrevida e de um tratamento eficaz que possa levará cura dessa doença.

PALAVRAS-CHAVE

Glioblastoma, Células-tronco, Tumor cerebral, Tratamento

INTRODUÇÃO

O Glioblastoma (GBM) é o tumor maligno cerebral primário mais comum em adultos, sendo responsável por 45,6% de todos os tumores malignos primários do cérebro (THEELER; GILBERT, 2015). Segundo Lathia e outros (2015), ao contrário de outros tipos de células de tumores sólidos, o glioblastoma invade amplamente o cérebro circundante, mas raramente sofre metástase para outros órgãos. De acordo com Jackson, Hassiotou, Nowak (2015), os glioblastomas constituem aproximadamente 70% de

todos os gliomas e são atualmente incuráveis, conferindo um prognóstico pobre.

Conforme Theeler, Gilbert (2015), a taxa de incidência do tumor é de 3,19 por 100.000 e ocorre em uma idade mediana de 64,0 anos, embora o CMB possa ocorrer em todas as idades. Os glioblastomas ou gliomas de células estaminais (GSCS) foram inicialmente conhecidos em 2003 (JACKSON; HASSIOTOU; NOWAK, 2015). A maioria dos glioblastomas ocorre nos hemisférios cerebrais, embora possam ocorrer raramente no tronco cerebral, cerebelo e medula espinal. A sobrevida média

AUTOR CORRESPONDENTE

Marília Santos de Moraes <mhary990@gmail.com>

Av. Nossa Senhora de Fátima, 2663 - Centro

CEP: 64290.000

Altos - PI

global de pacientes com glioblastoma é entre 8 e 14 meses (THEELER; GILBERT, 2015).

O glioblastoma representa um dos tipos de câncer mais amplamente caracterizados genomicamente, levando ao reconhecimento de grupos de tumores definidos pelos perfis de transcrição (proneural, neural, clássica e mesenquimais), genética e epigenética (LATHIA et al., 2015). Na última década, grande progresso foi feito sobre a caracterização molecular dos gliomas adultos, levando à identificação de marcadores de diagnóstico e prognóstico fortes, incluindo o estado de metilação de metiltransferase guanina metil (MGMT (10)) e mutações em isocitrato desidrogenase-1 (IDH1 (11)) (JACKSON; HASSIOTOU; NOWAK, 2015).

Em concordância com o Lathia e outros (2015), a terapia convencional continua focada em alcançar a ressecção cirúrgica máxima seguida de radioterapia concomitante com temozolamida (TMZ, um agente alquilante quimioterápico absorvido por via oral) e subsequente adjuvante terapia adicional com TMZ. Novas abordagens de tratamento vêm sendo pesquisadas, de acordo com Morshed e outros (2015), os pesquisadores estabeleceram a linhagem GBM43 de glioma humana no cérebro de camundongos, que em seguida receberam a administração de células estaminais neurais carregadas de adenovírus oncótico (NSC-CRAD-S-k7) delimitando a região do glioma intracraniano, superando todas as dificuldades de biodistribuição das terapias oncóticas.

A barreira hemato-encefálica representa um grande desafio para o desenvolvimento de uma terapia eficaz para o glioblastoma. O estudo abordado por Hicks e outros (2015), avalia a eficácia de AAVrh.10BevMab, um vetor com adenovírus associado programado para entregar bevacizumabe e suprimir o crescimento do glioblastoma humano no sistema nervoso central de ratos imunodeficientes.

DESENVOLVIMENTO

Para a realização deste trabalho, utilizou-se como bancos de dados, os seguintes periódicos eletrônicos: LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe), SCIELO (Scientific Electronic Library Online), NCBI (National Center for Biotechnology Information) e CAPES (Comissão de Aperfeiçoamento de Pessoal do Nível Superior). Dessa forma, para a construção deste artigo, aplicou-se o seguinte questionamento: quais as novas abordagens de tratamento para glioblastomas? Dessa maneira, foram coletados 15 artigos relacionados à temática abordada nesta revisão de literatura. Além disso, os descritores utilizados foram: “glioblastoma”, “células-tronco”, “tumor cerebral”, “tratamento”.

Quanto aos critérios de inclusão, introduziram-se artigos escritos nas línguas inglesa e portuguesa; publicados e indexados entre os anos de 2010 e 2016 nos bancos de dados escolhidos e que retratassem na íntegra as características dos glioblastomas e as recentes combinações de tratamentos. No que diz respeito aos critérios de exclusão, dispensaram-se os artigos que se distanciavam da temática central desta revisão; e aqueles presentes em mais de um banco de dados foram contabilizados uma única vez.

Atualmente, é aceito que existem diversos fenótipos, e subpopulações de glioblastomas agrupados por expressão de diferentes marcadores, fato que permite distintas formas de atuação desses genes, ou seja, uma heterogeneidade. Existem quatro subtipos de maior relevância, levando em consideração os perfis de transcrição, são eles: clássico, proneural, neural e os mesenquimais, além de outras variações genéticas (mutações de isocitratodesidrogenase I [IDH1]) e epigenéticas, como o fenótipo CIMP (fenótipo de metilação da ilha CpG), sendo estes os fatores intrínsecos que regulam as células-tronco dos gliomas (JACKSON; HASSIOTOU; NOWAK, 2015; LATHIA et al., 2015).

Podemos ainda citar que existem fatores extrínsecos que também as regulam, como os nichos, sistema imunológico do hospedeiro e microambiente celular (HAMBARDZUMYAN; BERGES, 2015). Jackson, Hassiotou e Nowak (2015), Lathia e outros (2015), mencionam a relação do subtipo clássico de GBM a ampliações ou mutações no gene que codifica o receptor do fator de crescimento epidérmico, o subtipo proneural a mutações no supressor de tumor TP53 e o subtipo mesenquimal a mutações no gene da NF1.

Em relação aos nichos tumorais, Hambardzumyan, Bergers (2015), abordam 3 tipos principais: o nicho perivascular, onde as células-tronco tumorais agregam-se a vasculatura angiogênica anormal; o nicho vascular invasivo, cujas células tumorais preferem vasos sanguíneos normais; e o nicho hipóxico, no qual a vasculatura possui áreas de necrose e são cercadas por uma fileira de células paliçadas de tumor hipóxico.

Entre as alterações mais frequentes, temos a hipermetilação do gene MGMT (O6-metilguanina-DNA-metiltransferase), mutações de ganho-de-função ou amplificação dos genes EGFR, promotor TERT e PI3KR1 e mutações ou deleções dos supressores de tumor PTEN, TP53, CDKN2A, NF1, ATRX, e RB1, sendo o EGFR, o exemplo de sobre-expressão mais comum (LATHIA et al., 2015; THEELER; GILBERT, 2015; MARIE; SHINJO, 2011).

A hipermetilação de MGMT silencia a expressão do mesmo e afeta a ação da temozolamida, que alquila posição O6 de guanina, resultando na ativação do sistema de

reparação de emparelhamentos incorretos e consequente apoptose (UNO, 2011). Outro achado é a atividade neomórfica do IDH1 e sobre-expressão de um metabolito celular anormal, 2-hidroxi-glutarato (2-HG), por conta de mutação no IDH1 (THEELER; GILBERT, 2015).

Os GBMs primários tem entre 30% e 40% de chance de expressar de forma positiva, o promotor da enzima MGMT (JANSEN, 2010; HOLDHOFF, 2013). A amplificação do gene de EGFR é um achado característico nos GBMs primários (60%) e está associado com a ativação da via PI3K / AKT (fosfoinositida 3-quinase / timidinacina A). A identificação da mutação variante III de EGFR e EGFR é considerada indicativo de um alto grau de malignidade do tumor (HUTTNER, 2012).

Segundo Jackson, Hassiotou, Nowak (2015), as exclusões são constantemente relatadas, e a mais comum encontrada nos GBMs primários e secundários é a perda de heterozigossidade no braço longo do cromossomo 10 associada à sobrevida curta. Outros casos, são a perda do cromossomo 9p, 1p e 19q, que é observada em GBMs secundários e pode ser um marcador de sobrevivência a longo prazo (HOLDHOFF, 2013).

Lathia e outros (2015), observaram a incidência de marcadores prognósticos em glioblastomas multiformes como CD133, CD 44, L1CAM e CD 15. Dentre estes, conforme Pointer e outros, (2015), o biomarcador de superfície CD133 está presente em diversos subconjuntos de células tumorais (comum em gliomas do tipo II e IV). Essa glicoproteína da superfície celular estaminal neural foi vista a partir de amostras cirúrgicas humanas por triagem para células que a expressam (KIM et al., 2015).

De acordo com Jackson et al. (2015), CD44 é uma glicoproteína expressa geralmente em doenças malignas, e possui alta significância em GSCS mesenquimais. Isto sugere que a CD44 pode se apresentar como um marcador SGC, que inclusive vem aparecendo co-expresso com CD133 em esferas GBM.

Segundo Lathia e outros (2015), L1CAM é outro marcador de superfície celular relacionado com a expressão de GSCS e CD133 e se comporta como uma molécula de adesão celular neuronal de regulação do crescimento celular neural, sobrevivência e migração durante o desenvolvimento do sistema nervoso central.

As células-tronco progenitoras expressam também os antígenos embrionários estágio-específicos 1 (SSEA-1 / CD15), marcador este utilizado com êxito para enriquecer a GSCS (POINTER et al, 2015). Conforme Kim e outros (2015), embora estes marcadores possam aumentar a GSCS, porém são apenas expressos num subconjunto de tumores cerebrais, devido à variabilidade inter-paciente.

Grande parte das células-tronco do câncer exibem marcadores que não são uniformes, então é provável que nenhum marcador seja exatamente informativo para as

mesmas, porque a maioria dos tipos de tecidos contém múltiplas populações de células estaminais, que expressam diferentes marcadores, e devido à adaptabilidade inerente das células cancerosas (LATHIA et al, 2015). Assim, a descoberta de novas e específicas proteínas de membrana para GSCS abrirão novos caminhos para o isolamento à base de anticorpos, diagnóstico, fármacos e monitoração para GBM (KIM et al, 2015).

Em conformidade com Hambardzumyan, Bergers (2015), o glioblastoma multiforme continua letal, a despeito de tratamentos usuais como intervenção cirúrgica através da ressecção eficaz, radioterapia ou, até mesmo, quimioterapia. O tratamento atual ainda consiste no uso da temozolamida, quimioterápico mais utilizado no tratamento de glioblastomas e existente por via oral, associado à uma excisão cirúrgica (usualmente anterior) e radioterapia (PONTES et al, 2012; ORTIZ et al, 2012; LATHIA et al., 2015).

Entretanto, todas essas intervenções apenas prolongam a vida do paciente e amenizam, temporariamente, os efeitos da doença, com evidências mostrando sobrevivência de pacientes que passaram pela cirurgia, de apenas cerca de 15 meses (LATHIA et al., 2015; THEELER; GILBERT, 2015; HAMBARDZUMYAN; BERGERS, 2015; PONTES et al., 2012). Evidências demonstram que a resistência dele ao tratamento se deve a sua capacidade de migração e, assim, atingir tecido neural normal, com a possibilidade de migrar grandes distâncias da inicial e principal massa tumoral, essa característica permite ao câncer burlar os tratamentos existentes (JACKSON; HASSIOTOU; NOWAK, 2015; LATHIA et al., 2015; HAMBARDZUMYAN; BERGERS, 2015).

Além disso, segundo Jackson, Hassiotou, Nowak (2015), as células-tronco têm grande capacidade de auto renovação, fato que está atrelado à reincidência do glioblastoma. Essa habilidade torna possível o crescimento do tumor recorrente próximo às fronteiras da cavidade de ressecção, tornando ineficazes muitas formas de tratamento por vetores de genes. Outra dificuldade no tratamento do glioblastoma é a sua heterogeneidade: existem diversos subtipos desse câncer, levando em consideração epigenética, genética e perfis de transcrição do mesmo, fato que faz com que ele exija um tratamento mais específico com base no subtipo apresentado pelo paciente (JACKSON; HASSIOTOU; NOWAK, 2015; LATHIA et al, 2015; HAMBARDZUMYAN; BERGER, 2015).

Os estudos feitos por Morshed e outros (2015), estabeleceram a linhagem GBM43 de glioma humano no cérebro de camundongos, que em seguida receberam a administração de células neurais carregadas de adenovírus oncolítico (NSC-CRAAd-S-Pk7). Outro estudo importante foi feito por Hicks et al. (2015), avaliando a eficácia de

AAVrh.10BevMab, um vetor com adenovírus associado programado para entregar bevacizumabe e suprimir o crescimento do glioblastoma humano no sistema nervoso de ratos imunodeprimidos.

Os resultados dos estudos feitos por Morshed e outros (2015), demonstram que as células estaminais neurais carregadas com vírus oncótico podem conseguir uma cobertura significativa do glioma intracraniano, após uma única administração. Já a análise feita por Hicks e outros (2015), mostrou que a administração de AAVrh.10BevMab, uma semana após o xenoinxerto da linhagem celular de glioblastoma U87MG reduziu o tumor e aumentou a sobrevida de 42% para 64%.

CONCLUSÃO

O glioblastoma multiforme é e ainda será objeto de estudo pela complexidade de sua ocorrência e consequente dificuldade em tratá-lo. As propriedades oncogênicas destacadas ao longo desta revisão de literatura mostram que os tratamentos atuais apenas prolongam a vida do paciente, pois tumores recorrentes surgem ao longo dos anos. Fato este, que chama a atenção de diversos pesquisadores da área da saúde e faz com que inúmeros estudos se tornem possíveis, em que se relaciona diagnóstico e novos tratamentos.

Dentre os recentes estudos abordados, a terapia viral oncolítica atinge resultados favoráveis no que concerne a um prolongamento e qualidade de vida, em detrimento dos tratamentos convencionais. Através dessa nova abordagem, a observação, a delimitação e a supressão do tumor são facilitadas, evidenciando um aumento da sobrevida do paciente. Mesmo assim, a avidez por novas terapias é procurada e vista como única forma a se chegar em uma cura para essa doença.

REFERÊNCIAS

HAMBARDZUMYAN, D.; BERGERS, G. Glioblastoma: deferring tumor niches. **Trends in Cancer**, v.1, n. 4, p. 253-265, 2015.

HICKS, M.J. et al. Genetic Modification of Neurons to Express Bevacizumab for local anti-angiogenesis treatment of glioblastoma. **Cancer Gene Ther.** v. 22 n. 1, p. 1-8, 2015.

HOLDHOFF, M.; YOVINO, S.G.; BOADU, O.; GROSSMAN, S. A. Blood-based biomarkers for malignant gliomas. **J Neurooncol**, v. 113, p. 345-352, 2013.

HUTTNER, A. Overview of primary brain tumors pathologic classification, epidemiology, molecular biology, and prognostic markers. **Hematol. Oncol. Clin. N. Am.** v.26, p.715-732, 2012.

JACKSON, M.; HASSIOTOU, F.; NOWAK, A. Glioblastoma stem-like cells: at the root of tumor recurrence and a therapeutic target. **Carcinogenesis**, v. 36, n. 2, p. 177-185, 2015.

JANSEN M.; YIP S.; LOUIS D.N. Molecular pathology in adult gliomas: diagnostic, prognostic, and predictive markers. **Lancet Neurol.** v. 9, p. 717-726, 2010.

KIM, S.; HARFORD, J. B.; PIROLLO, K. F.; CHANG, E. H. Effective treatment of glioblastoma requires crossing the blood-brain barrier and targeting tumors including cancer stem cells: The promise of nanomedicine. **Biochemical and Biophysical Research Communications.** v. 468, p. 485-489, 2015.

LATHIA, J.D.; MACK, S.C.; MULKEAMS-HUBERT, E.E. Cancer stem cells in glioblastoma. **Genes & Development**, v. 29, p. 1203-1217, 2015.

MARIE, S.K.N.; SHINJO, S.M.O. Metabolism and brain cancer. **Clinics**, São Paulo, v. 66, supl.1, p. 33-43, 2011.

MORSLED, R. A. et al. Analysis of glioblastoma tumor coverage by oncolyticvirus-loaded neural stem cells using MRI-based tracking and histological reconstruction. **Cancer Gene Therapy.** v. 22, n. 1), p. 55-61, 2015.

ORTIZ, L. D. Temozolomide in aggressive pituitary adenomas and carcinomas. **Clinics**, São Paulo, v. 67, supl.1, p. 119-123, 2012.

POINTER, K. B.; CLARK, P. A.; ZORNIK, M.; ALRFAEI, B. M.; KUO J. S. Glioblastoma cancer stem cells: Biomarker and therapeutic advances. **Neurochemistry International**, v. 71, p. 1-7, 2015.

PONTES, L. B. Glioblastoma: enfoque no tratamento de pacientes idosos. **Einstein** (São Paulo), v. 10, n. 4, p. 512-518, Dec. 2012.

THEELER, B. J; GILBERT, M. R. Advances in the treatment of newly diagnosed glioblastoma. **BMC Medicine**, v.13, p.293, 2015.

UNO, M. Correlation of MGMT promoter methylation status with gene and protein expression levels in glioblastoma. **Clinics**, São Paulo, v. 66, n. 10, p. 1747-1755, 2011.