

Obstáculos ao tratamento do glioblastoma duas décadas após a temozolomida

<https://espacoalexandria.ufrj.br/category/artigos>

Publicado em 12 de dezembro de 2022.

Este artigo se trata de uma revisão em que foi abordada as principais características biológicas do glioblastoma e os alvos terapêuticos de ponta que estão atualmente em estudo para novos ensaios clínicos promissores.

Obstacles to Glioblastoma Treatment Two Decades after Temozolomide. João Victor Roza Cruz; Carolina Batista; Bernardo de Holanda Afonso; Magna Suzana Alexandre-Moreira; Luiz Gustavo Dubois; Bruno Pontes; Vivaldo Moura Neto e Fabio de Almeida Mendes. *Cancers (Basel)*, 2022, 30;14(13):3203.

Resenha:

Já foram observados mais de 120 tipos de tumores do sistema nervoso central, todavia não são todos que representam um diagnóstico de malignidade, sendo somente 32% deles malignos. Entre os tumores cerebrais, há aqueles que surgem a partir de células gliais, chamados de gliomas. O glioblastoma (GBM), um subtipo de glioma de alto grau, possui diferenciação astrocítica e se destaca como o tumor cerebral primário mais comum e agressivo em adultos, representando mais de 50% de todos os gliomas. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), não existe um protocolo de prevenção para GBMs, e a grande parte dos pacientes só sabem do tumor com o aparecimento dos primeiros sintomas, como déficits cognitivos, déficits neurológicos e dores de cabeça. Os sintomas geralmente aparecem quando o tumor já está devidamente instalado e a proliferação celular escapou das etapas de controle. Ainda que haja tratamento, somente 5% dos pacientes sobrevivem por mais de 5 anos.

A nova classificação da OMS considera as características histológicas e moleculares e divide os gliomas adultos difusos em três subtipos: GBM IDH-selvagem; astrocitoma IDH-mutante e oligodendroglioma IDH-mutante com codelação 1p19q. Assim, deve-se ter a presença do gene isocitrato desidrogenase (IDH) do tipo selvagem e ao menos uma das seguintes características: proliferação microvascular, necrose, mutação do promotor TERT, amplificação do gene EGFR ou alteração combinada do número de cópias dos cromossomos 7 e 10. Sendo assim, o estado genético do IDH é atualmente um dos aspectos mais importantes que devem ser considerados a fim de avaliar o prognóstico e tratamento de diferentes subclasses de gliomas; além do promotor TERT, que é um gene que codifica a unidade subcatalítica da telomerase, uma enzima envolvida na “reconstrução” das subunidades teloméricas. Porém, as anormalidades cromossômicas mais apresentadas em GBMs são o ganho do cromossomo 7p (trissomia) e a perda do cromossomo 10q.

O elevado número de subtipos de tumores cerebrais e a multiplicidade de mutações nem sempre apresentam uma variedade de tratamentos, que são multimodais, constituindo de ressecção cirúrgica máxima, radioterapia e quimioterapia. Para GBMs, esse mesmo tratamento é mantido na maior parte dos pacientes, utilizando-se o quimioterápico temozolomida (TMZ). O TMZ consiste em um agente alquilante, aplicado na clínica desde 2005 como tratamento padrão-ouro para a maioria dos tumores cerebrais, englobando, pois, GBMs. Uma vez dentro da célula, a molécula de TMZ sofre conversão em monometil-triacenoimidazol-carboxamida (MTIC), que atua no DNA e se baseia na capacidade de alquilação das posições O6 e N7 da guanina, metilação e, assim, induz as células paradas do ciclo durante a fase G2/M, antes de completar a replicação celular.

Mas inúmeros compostos estão sendo testados com intuito de tratar o GBM, sobretudo compostos naturais, que têm obtido sucesso em abordagens *in vitro*. Tratamentos conjugados com TMZ e novos compostos também vêm sendo explorados, com resultados promissores, visto que o TMZ foi aprovado para uso clínico em 2005 e não há outro agente quimioterápico para terapia de GBM. O tratamento padrão-ouro para GBM proporciona apenas uma sobrevida média de 15 meses para os pacientes. Várias outras terapias, abarcando aquelas que atuam sobre proteínas do citoesqueleto do GBM, células-tronco do GBM e mutações do IDH, juntamente com outras estratégias, como aquelas para superar a barreira hematoencefálica ou usar o vírus oncolítico, foram amplamente testadas.

A partir da revisão, pode-se avaliar que o GBM apresenta prognóstico extremamente ruim, havendo limitadas abordagens terapêuticas aprovadas. A modulação da permeabilização da BHE, o uso de vírus oncolíticos e drogas ou outras abordagens que modulam o citoesqueleto tumoral e as células-tronco tumorais mostram-se como bons alvos terapêuticos para o tratamento desse tumor.

Você pode ler o artigo “Obstacles to Glioblastoma Treatment Two Decades after Temozolomide” em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9265128/>

Referência Bibliográfica:

Cruz JVR, Batista C, Afonso BH, Alexandre-Moreira MS, Dubois LG, Pontes B, Moura Neto V, Mendes FA. Obstacles to Glioblastoma Treatment Two Decades after Temozolomide. *Cancers (Basel)*. 2022 Jun 30;14(13):3203. doi: 10.3390/cancers14133203

Por Ana Beatriz Costa Ferreira
Graduanda do curso de Farmácia da UFRJ