

Anais: II Seminário de Iniciação Científica

CARACTERIZAÇÃO DA RESPOSTA IMUNOLÓGICA DE PACIENTES COM GLIOBLASTOMA IDH WILDTYPE ATENDIDOS NO HOSPITAL LUXEMBURGO

Matheus Bortolini Lima Muniz

Acadêmico de Medicina
Faculdade de Minas, Belo Horizonte, MG, Brasil.
Laboratório de Pesquisa Translacional do Núcleo de Ensino, Pesquisa e Inovação do Instituto Mario Penna
ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-5156-1130>
e-mail: matheusbortolini20@gmail.com

Leonardo Augusto Wendling Henriques

PhD em Cirurgia, pela UFMG. Neurocirurgião.
Hospital Luxemburgo
Laboratório de Pesquisa Translacional do Núcleo de Ensino, Pesquisa e Inovação do Instituto Mario Penna
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6099-2038>
e-mail: leonardoawh@gmail.com

Paulo Guilherme de Oliveira Salles

PhD em Medicina pela UFMG
Médico patologista, no Hospital Luxemburgo
Diretor científico
Laboratório de Pesquisa Translacional do Núcleo de Ensino, Pesquisa e Inovação do Instituto Mario Penna
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8839-3491>

Izabela Ferreira Gontijo de Amorim

PhD em Patologia pela UFMG
Laboratório de Pesquisa Translacional do Núcleo de Ensino, Pesquisa e Inovação do Instituto Mario Penna
Faculdade de Minas, Belo Horizonte, MG, Brasil.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3660-4167>
e-mail: Izabela.fga@gmail.com

Letícia da Conceição Braga

PhD em Genética pela UFMG
Gerente de pesquisa translacional -
Laboratório de Pesquisa Translacional do Núcleo de Ensino, Pesquisa e Inovação do Instituto Mario Penna
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6181-9410>
e-mail: leticia.braga@mariopenna.org.br

Ramon Alencar Pereira

PhD em Patologia pela UFMG, MBA em Data Science & Analytics pela USP
Laboratório de Pesquisa Translacional do Núcleo de Ensino, Pesquisa e Inovação do Instituto Mario Penna
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8170-9171>
e-mail: ramon.pereira@mariopenna.org.br

Data de submissão: 17/06/2024.

Data de aprovação: 18/06/2024.

RESUMO

O glioblastoma (GBM), classificado pela OMS como glioblastoma IDH wildtype, é um tumor primário maligno do sistema nervoso central (SNC), prevalente em adultos e originado das células gliais do cérebro. Associado a prognóstico desfavorável e elevadas taxas de mortalidade, o GBM é caracterizado por áreas extensas de necrose em paliçadas, proliferação vascular, atipia celular e figuras de mitose, geralmente supratentoriais. Com localizações frequentes nos lobos temporais, parietal, frontal e occipital, as manifestações clínicas correlacionam-se à sua localização. O tratamento envolve ressecção cirúrgica, radioterapia e quimioterapia, embora a ressecção total seja frequentemente impossível, levando a recidivas. O GBM exibe alta heterogeneidade tumoral, relacionada a mecanismos de evasão imune, com imunossupressão local mediada pela interação entre PDL-1 nas células tumorais e o receptor PD-1 nos linfócitos T e B.

Este estudo visa avaliar a resposta imunológica em pacientes com GBM, com foco nos mecanismos relacionados ao processo neoplásico. A compreensão destes marcadores é crucial para elucidar os mecanismos subjacentes à imunossupressão local e, conseqüentemente, buscar estratégias terapêuticas direcionadas. Pacientes diagnosticados com GBM e astrocitoma difuso de alto grau serão incluídos no estudo, provenientes do Hospital Luxemburgo. Amostras de tecido tumoral serão submetidas a análises imunohistoquímicas para avaliar a expressão de CD4+, CD8+, Foxp3+, CD68+, PD-L1 e PD-L2, utilizando morfometria digital. Parâmetros clínicos, como laudo histopatológico e imuno-histoquímico, índice de Karnofsky (KPS), idade e localização do tumor, serão considerados nas análises. Uma diferença estatística será reconhecida quando o valor de p for igual ou inferior a 0,05. A caracterização da resposta imunológica pode proporcionar conhecimentos valiosos sobre os mecanismos de evasão imune no microambiente tumoral do GBM. A compreensão da expressão desses marcadores pode revelar alvos potenciais para intervenções terapêuticas, visando modular a resposta imunológica no contexto do GBM. A análise dos marcadores imunológicos no GBM é crucial para desenvolver abordagens terapêuticas mais eficazes. Ao desvendar os mecanismos específicos de resposta imunológica no cérebro diante do desenvolvimento neoplásico do GBM, este estudo contribuirá para o avanço do conhecimento sobre o microambiente tumoral do GBM. Além disso, fornecerá bases para estratégias terapêuticas inovadoras, como o desenvolvimento de imunoterapia específica para o GBM, visando melhorar as opções terapêuticas e, conseqüentemente, a qualidade de vida dos pacientes.

Palavras-chave: Glioblastoma IDH-wildtype; imuno checkpoints; imuno-histoquímica.

REFERÊNCIAS

1. ALZIAL, G. et al., Wild-type isocitrate dehydrogenase under the spotlight in glioblastoma. *Oncogene*, vol. 41,5, n. 613-621, 2023.
2. CHAN, H. Y. et al., Combination immunotherapy strategies for glioblastoma. *Journal of neuro-oncology*, v. 151, p.375-391, 2021.
3. CHENG, L. et al., Glioblastoma stem cells generate vascular pericytes to support vessel function and tumor growth. *Cell*, v.153, n. 1, p. 139-152, 2013.
4. CHEN, Z. & HAMBARDZUMYAN, D., Immune Microenvironment in Glioblastoma Subtypes. *Frontiers in immunology*, vol. 9, n. 8, pág. 1004, may. 2018.
5. CORR, F. et al., Radiogenomic Predictors of Recurrence in Glioblastoma-A Systematic Review. *Journal of personalized medicine*, vol. 12, n. 3 pág. 402, Mar. 2022.

6. DECORDOVA, S. et al., Molecular Heterogeneity and Immunosuppressive Microenvironment in Glioblastoma. *Frontiers in immunology* vol. 11, n. 17 pág. 1402, jul. 2020.
7. DEY, P. et al., Metabolic Codependencies in the Tumor Microenvironment. *Cancer discovery*, vol. 11, n. 5, pág. 1067-108, 2021.
8. DYCK, L. & MILLS, K. H. G., Pontos de verificação imunes e sua inibição em câncer e doenças infecciosas. *EUR. J. Immunol.*, vol. 47, pág. 765-779, 2017.
9. Estimativa 2020 : incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. – Rio de Janeiro - INCA, 2019. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>>. Acesso em: 25 jan. 2023.
10. FANG, J. et al. Prognostic value of immune checkpoint molecules in breast cancer. *Bioscience reports* vol. 40 N. 7, 2020. BSR20201054. doi:10.1042/BSR20201054
11. GARCIA-ESPINOSA, P. G. et al., Tumores primarios de alto grado del sistema nervioso central: análisis clínico y epidemiológico de la experiencia de un centro. *Gac. mex. oncol.*, Ciudad de México , v. 21, n. 2, p. 47-53, Jun. 2022.
12. HODGES T. R. et al., Mutational burden, immune checkpoint expression, and mismatch repair in glioma: implications for immune checkpoint immunotherapy. *Neuro Oncol.* v. 19, n. 8, pág. 1047–57, 2017. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nox026>.
13. LOUIS, D. N. et al., The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro-oncology* vol. 23, n. 8, pág. 1231-1251, 2021.
14. MUTHUKUMAR, S. et al., A Comparison of PET Tracers in Recurrent High-Grade Gliomas: A Systematic Review. *International journal of molecular sciences*, vol. 24, n. 1, pág. 408, Dec. 2022.
15. RATNAM, N. M., GILBERT, M. R.; GILES, A. J. Immunotherapy in CNS cancers: the role of immune cell trafficking. *Neuro-oncology*, v. 21, n. 1, p. 37-46, 2019.
16. SAREEN H. et al., Biomarcadores Moleculares em Glioblastoma: Uma Revisão Sistemática e Meta-Análise, *Jornal Internacional de Ciências Moleculares*, v. 23, n. 16, pág. 8835, 2022.
17. TOUAT, M. et al., Mechanisms and therapeutic implications of hypermutation in gliomas. *Nature*, v. 580, n. 7804, pág.517-523, 2020.
18. VADDEPALLY R. K., et al., Revisão das indicações de inibidores de checkpoint imunológico aprovados pela FDA de acordo com as diretrizes da NCCN com o nível de evidência. *Cânceres*. vol. 12, n. 3, pág. 738, 2020.
19. VALADARES, A. D. et al., Perfil Anatomopatológico e Imuno-histoquímico de Gliomas de Pacientes da Região de Maringá-PR. *Revista Brasileira de Cancerologia*, [S. l.], v. 67, n. 3, p. e-101287, 2021.
20. WEN, P. Y. 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*, vol. 22, n. 8, pág. 1073-1113, 2020.