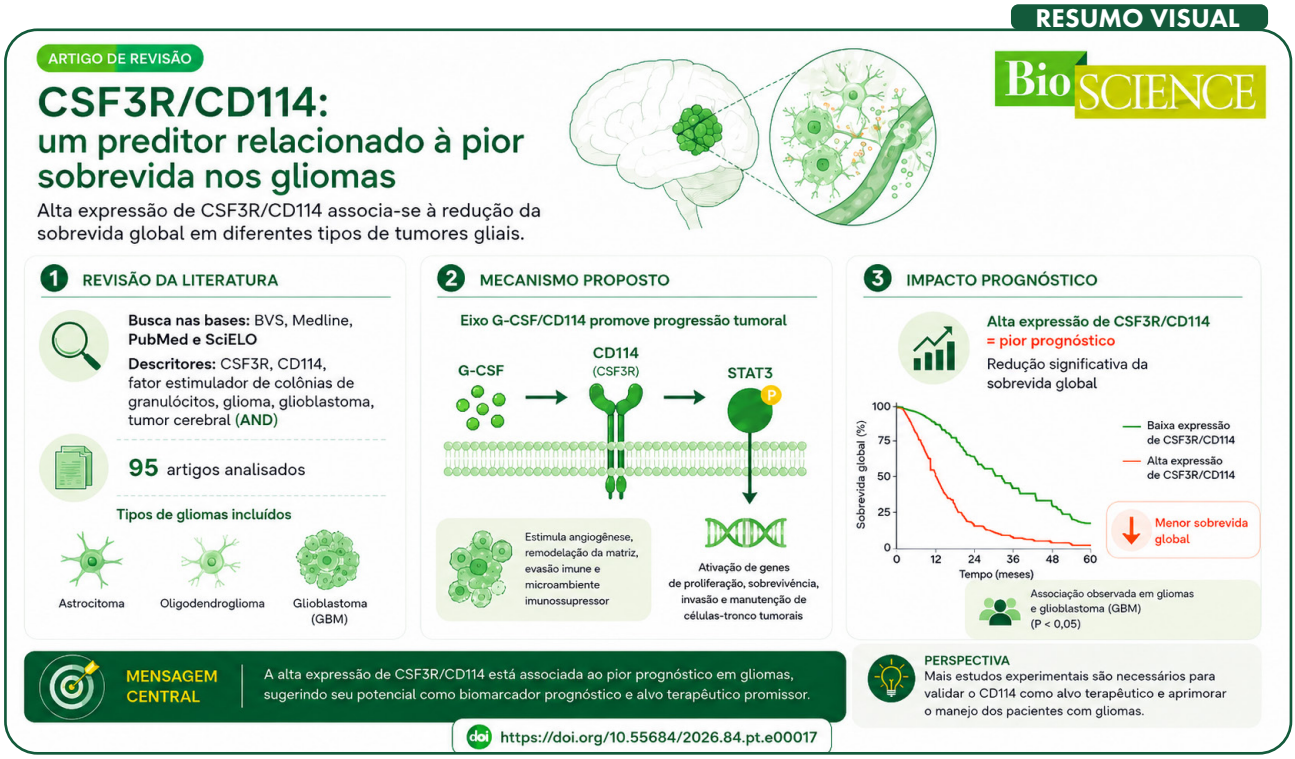
BioSCIENCE Artigo de Revisão
2026;84:e00017
https://doi.org/10.55684/2026.84.pt.e00017

CSF3R/CD114: um preditor relacionado à pior sobrevida nos gliomas

Samir Ale Bark[1], Viviane Aline Buffon[1], Luiz Martins Collaço[1], Allan Fernando Giovanini[1], Antonio Bernardo[2], Daniela Medeiros Milhomem Cardoso[3], Gustavo Rassier Isolan[1,4]

RESUMO VISUAL



Afiliação dos autores:
[1]Instituto Presbiteriano Mackenzie, São Paulo, SP, Brasil;
[2]Cornell University, New York, United States;
[3]Hospital Estadual Alberto Rassi, Goiânia, GO, Brasil
[4]Centro Avançado de Neurologia e Neurocirurgia, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil

Contribuição dos autores
Samir Ale Bark – Conceituação, Metodologia, Validação
Viviane Aline Buffon - Conceituação, Metodologia, Validação
Luiz Martins Collaço - Redação (revisão e edição)
Allan Fernando Giovanini - Redação (esboço original)
Antonio Bernardo - Redação (esboço original)
Daniela Medeiros Milhomem Cardoso - Redação (revisão e edição)
Gustavo Rassier Isolan - Administração do projeto, Supervisão

Correspondência
Samir Ale Bark
Email: samirbark@gmail.com

Mensagem Central
Gliomas são neoplasias derivadas das células gliais, como os astrócitos, os oligodendrócitos e as células do epêndima. Esses tumores são classificados em diferentes subtipos histológicos, sendo os principais o astrocitoma, o oligodendroglioma e o glioblastoma que, dentre eles, se destaca como o subtipo mais comum, agressivo, com prognóstico reservado mesmo diante de abordagens terapêuticas multimodais.

Perspectiva
Apesar de evidências, o papel do CSF3R/CD114 como possível biomarcador de prognóstico em gliomas ainda não está bem elucidado e, se confirmado seu papel na patogênese, o CD114 poderia ser utilizado como alvo terapêutico no desenvolvimento de novas drogas ou mesmo como marcador diagnóstico e prognóstico da doença.

Conflito de interesse: Nenhum
Financiamento: Em parte pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) – Código de financiamento 001
Disponibilidade de dados: Dados disponíveis junto ao autor correspondente, mediante solicitação fundamentada
Recebido em: 05/05/2026
Aceito em: 21/05/2026
Data de publicação: 29/05/2026
Editor Associado: Selma Maria Bezerra Jerônimo

Como citar este artigo
Bark SA, Buffon VA, Collaço LM, Giovanini AF, Bernardo A, Cardoso DMM, Isolan GR. CSF3R/CD144: um preditor relacionado à pior sobrevida nos gliomas. BioSCIENCE. 2026;84:e00017. https://doi.org/10.55684/2026.84.pt.e00017

CC BY

RESUMO

Introdução: Os gliomas são os tumores cerebrais primários mais frequentes, representando mais de 80% de todas as neoplasias primárias do sistema nervoso central. Esses tumores são classificados em diferentes subtipos histológicos, sendo os principais o astrocitoma, o oligodendroglioma e o glioblastoma. Dentre eles, o glioblastoma destaca-se como o subtipo mais comum e agressivo, associado a prognóstico reservado, mesmo diante de abordagens terapêuticas multimodais que combinam ressecção cirúrgica, radioterapia e quimioterapia com temozolomida

Objetivo: Analisar a associação da expressão de CD114 com a sobrevida em pacientes com glioma.

Método: Os artigos foram selecionados por meio de busca nas seguintes bases de dados: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Medline, PubMed e SciELO. Os descritores utilizados foram "CSF3R, CD114, fator estimulador de colônias de granulócitos, glioma, glioblastoma, tumor cerebral", realizando busca avançada combinando-os com o operador booleano AND.

Resultado: Foram analisados 95 artigos.

Conclusão: Existe associação entre a alta expressão de CSF3R/CD114 e o pior prognóstico dos pacientes, refletido pela redução da sobrevida global em diferentes tipos de tumores gliais.

PALAVRAS-CHAVE: CSF3R. CD114. Fator estimulador de colônias de granulócitos. Glioma. Glioblastoma. Tumor cerebral.

INTRODUÇÃO

Os gliomas são os tumores cerebrais primários mais frequentes, representando mais de 80% de todas as neoplasias primárias do sistema nervoso central (SNC). São neoplasias histologicamente heterogêneas e classificadas pela Organização Mundial de Saúde em diferentes graus, de acordo com suas características celulares e sua capacidade de invasão tecidual. Os gliomas são neoplasias derivadas das células gliais, entre elas os astrócitos, os oligodendrócitos e as células do epêndima. Esses tumores são classificados em diferentes subtipos histológicos, sendo os principais o astrocitoma, o oligodendroglioma e o glioblastoma (GBM) que, dentre eles, se destaca como o subtipo mais comum, agressivo, com prognóstico reservado mesmo diante de abordagens terapêuticas multimodais que combinam ressecção cirúrgica, radioterapia e quimioterapia com temozolomida. A presença ou ausência de mutação da enzima isocitrato desidrogenase (IDH) permite subdividir o GBM em 3 categorias: 1) GBM IDH tipo selvagem, que corresponde a cerca de 90% dos casos; 2) GBM com IDH mutado; 3) GBM não especificado (NOS), quando a mutação do IDH não é avaliada.[1-5]

A proteína de superfície celular CD114 (Cluster of Differentiation 114), codificada pelo gene CSF3R, atua como receptor para o fator estimulante de colônias de granulócitos (G-CSF).[6,7] Quando estimulada pelo G-CSF, a ativação do CD114 desencadeia a via de sinalização mediada pelo transdutor e ativador de transcrição 3 (STAT3), a qual regula processos celulares como a proliferação, diferenciação e sobrevivencia celular e em situações anormais pode promover um fenótipo de célula-tronco cancerígena.[8]

O CD114 tem sido proposto como marcador de células-tronco cancerígenas em tumores derivados da crista neural, como o neuroblastoma e o melanoma.[7,9,10] A expressão do CD114 também foi identificada em diversos outros tumores sólidos, tais quais os de ovário, de colo de útero, de bexiga e pele.[7,10-18] Além disso, mutações no gene CSF3R foram encontradas em formas raras de leucemia.[19,20]

Células cancerígenas com CD114 positivas demonstraram capacidade de se autorrenovar e gerar descendência.[9] A neoplasia maligna cerebral é capaz de confiscar mecanismos moleculares e celulares envolvidos na plasticidade neuronal.[21-26] Neste contexto, o G-CSF atua como fator de crescimento, estimulando a sobrevivência e a plasticidade de neurônios e células-tronco neurais[27] e, além de estimular a neurogênese,6 o G-CSF age sinergicamente com o fator de célula-tronco para induzir o crescimento das projeções celulares, dendritos e axônios, nos neurônios corticais.[28]

A combinação do G-CSF e do fator de células-tronco também protege contra neurodegeneração e promove a reorganização da rede neuroestrutural em modelo murino de lesão cerebral traumática.[29]

Em gliomas humanos demonstrou-se a expressão generalizada de RNA e proteína do G-CSF, com aumento da proliferação e migração em células CD114+ após exposição ao fator. A neutralização do G-CSF, por sua vez, inibiu o crescimento tumoral e a capacidade migratória celular.[11]

Apesar da existência de evidências, o papel do CSF3R/CD114 como possível biomarcador de prognóstico em gliomas ainda não está bem elucidado e, se confirmado seu papel na patogênese, o CD114 poderia ser utilizado como alvo terapêutico no desenvolvimento de novas drogas ou mesmo como marcador diagnóstico e prognóstico da doença.[30]

Este estudo propoz-se a analisar os níveis de transcrição do CSF3R em gliomas e sua possível associação com o prognóstico clínico, avaliado por meio da sobrevida global e analisar a associação da expressão de CD114 com a sobrevida em pacientes com glioma.

MÉTODO

Os artigos foram selecionados por meio de busca nas seguintes bases de dados: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), International Literature in Health Sciences (Medline), PubMed e SciELO. Os descritores utilizados foram "CSF3R, CD114, fator estimulador de colônias de granulócitos, glioma, glioblastoma, tumor cerebral", realizando busca avançada combinando os descritores com o operador booleano AND. Os critérios de inclusão englobaram publicações disponíveis gratuitamente na íntegra em inglês e português, abordando especificamente glioma

CC BY

e seus subtipos. Foram excluídos artigos incompletos ou repetitivos, ensaios clínicos preliminares em animais ou que englobassem outras doenças não relacionadas aos tumores referidos, totalizando 95 artigos.

DISCUSSÃO

Gliomas são o grupo mais comum e letal das neoplasias cerebrais, representando cerca de 80% dos tumores cerebrais malignos. Além disso, eles, incluindo os de baixo grau, têm comportamento clínico altamente variável e sua sobrevida não pode ser adequadamente prevista pela classificação histológica.[31]

A natureza altamente agressiva e invasiva dos gliomas impõe desafios significativos para a sua completa eliminação utilizando as estratégias terapêuticas atuais, incluindo cirurgia, radioterapia e quimioterapia. As células tumorais residuais frequentemente levam à recorrência e à progressão maligna, com alguns gliomas apresentando tendência a evoluir para glioblastoma (glioma de grau IV da OMS) em um curto período de poucos meses, resultando em prognóstico desfavorável.[31]

Esses tumores são classificados em diferentes tipos, de acordo com o tipo de célula da qual se originam ou com a qual compartilham características histológicas. Assim, os gliomas são classificados em ependimomas, astrocitomas e oligodendrogliomas. Destes, o astrocitoma é o tipo mais comum de tumores gliais.[32]

O glioblastoma, classificado como glioma de grau IV pela Organização Mundial da Saúde, é o tipo mais comum e agressivo entre os gliomas.[1,4,33] Nesse sentido, ele apresenta dentre todos excessiva malignidade, sendo quase sempre letal e levando o paciente a óbito geralmente em 12-18 meses após o diagnóstico,32 independentemente do tratamento, sendo que, em casos de recorrência, é rapidamente fatal.[34] Ele se diferencia dos gliomas de baixo grau por apresentar necrose e proliferação microvascular, tendo como característica o comportamento infiltrativo e o rápido crescimento. Além disso, o glioblastoma pode surgir como tumor primário ou secundário, sendo que o secundário é transformação maligna de tumor cerebral de baixo grau e/ou com mutação no gene da isocitrato desidrogenase (IDH)[35] e codeleção do cromossomo 1p/19q.[32]

Uma das características biológicas mais marcantes e desafiadoras dos gliomas, que são difusos, é a extrema capacidade de infiltração de suas células tumorais. Essas células podem se disseminar por extensas regiões além do foco primário, acompanhando estruturas do neuropilo, que trata da rede de fibras nervosas e células gliais do encéfalo, atravessando inclusive para o hemisfério contralateral e, em alguns casos, originando focos tumorais adicionais, como observado no glioblastoma múltiplo. E é esse comportamento biológico, um dos maiores desafios do tratamento, tendo em vista que ressecção microscópica completa nunca pode ser alcançada.[34]

As metástases extracranianas são eventos muito raros no glioblastoma, pois é a comunicação entre as células neoplásicas e o estroma tumoral adjacente que tem se mostrado fator crucial para o crescimento invasivo e a disseminação desse tipo de glioma. Desta forma, os processos de invasão e migração pelo tecido cerebral representam os principais mecanismos de propagação da doença.[36]

Neste contexto, consideram-se 3 vias fundamentais de disseminação: 1) o potencial invasivo coletivo, em que células tumorais avançam pelo tecido adjacente através de interstícios da matriz extracelular, expandindo-se a partir do tumor primário sem se desprenderem completamente; 2) a invasão mediada por células inflamatórias, caracterizada pela ação de células imunes pró-tumorais que secretam metaloproteinases e degradam a matriz extracelular, criando desequilíbrio com seus inibidores fisiológicos e facilitando o avanço das células malignas e é, neste cenário, que a hipóxia tumoral estimula a produção de proteínas pró-inflamatórias e favorece a ativação de células-tronco cancerígenas, promovendo a gliomagênese; e 3) via transição epitélio-mesenquimal, descrita em subpopulações heterogêneas do glioblastoma, onde ocorre o comprometimento da adesão intercelular e a senescência, que favorecem alterações epigenéticas que culminam em desdiferenciação celular e aquisição de fenótipos semelhantes aos de células-tronco, ampliando a capacidade invasiva e adaptativa do tumor.[35]

A transição epitélio-mesenquimal, é processo biológico no qual células com características epiteliais, ou seja, as com alta adesão entre si e pouca mobilidade, passam a adquirir características de células mesenquimais, com menor adesividade e maior capacidade migratória e de invasão. Este mecanismo confere, de forma decisiva, a agressividade, a plasticidade e a resistência terapêutica dos glioblastomas. Neles existem subpopulações de células heterogêneas com diferentes fenótipos, de modo que passam por vias semelhantes a transição epitélio-mesenquimal, mesmo não sendo epitélio clássico; este conceito é expandido para tumores do sistema nervoso central.

Em condições naturais, a adesividade celular limita a proliferação. Entretanto, quando ela inicia o processo de senescência, essa adesão é prejudicada, esse "freio natural" se perde, favorecendo a proliferação tumoral.

Sendo assim, essa via confere ao glioblastoma fenótipo infiltrativo e adaptativo, dificultando tratamentos cirúrgicos e farmacológicos e em termos clínicos é um dos motivos pelos quais o glioblastoma apresenta alta taxa de recidiva e mau prognóstico.

O tratamento padrão atual dos glioblastomas consiste em terapia multimodal envolvendo a ressecção cirúrgica - sendo que esta deve ser a mais ampla possível e segura - a radioterapia e a quimioterapia. No entanto, mesmo com os resultados adequados do tratamento, a sobrevida mediana é de 12-15 meses.[37-39] Neste cerne, mesmo efetuando tratamento agressivo, em 75-90% dos casos, ocorre recorrência no período de 7-10 meses após a operação.[32]

As opções de tratamento farmacológico para esses pacientes são muito limitadas, tornando o desenvolvimento de novas alternativas uma das maiores exigências não atendidas da medicina atual.[40-43] Também há necessidade premente na identificação e validação de novos biomarcadores moleculares apropriados para aprimorar o diagnóstico, bem como para direcionar escolhas de

tratamento.[44-46]

Glioblastoma na classificação atual dos tumores do sistema nervoso central

A classificação dos tumores do sistema nervoso central (SNC) é tradicionalmente baseada em características histológicas e apoiada por análises imuno-histoquímicas.

O glioblastoma multiforme, recebeu esta denominação por Percival Bailey e Harvey Cushing em 1926[47], com base na aparência histológica onde se evidenciava que o tecido tumoral teria origem em precursores de células gliais e, além disso, por sua configuração ser muito variada devido à presença de necrose, hemorragias e cistos, foi denominado "multiforme".[48] Atualmente o glioblastoma multiforme é denominado somente como glioblastoma. Deste modo, ele é tido como doença extremamente heterogênea, sendo que esta heterogeneidade tumoral se traduz por padrões histológicos, alterações genéticas e perfis de expressão gênica.[34]

O status do gene que codifica a enzima isocitrato desidrogenase (IDH) determina classificação dos glioblastomas em 3 tipos: 1) IDH tipo selvagem, que representa cerca de 90% dos casos; 2) IDH mutado; e o 3) não especificado.

IDH é enzima que estimula a expressão de proteínas envolvidas no metabolismo celular e na produção de energia. Ela realiza a descarboxilação oxidativa do isocitrato para formar alfa-cetoglutarato, etapa crucial do ciclo de Krebs.[49]

No glioblastoma classificado como IDH tipo selvagem, o gene encontra-se normal, ou seja, não apresenta mutação e consequentemente produz a proteína em sua estrutura química normal. Já quando ocorre a mutação nos genes IDH1 ou IDH2, a enzima ganha nova função e passa a produzir a 2-hidroxiglutarato (2-HG), que é um oncometabólito que altera a metilação do DNA e da cromatina, promovendo mudanças epigenéticas que afetam diferenciação e proliferação celular.[50]

Em adultos, os glioblastomas primários também são definidos como IDH do tipo selvagem, enquanto os secundários podem ser IDH mutado e 1p/19q intactos, ou IDH mutado e codeleção 1p/19q.[32] Mutações no gene IDH parecem ser eventos precoces na gliomagênese, seguidas pela aquisição de mutações no gene TP53, e são marcadores de glioblastoma secundário.[34]

Os tumores IDH-selvagem ocorrem tipicamente em pacientes de mais idade, enquanto aqueles com mutação em IDH, que correspondem a cerca de 10% dos casos, acometem mais jovens e se originam de gliomas de grau mais baixo além de apresentarem melhor prognóstico.[2,4]

Mais recentemente, marcadores moleculares têm sido validados e incorporados adquirindo importância crescente, já estando representados na classificação mais recente da Organização Mundial de Saúde (OMS). A quinta edição da classificação padrão internacional para tumores cerebrais e da medula espinhal, estabelecida pela OMS e publicada em 2021,[4] representa atualização da classificação anterior de 2016, incorporando avanços na compreensão molecular e genética dos tumores do SNC.

Sendo assim, essa classificação determina que o glioblastoma (IDH tipo selvagem) deva incluir critérios moleculares, tais quais: a mutação no promotor de transcriptase reversa da telomerase (telomerase reverse transcriptase, TERT), a amplificação do gene que codifica o receptor do fator de crescimento epidérmico (epidermal growth fator receptor, EGFR), o ganho do cromossomo 7 e a perda do cromossomo 10 [+7/−10].[4]

Tratamento atual do glioblastoma

O tratamento padrão atual de glioblastoma em pacientes recém-diagnosticados consiste em ampla ressecção cirúrgica seguida de radioterapia e quimioterapia adjuvante com temozolomida.[39,51-54] O profícuo trabalho de Stupp et al. em 2005[39] estabeleceu o protocolo de tratamento multimodal para glioblastoma.[39]

Manejo neurocirúrgico

O consenso atual indica que a máxima ressecção cirúrgica se correlaciona de forma significativa com melhor prognóstico medido pela sobrevida em pacientes com glioblastoma.

Harvey Cushing, conhecido como pai da neurocirurgia moderna, foi pioneiro na craniotomia para ressecção de centenas de glioblastomas a partir do início do século XX. As inovações introduzidas por Cushing nas técnicas cirúrgicas e de hemostasia resultaram em avanços significativos na sobrevida dos pacientes, estabelecendo as bases da neurocirurgia moderna.

Nas décadas de 1950 e 1960, o desenvolvimento da pneumoencefalografia e da angiografia permitiu avanços importantes na localização dos tumores. A capacidade de visualização dos tumores passou por revolução nos anos 1970 com a invenção da tomografia computadorizada e, posteriormente, da ressonância magnética funcional (RM), permitindo melhor planejamento cirúrgico.[5,55]

Além disso, a tractografia por RM é exame de imagem complementar que permite visualizar, mapear e reconstruir a direção das fibras nervosas, ou seja, os tractos, em seu trajeto na substância branca.[56]

O glioblastoma é um tumor altamente agressor e invasor. As primeiras tentativas de ressecções extensas, incluindo a remoção de todo o hemisfério cerebral afetado, frequentemente resultavam em déficits neurológicos significativos, sem, no entanto, impedir a recidiva da doença.

A tendência a partir das décadas seguintes passou a ser a busca do equilíbrio entre o máximo aumento da sobrevida e a preservação da função neurológica. Nos anos 1980 e 1990 houve avanço no conceito de "máxima ressecção cirúrgica segura", objetivando a remoção do maior volume possível de massa tumoral com o mínimo comprometimento funcional.

A introdução das craniotomias realizadas em pacientes despertos permitiu o mapeamento funcional intraoperatório, com a identificação e preservação de áreas corticais eloquentes envolvidas em funções motoras e na linguagem durante a operação. A precisão cirúrgica vem sendo constantemente aprimorada, com a inclusão, a partir dos anos 2000, de instrumentais de aspiração ultrassônica, de monitorização eletrofisiológica intraoperatória e de sistemas de neuronavegação usando informação obtida com TC ou RM em tempo real.[57-59]

Manejo radioterápico

Os protocolos de radioterapia no tratamento de glioblastoma têm avançado notadamente quanto ao estabelecimento, fracionamento, espaçamento e escalonamento das doses utilizadas, no sentido de ajustar o tratamento a cada paciente de forma individualizada. Do ponto de vista tecnológico, os avanços acontecem no uso de técnicas baseadas em RM e tomografia por emissão de positrons (postitron emission tomography, PET), incluindo aceleradores lineares baseados em RM. Essas novas estratégias visam reduzir a toxicidade do tratamento pelo refino da seletividade da exposição sobre o tecido tumoral, preservando aqueles saudáveis. Outras áreas de progresso incluem as técnicas de terapia por partículas, fótons e prótons.[52]

Manejo quimioterápico

A temozolomida é agente alquilante atípico de uso oral que emergiu como quimioterápico citotóxico de escolha para pacientes com glioblastoma. A adição de temozolomida adjuvante ao tratamento leva a melhorias significativas de prognóstico, com aumento da mediana de sobrevida global em comparação com tratamento baseado somente em radioterapia.[53,60] Além disso, a introdução de temozolomida na terapia multimodal não acarreta aumentos importantes na toxicidade.[61]

A efetividade do tratamento com temozolomida é influenciada e forma importante pelo status de metilação do promotor de O6-metilguanina-DNA metiltransferase (MGMT). A metilação é associada com melhor resposta à temozolomida e pode ser usada como biomarcador preditivo, enquanto a MGMT não-metilada está relacionada à resistência à temozolomida, a qual é hoje um dos maiores desafios em termos de limitação da eficácia do tratamento.[53,62]

Alterações moleculares no glioblastoma

Receptores tirosina quinase

O glioblastoma apresenta elevada heterogeneidade biológica entre os tumores, com variações significativas nas anormalidades moleculares e celulares. Alterações moleculares e genéticas comuns a vários tumores são observados em vias de sinalização celular envolvidas na proliferação, crescimento, sobrevivência, resistência a apoptose e capacidade de invasão em células de glioblastoma.[63-65]

Os oncogenes são genes que quando ativados por mutações propiciam o desenvolvimento do câncer transformando células normais em cancerígenas. A amplificação e ativação por mutações de ganho de função desses oncogenes, incluindo genes que codificam os receptores tirosina quinase (receptor tyrosine kinases, RTKs), como o receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), que é proteína presente na superfície das células e desempenha papel fundamental no crescimento e desenvolvimento celular. Mutações nesta proteína podem desencadear crescimento celular descontrolado. Também chamado ErbB1 ou HER1, o EGFR é o membro prototípico da família ErbB/EGFR, que também inclui ErbB2 (HER2/neu), ErbB3 (HER3) e ErbB4 (HER4).

EGFR é um dos oncogenes mais frequentemente alterados no glioblastoma, sendo observado em 57% dos tumores que apresentam amplificação, mutação, rearranjo ou splicing modificado.[66,67] O aumento no número de cópias e mutações de ganho de função do gene de EGFR ou outros RTKs, como o receptor do fator de crescimento derivado de plaquetas (platelet-derived growth fator receptor, PDGFR) e o HER2/neu e o MET, que são 2 receptores importantes envolvidos no crescimento e desenvolvimento celular e que determinam a maior ativação de vias de sinalização intracelular mediadas por proteínas quinases, como a fosfoinositídeo 3-quinase (phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/AKT e a proteína quinase ativada por mitógeno (mitogen-activated protein kinase, MAPK)/quinase regulada extracelularmente (extracellular signal-regulated kinase, ERK). A ativação da via PI3K também ocorre frequentemente em glioblastoma pela perda de função do gene supressor tumoral PTEN.[64,68-70]

Genes reguladores de apoptose e do ciclo celular

Mutações de perda de função em genes supressores tumorais que regulam o ciclo celular e a apoptose também são encontradas comumente em glioblastoma, por exemplo perda de função da proteína p53 por mutações no gene TP53 ou expressão aberrante de MDM2 (Murine Double Minute 2), inibidor negativo de p53, e perda de função de p16INK4a e p14ARF devido à deleção do gene CDKN2A.[71] A perda de p16INK4a leva à ativação da quinase dependente de ciclina (CDK), resultando em fosforilação da proteína do retinoblastoma, que então libera o fator de transcrição E2F, permitindo a progressão do ciclo celular. A proteína p14ARF regula negativamente MDM2 e, portanto, atua como estabilizador de p53. A perda dessas proteínas reguladoras promove a progressão do ciclo celular e a evasão de apoptose, contribuindo para a tumorigênese dos gliomas.[64,69-72]

Mecanismos epigenéticos

Mutações que afetam o processo de organização e compactação do DNA, dentro do núcleo celular e a regulação epigenética também são características centrais dos gliomas.

Alterações em componentes do sistema de regulação epigenética incluem mutações e expressão modificada de histona desacetilases (HDACs), as quais regulam a estrutura da cromatina.[67,73] Mutações nos genes IDH1 e IDH2 são comuns em gliomas de baixo grau e secundários, levando à produção do oncometabólito 2-hidroxiglutarato (2-HG), que inibe enzimas dependentes de α-cetoglutarato, como demetilases de histonas e DNA demetilases da família TET (ten-eleven translocation). Isso resulta em alteração no epigenoma que contribui para a desdiferenciação celular e transformação maligna.[73,74]

Microambiente tumoral

O microambiente tumoral é conceito que se refere ao ambiente celular e extracelular que permeia um tumor, que influencia diretamente no crescimento, na progressão e a resposta ao tratamento. A compreensão é que o microambiente tumoral é ecossistema complexo e

dinâmico, onde células tumorais interagem com as normais, vasos sanguíneos, células estromais, matriz extracelular e células do sistema imunológico.[75]

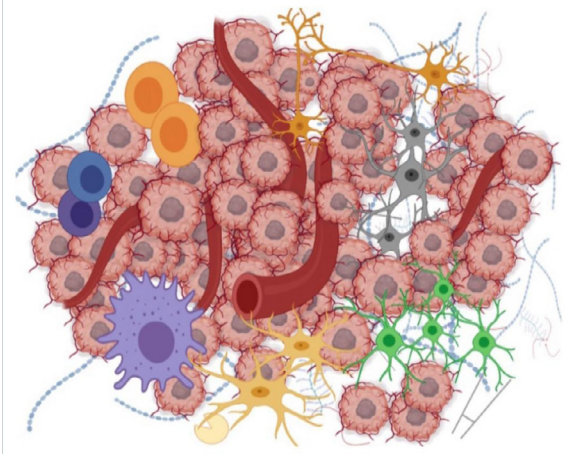
Este conceito evidencia coleção heterogênea de células hospedeiras infiltrantes e residentes, fatores secretados e matriz extracelular, onde as células tumorais estimulam mudanças moleculares, celulares e físicas significativas nos tecidos do hospedeiro para sustentar o crescimento e a progressão do tumor. Acredita-se que o "microambiente tumoral não seja apenas um espectador silencioso, mas sim um promotor ativo da progressão do câncer".[75,76]

Desde o início do crescimento tumoral, se estabelece relação dinâmica e recíproca entre as células cancerígenas e os componentes do microambiente tumoral, que favorece a sobrevivência, a invasão local e a disseminação locorregional ou metastática das células tumorais.

Diante de microambiente tumoral, a proliferação celular determina estado tecidual de hipóxia e acidez, fazendo com que exista a promoção de angiogênese com o objetivo de restaurar o suprimento de oxigênio e nutrientes, além da remoção de resíduos metabólicos.

Na análise dos tumores, observa-se que os mesmos, são infiltrados por diversas células imunes adaptativas. O papel destas células no microambiente tumoral (TME) pode ser tanto suprimir a formação do tumor (microambiente antitumoral) quanto promover a tumorigênese (microambiente imunossupressor). Dependendo do contexto e do tipo tumoral, as células imunes podem exercer funções tanto pró-tumorais quanto antitumorais.[75]

Neste contexto, alterações adicionais que contribuem para a progressão tumoral incluem aquelas que afetam o microambiente tumoral. No caso do glioblastoma, isso envolve ativação da angiogênese, através da superexpressão do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), e remodelação da matriz extracelular (ECM) através da regulação de metaloproteinases de matriz (MMPs), facilitando a invasão. Gliomas também exibem capacidade notável de evadir a resposta imune do hospedeiro, expressando ligantes imunoinibitórios como PD-L1, recrutando células imunes imunossupressoras como células T reguladoras (Tregs) e macrófagos associados ao tumor (TAMs), e liberando citocinas imunossupressoras como TGF-β e IL-10.[77,78] (Figura 1)



Fonte: Tonan (2025)

FIGURA 1 — Microambiente tumoral

Células-tronco tumorais

A conceituação científica das células-tronco tumorais baseia-se na capacidade delas de se diferenciarem e se autorrenovarem, possuindo as mesmas características das células-tronco normais, mas também sendo capazes de iniciar proliferação tumoral composta por celularidade mais heterogênea do tecido normal.

Acredita-se que as células-tronco tumorais promovem a tumorigênese a partir do mecanismo da diferenciação, ou seja, células-tronco neurais se transformando em células-tronco de glioma e impulsionando a gliomagênese.[79]

Identifica-se que células-tronco neurais, que se transformam em células-tronco de glioma e são os supostos precursores das células-tronco de glioma, são comumente encontradas no giro dentado do hipocampo, substância branca subcortical e zona subventricular.[79]

A heterogeneidade intratumoral é característica marcante do glioblastoma, com diversidade genética, epigenética, fenotípica e subpopulações distintas de células coexistindo dentro do mesmo tumor. Células-tronco tumorais de glioma representam subpopulação de células com alta capacidade de autorrenovação, resistência à terapia e potencial de iniciar tumores. As células-tronco tumorais de glioma residem em nichos específicos, como zonas perivasculares e hipóxicas, e são reguladas por vias de sinalização como Notch, Hedgehog e Wnt, características da regulação do desenvolvimento embrionário.[80,81]

As vias de sinalização Notch, Hedgehog e Wnt constituem as principais vias de sinalização envolvidas no desenvolvimento embrionário, sendo essenciais para a transformação do zigoto unicelular em um organismo multicelular altamente especializado. Essas mesmas vias também regulam processos celulares fundamentais, como proliferação, diferenciação e migração celular. Importante destacar que sua atuação não se limita às células somáticas diferenciadas, estendendo-se igualmente às células-tronco adultas.[82]

Dada sua participação central em processos biológicos essenciais, alterações ou desregulações nessas vias estão frequentemente associadas a diversas doenças, incluindo o câncer.

Alvos moleculares e terapias farmacológicas experimentais em glioblastoma

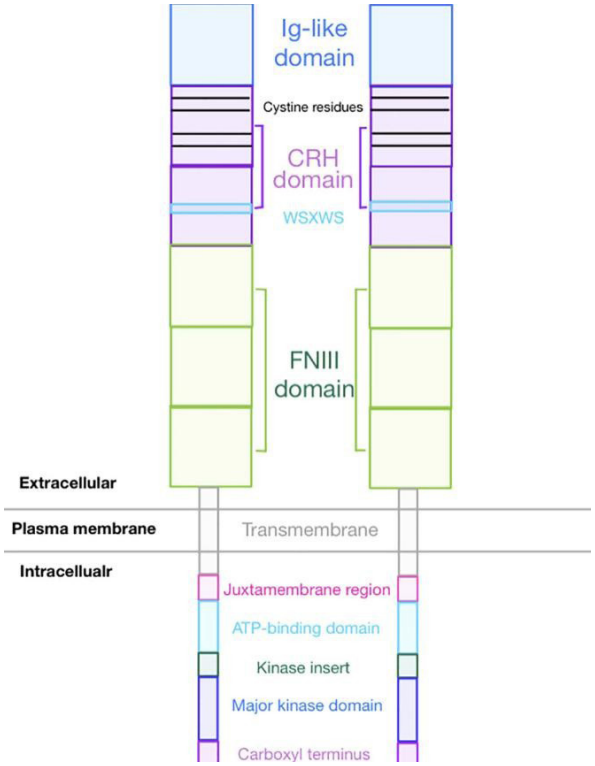
Exemplos de terapias-alvo experimentais já avaliadas em estudos clínicos, alguns com foco na angiogênese tumoral, são os estudos de inibidores antiangiogênicos como cediranib (Recentin®), vatalanib, sunitinib (Sutent®), sorafenib (Nexavar®, e vandetanib (Zactima®). Estudos de fase I/II desses agentes administrados como monoterapia ou combinados a quimioterapia citotóxica e radioterapia demonstraram alguns resultados iniciais promissores. O inibidor de PDGFR, imatinib mesylate (Gleevec®) mostrou atividade limitada em pacientes com glioblastoma recidivado. Análogos da rapamicina como o sirolimus (Rapamune®) tem sido testados em monoterapia ou em combinação com inibidores de EGFR. Mais recentemente, moduladores epigenéticos e imunoterapia estão entre as terapias candidatas mais promissoras.[43, 64,65]

CC BY

Receptor estimulador de colônia de granulócitos CD114 e glioblastoma

CD114 como regulador do desenvolvimento cerebral e plasticidade neural

Os tumores cerebrais utilizam os processos celulares e moleculares do desenvolvimento saudável do SNC e da plasticidade sináptica, sequestrando e modificando esses mecanismos.[21,22,25,26] A proteína de superfície celular CD114, também chamada GCSFR ou CSFR e codificada pelo gene CSF3R, age como receptor para o fator estimulador de colônia de granulócitos (granulocyte colony stimulating fator, GCSF).[6,7] O fator estimulante de colônias de granulócitos (GCSF) é citocina pleiotrópica codificada pelo gene CSF3.[83] O receptor de GCSF, GCSFR, é proteína de 813 aminoácidos codificada pelo gene CSF3R e é membro da família de receptores de citocinas. Sua estrutura corresponde à única proteína transmembrana composta por vários domínios extracelulares e intracelulares funcionais CSF3 (Figura 2).[83]



Fonte: Park et al.[83]

FIGURA 2 — Estrutura geral do GCSFR

Com a ligação do GCSF ao receptor, a ativação do CD114 estimula o fator de transcrição tradutor de sinal e ativador de transcrição 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3). A sinalização por GCSF/CD114 promove a sobrevivência e plasticidade neuronal e de células-tronco neurais,[27] além de estimular neurogênese6 e, junto com o fator de células-tronco (stem cell factor, SCF) induz o crescimento de neuritos em neurônios corticais.[28] A combinação de GCSF e SCF tem ação neuroprotetora e promove a reorganização de redes neuronais em modelos experimentais de neurodegeneração e trauma encefálico.[29] A administração sistêmica de GCSF atenua prejuízos de aprendizado e memória e da densidade de espinhas dendríticas no hipocampo em ratos submetidos a modelo de isquemia cerebral.[84] O tratamento com GCSF também recupera a plasticidade sináptica medida pela depressão de longa duração em fatias de hipocampo obtidas do modelo transgênico APP/PS1 de doença de Alzheimer.[85]

CD114 em neoplasias malignas

A ativação de STAT3 por GCSF/CD114 promove um fenótipo de célula-tronco tumoral, e o CD114 é proposto como biomarcador de células-tronco tumorais em tipos de câncer derivados da crista neural, como neuroblastoma e melanoma.[7-10]

Células CD114-positivas isoladas de tumores de neuroblastoma foram altamente tumorigênicas e capazes de autorrenovação e diferenciação.[7]

Estudos posteriores também demonstraram que a expressão de CD114 é limitada a uma subpopulação de células tumorais de melanoma que demonstram crescimento alterado e resistência ao tratamento, sugerindo que a expressão de CD114 pode ser um marcador para identificar células tumorais de melanoma que contribuem para a recidiva da doença e para os maus resultados dos pacientes.[10]

A expressão de CD114 é encontrada em tipos de tumor sólido adultos incluindo câncer de ovário, colo uterino, bexiga, e de pele, ainda que a maior parte dos estudos anteriores não tenha encontrado associações significativas entre expressão de CSF3R/CD114 e prognóstico avaliado por sobrevida.[7,10-18] Além disso, mutações no gene CSF3R foram descritas em um tipo atípico de leucemia crônica.[19,20] Em tumores cerebrais, a expressão de CD114 ocorre em meduloblastoma, o tipo mais comum de tumor cerebral pediátrico maligno, tanto em linhagens celulares, enxertos em camundongos e amostras de tumor primário. A presença de CD114 parece conferir resistência a quimioterapia citotóxica.[17] Em amostras de meduloblastoma obtidas de pacientes, há diferença de expressão do gene CSF3R entre tumores do subgrupo molecular Grupo 3 em comparação com os demais subgrupos, bem como entre os subtipos moleculares SHH γ, Grupo 3 α e Grupo 3 β.

No entanto, não foram encontradas associações significativas os níveis de expressão de CSF3R e a sobrevida global dos pacientes.[18]

Um estudo anterior em glioma descreveu a expressão disseminada de GCSF, tanto em nível de mRNA como de proteína, em amostras tumorais. A proliferação e migração celular foram estimuladas pelo tratamento com GCSF em células de glioblastoma que expressam CD114, e um anticorpo contra GCSF produziu efeitos opostos.[11]

A ligação do GCSF ao seu receptor CD114 (CSF3R) ativa a via de sinalização JAK–STAT, culminando na fosforilação e ativação do transdutor de sinal e ativador da transcrição 3 (STAT3), que atua como regulador transcricional de genes envolvidos na proliferação, na sobrevivência, na invasão e na manutenção de células-tronco tumorais no glioblastoma.[86]

O STAT3 regula diversos processos celulares incluindo o crescimento celular, a diferenciação e a apoptose, sendo frequentemente ativado durante a genêse tumoral. Deste

CC BY

modo, a sinalização STAT3 foi considerada importante para a manutenção de subpopulações semelhantes a células tronco tumorais, incluindo de glioblastoma.[87]

Inibidores específicos de STAT3 estão sendo desenvolvidos atualmente e representam uma nova classe estimulante de agentes terapêuticos com probabilidade de serem eficazes contra as subpopulações de células tronco tumorais, nesses tumores.[7]

Assim, o volume de evidências a respeito do possível papel de CSF3R/CD114 como biomarcadores prognósticos ou alvos terapêuticos em glioblastoma ou outros tipos de glioma é muto limitado. Neste contexto, este estudo teve como objetivo avaliar a expressão do gene CSF3R e sua correlação com a sobrevida global em tumores de pacientes com distintos subtipos de glioma, com foco especial no glioblastoma.

Aspectos conceituais

Gliomas constituem o grupo mais frequente de tumores malignos primários do sistema nervoso central em adultos,[88] o curso clínico é heterogêneo, com sobrevida mediana 14-16 meses no glioblastoma IDH-wildtype,[89] e podendo ultrapassar 8–10 anos em gliomas difusos IDH-mutantes de menor grau.[90]

Esses tumores são classificados em diferentes tipos, de acordo com o tipo de célula de onde se originam ou com o qual compartilham características histológicas, sendo então classificados em ependimomas, astrocitomas e oligodendrogliomas. Destes, os astrocitomas são o tipo mais comum dos tumores gliais.[32]

Nos gliomas, as células tumorais residuais frequentemente levam à recorrência e progressão maligna, com alguns gliomas tendo tendência a progredir para glioblastoma,[31] uma neoplasia muito agressiva.

Embora a classificação morfológica baseada na histopatologia forneça informações importantes para o diagnóstico do glioblastoma, ela tem limitação, pois não pode refletir a heterogeneidade desses tumores e, portanto, acaba sendo insuficiente para o manejo do paciente.[70]

A classificação de 2016 da OMS de tumores do SNC, portanto, reestruturou a classificação do glioblastoma incorporando características moleculares nas aparências histopatológicas e foi atualizada recentemente, em 2021, pelos avanços na compreensão molecular e genética dos tumores do SNC,[4] de modo que houve avanço do papel do diagnóstico molecular na subclassificação do glioblastoma.

De fato, o glioblastoma é dos primeiros tipos de tumor que foram investigados sistematicamente por grandes projetos internacionais de câncer, por exemplo, TCGA, devido à sua grande incidência e na coorte Gene Expression Omnibus, o glioblastoma correspondeu a 57,51% (n = 153) da amostra.

O gene CSF3R codifica a proteína GCSFR. O GCSFR apresenta diferenciação dando origem ao CD114 que é o receptor do fator estimulador de colônias de granulócitos (GCSF).

O fator estimulador de colônias granulocíticas (GCSF) foi primeiramente identificado em células da medula óssea e derivados, e é uma citocina, ou seja, pequena proteína que atua como mensageiro do sistema imunológico, codificada pelo gene CSF3 que atua como fator de crescimento hematopoiético regulando a função de precursores granulocíticos e de neutrófilos.[6,7]

As ações do GCSF são mediadas pela ativação de seu receptor, denominado GCSFR ou CD114. O GCSF humano recombinante é clinicamente usado para prevenir neutropenia, devido aos seus efeitos na mobilização e maturação de neutrófilos.[83] A sinalização GCSF/CD114 também foi investigada como modulador da sobrevivência neuronal, plasticidade sináptica[6,28,29,84],85 e câncer.[7,10-20]

Especificamente, o CD114 foi proposto como marcador para identificar subpopulações de células-tronco cancerígenas associadas à tumorigenicidade, metástase e resistência ao tratamento.[7,9,10]

Em tumores epiteliais de pele, a presença de CD114 é significativamente maior em comparação à pele normal, doença de Bowen ou ceratose actínica, e foi associada à carcinogênese. No entanto, nenhuma associação entre a expressão proteica de CD114 e mortalidade do paciente foi encontrada.[13]

Da mesma forma, diferentes níveis de transcrições de CSF3R ocorrem entre diferentes subgrupos de tumores e subtipos de meduloblastomas, mas nenhuma associação significativa com a sobrevida dos pacientes foi estabelecida.[18]

Um estudo anterior em glioma analisou a expressão de RNA e proteína de GCSF e CD114 em um conjunto de 22 gliomas humanos (grau II, III e IV da OMS) e culturas de células derivadas desses tumores.

Embora a expressão de GCSF e CD114, bem como a do fator estimulante de colônias de granulócitos e macrófagos (GMCSF) e seu receptor, tenha sido encontrada em todos os gliomas e culturas de células, a expressão conjunta de ambos os fatores e seus receptores foi observada seletivamente em tumores de grau IV (GBMs) e, portanto, a expressão se correlaciona com o estágio avançado do tumor.[11] Isso torna a compreensão da expressão do gene CSF3R importante para conhecer a oncogênese de cada tipo tumoral e, eventualmente, buscar meios para bloqueá-la.

O Transdutor de Sinal e Ativador da Transcrição 3 (STAT3) regula diversos processos celulares, incluindo crescimento celular, diferenciação e apoptose, e é frequentemente ativado durante a gênese tumoral, deste modo, a sinalização STAT3 foi considerada importante para a manutenção de subpopulações semelhantes a células tronco cancerígenas, incluindo o glioblastoma.[87]

Em comparação com o tecido neural não tumoral (n = 8), foram encontrados níveis significativamente mais altos de transcrições de CSF3R no astrocitoma, astrocitoma pilocítico e glioblastoma.

As análises de transcrição presentes indicam que associação significativa entre altos níveis de mRNA do CSF3R e pior prognóstico medido através da sobrevida global mais curta foi encontrada em pacientes com gliomas.

Analisando-se as 266 amostras de gliomas da corte GEO- (GSE 16011), observou-se maior expressão de CSF3R/CD114 a qual estava associada a pior

prognóstico, pautado na sobrevida global mais curta.

Da mesma forma, houve associação significativa entre altos níveis de mRNA de CSF3R e sobrevida global mais curta nos pacientes com GBM (n = 150; p < 0,05).

Essas descobertas iniciais in siílico sugerem que estudos experim entais adicionais devem caracterizar os efeitos da inibição de GCSF/CD114 em modelos experimentais de GBM.

Os tumores IDH-selvagem ocorrem tipicamente em pacientes de mais idade, enquanto os tumores com mutação IDH, que correspondem a cerca de 10% dos casos, acometem pacientes mais jovens e se originam de gliomas de grau mais baixo além de apresentarem melhor prognóstico.[2,4]

Não foi encontrado impacto significativo da expressão de mRNA do CSF3R na sobrevida global quando os pacientes com GBM foram divididos de acordo com o status do IDH (mutado vs. tipo selvagem), possivelmente devido ao número limitado de amostras disponíveis em cada subgrupo.

Além disso, não houve diferença significativa nos níveis de CSF3R entre GBM com IDH do tipo selvagem e aqueles com mutação em IDH. Algumas mutações do IDH1 são consideradas marcadores prognósticos, com pacientes portadores de tumores mutados apresentando melhor sobrevida global.[90] Corroborando com esses dados, foi observada sobrevida global pior em pacientes com GBM IDH do tipo selvagem.

Um estudo relatou que em camundongos portadores de GBM do tipo selvagem com mutação, o GCSF é secretado pelas CSCs do GBM, e o bloqueio do GCSF acelera a progressão do tumor agindo nas células mieloides que infiltram o tumor.[91]

O STAT3 está envolvido na mediação dos efeitos celulares da ativação do CD114. Vários estudos indicaram que STAT3 é oncogene no GBM. A ativação de STAT3 está associada à sobrevida global mais curta e livre de progressão em pacientes com GBM,92 e STAT3 é necessário para a manutenção de um fenótipo CSC em células GBM.[93] STAT3 pode ter papel duplo no GBM, promovendo ou suprimindo a progressão do GBM.[94,95]

Experimentos futuros devem investigar o papel do STAT3 a jusante do CD114 em diferentes tipos de glioma.

CONCLUSÃO

Explorar o papel do CD114 em linhagens celulares de gliomas, de outros tumores primários e no microambiente tumoral em estudos futuros, pode melhorar a compreensão do papel do GCSF e de fatores de crescimento semelhantes na progressão das neoplasias malignas do SNC. Análises genômicas são hoje o padrão-ouro para categorização dos subtipos tumorais, apresentando ainda alguma sobreposição entre os grupos, porém menos do que a histologia clássica. Os biomarcadores são essenciais não somente para o diagnóstico e prognóstico mas tambem no planejamento terapeutico personalizado.[A] pesquisa de proteínas e receptores específicos em células cancerígenas do SNC pode determinar a identificação de alvos moleculares que, quando inoperantes, podem inibir o crescimento a proliferação e a disseminação da neoplasia, bem como permitir o desenvolvimento de terapias direcionadas seletivamente aos gliomas. Várias estratégias para a busca de terapias dirigidas molecularmente, ou terapias-alvo, têm sido desenvolvidas com base na inibição de componente da sinalização celular nas células tumorais ou seu microambiente. Várias dessas terapias experimentais já passaram por avaliação em ensaios clínicos. A inibição de receptores de fator de crescimento ou de seus ligantes é estratégia terapêutica que interrompe os sinais que promovem o crescimento e a proliferação celular, principalmente no contexto do tratamento dos gliomas e que embora esperado, o desfecho primário do aumento da sobrevida ainda não foi alcançado.

REFERÊNCIAS

1. Wen PY, Kesari S. Malignant gliomas in adults. N Engl J Med. 2008;359(5):492-507. doi: https://doi.org/10.1056/NEJMra0708126
2. Alexander BM, Cloughesy TF. Adult glioblastoma. J Clin Oncol. 2017;35(21):2402-9. doi: https://doi.org/10.1200/jco.2017.73.0119
3. Funakoshi Y, Hata N, Kuga D, Hatae R, Sangatsuda Y, Fujioka Y, et al. Pediatric glioma: An update of diagnosis, biology, and treatment. Cancers (Basel). 2021;13(4):758. doi: https://doi.org/10.3390/cancers13040758
4. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella?Branger D, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: A summary. Neuro Oncol. 2021;23(8):1231-51. doi: https://doi.org/10.1093/neuonc/noab106
5. Hardigan AA, Jackson JD, Patel AP. Surgical management and advances in the treatment of glioma. Semin Neurol. 2023;43(6):810-24. doi: https://doi.org/10.1055/s-0043-1776766
6. Schneider A, Kruger C, Steigleder T, Weber D, Pitzer C, Laage R, et al. The hematopoietic factor G?CSF is a neuronal ligand that counteracts programmed cell death and drives neurogenesis. J Clin Investig. 2005;115:2083?98. https://doi.org/10.1172/jci23559
7. Zage PE, Whittle SB, Shohet JM. CD114: a new member of the neural crest?derived cancer stem cell marker family. J Cell Biochem. 2017;118:221-31. doi: https://doi.org/10.1002/jcb.25656
8. Agarwal S, Lakoma A, Chen Z, Hicks J, Metelitsa LS, Kim ES, et al. G-CSF Promotes Neuroblastoma Tumorigenicity and Metastasis via STAT3-Dependent Cancer Stem Cell Activation. Cancer Res. 2015;75;(12):2566-79. doi: https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-14-2946
9. Hsu DM, Agarwal S, Benham A, Coarfa C, Trahan DN, Chen Z, et al. G?CSF receptor positive neuroblastoma subpopulations are enriched in chemotherapy?resistant or relapsed tumors and are highly tumorigenic. Cancer Res. 2013;73(13):4134-46. https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-12-4056
10. Zhang L, Agarwal S, Shohet JM, Zage PE. CD114 expression mediates melanoma tumor cell growth and treatment resistance. Anticancer Res. 2015;35(7):3787-92.
11. Mueller MM, Herold?Mende CC, Riede D, Lange M, Steiner HH, Fusenig NE. Autocrine growth regulation by granulocyte colony?stimulating factor and granulocyte?macrophage colony?stimulating factor in human gliomas with tumor progression. Am J Pathol. 1999;155(5):1557-67. doi: https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)65472-7
12. Kyo S, Kanaya T, Takakura M, Inoue M. A case of cervical cancer with aggressive tumor growth: Possible autocrine growth stimulation by G?CSF and IL?6. Gynecol Oncol. 2000;78(Pt 1):383-7. doi: https://doi.org/10.1006/gyno.2000.5904
13. Hirai K, Kumakiri M, Fujieda S, Sunaga H, Lao LM, Imamura Y, et al. Expression of granulocyte colony?stimulating factor and its receptor in epithelial skin tumors. J Dermatol Sci. 2001;25(3):179-88. https://doi.org/10.1016/s0923- 1811(00)00131-6

14. Savarese TM, Mitchell K, McQuain C, Campbell CL, Guardiani R, Wuu J, et al. Coexpression of granulocyte colony stimulating factor and its receptor in primary ovarian carcinomas. Cancer Lett. 2001;162(1):105-15. https://doi.org/10.1016/s0304-3835(00)00623-6"

15. Chakraborty A, Guha S. Granulocyte colony-stimulating factor/granulocyte colony-stimulating factor receptor biological axis promotes survival and growth of bladder cancer cells. Urology. 2007;69(6):1210-5. doi: https://doi.org/10.1016/j.urology.2007.02.035

16. Hanumanthu VS, Pirruccello SJ. GCSF?R expression in myelodysplastic and myeloproliferative disorders and blast dysmaturation in CML. Am J Clin Pathol. 2013;140(2):155-64. doi: https://doi.org/10.1309/AJCPCLHZR5KUHUBM

17. Paul SR, Huo Y, Liu A, Lesperance J, Garancher A, Wechsler-Reya RJ, et al. Characterization of G?CSF receptor expression in medulloblastoma. Neurooncol. 2020;2(1):vdaa062. https://doi.org/10.1093/noajnl/vdaa062

18. Monteiro JM, Reis Ramos JI, Teixeira e Sousa I, Bighetti?Trevisan RL, Ribas- Filho JM, Isolan GR. Identification of CD114 membrane receptors as a molecular target in medulloblastomas. Int J Mol Sci. 2023;24(6):5331. doi: https://doi.org/10.3390/ijms24065331

19. Maxson JE, Gotlib J, Pollyea DA, Fleischman AG, Agarwal A, Eide CA, et al. Oncogenic CSF3R mutations in chronic neutrophilic leukemia and atypical CML. N Engl J Med. 2013;368(19):1781-90. https://doi.org/10.1056/nejmoa1214514

20. Maxson JE, Ries RE, Wang YC, Gerbing RB, Kolb EA, Thompson SL, et al. CSF3R mutations have a high degree of overlap with CEBPA mutations in pediatric AML. Blood. 2016;127(24):3094-98. https://doi.org/10.1182/blood- 2016-04-709899

21. Venkatesh HS, Johung TB, Caretti V, Noll A, Tang Y, Nagaraja S, et al. Neuronal activity promotes glioma growth through neuroligin?3 secretion. Cell. 2015;161(4):803-16. doi: https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.04.012

22. Venkatesh HS, Morishita W, Geraghty AC, Silverbush D, Gillespie SM, Arzt M, et al. Electrical and synaptic integration of glioma into neural circuits. Nature. 2019;573(7775):539-45. doi: https://doi.org/10.1038/s41586-019-1563-y

23. Pinheiro KV, Thomaz A, Souza BK, Metcalfe VA, Freire NH, Brunetto AT, de Farias CB, et al. Expression and pharmacological inhibition of TrkB and EGFR in glioblastoma. Mol Biol Rep. 2020;47:6817-28. https://doi.org/10.1007/s11033- 020-05739-2

24. Thomaz A, Jarger M, Brunett AL, Brunetto AT, Gregianin L, de Farias CB, et al. Neurotrophin signaling in medulloblastoma. Cancers. 2020;12(9):2542. doi: https://doi.org/10.3390/cancers12102542

25. Krsna S, Choudhury A, Keough MB, Seo K, Ni L, Kakaizada S, et al. Glioblastoma remodelling of human neural circuits decreases survival. Nature. 2023;617(7961):599-607. doi: https://doi.org/10.1038/s41586-023-06036-1

26. Rodrigues EM, Giovanini AF, Ribas CAPM, Malafaia O, Roesler R, Isolan GR. The nervous system development regulator neuropilin?1 as a potential prognostic marker and therapeutic target in brain cancer. Cancers. 2023;15(20):4922. https://doi.org/10.3390/cancers15204922

27. Wallner S, Peters S, Pitzer C, Resch H, Bogdahn U, Schneider A. The granulocyte?colony stimulating factor has a dual role in neuronal and vascular plasticity. Front Cell Dev Biol. 2015;3:48. doi: https://doi.org/10.3389/fcell.2015.00048

28. Su Y, Cui L, Piao C, Li B, Zhao LR. The effects of hematopoietic growth factors on neurite outgrowth. PLoS One. 2013;8(10):e75562. doi: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0075562

29. He J, Russell T, Qiu X, Hao F, Kyle M, Chin L, et al. The contribution of stem cell factor and granulocyte colony-stimulating factor in reducing neurodegeneration and promoting neurostructure network reorganization after traumatic brain injury. Brain Res. 2020;1746:147000.doi: https://doi.org/10.1016/j.brainres.2020.147000"

30. Beckhauser AP, Nisihara RM, Tonial AF, Nassif PAN, dos Santos CEO, Lages Neto M, et al. O papel da obesidade (e da perda de peso pela cirurgia bariátrica) nas doenças autoimunes. BioSCIENCE. 2024;82:e032

31. Hou L, Tian L, Li J, Zhang Z, Han X, Zhou H, et al. Systematic Analysis of an Immune-Related Gene Signature for Predicting Prognosis and Immune Characteristics in Primary Lower Grade Glioma. Biomed Res Int. 2025:2025:6180391.https://doi.org/10.1155/bmri/6180391

32. Jov?evska I. Genetic secrets of long-term glioblastoma survivors. Bosn J Basic Med Sci. 2019;19(2):116-24. https://doi.org/10.17305/bjbms.2018.3717

33. Berger TR, Wen PY, Lang-Orsini M, Chukwueke UN. World Health Organization 2021 classification of central nervous system tumors and implications for therapy for adult-type gliomas: A review. JAMA Oncol. 2022;8(10):1493-501. doi: https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2022.2844

34. Olar A, Aldape KD. Using the molecular classification of glioblastoma to inform personalized treatment. JPathol. 2014;232(2):165-77. https://doi.org/10.1002/path.4282

35. Noroxe DS, Poulsen HS, Lassen U. Hallmarks of glioblastoma: a systematic review. ESMO. 2016;1:e000144. http://doi.org/10.1136/esmoopen-2016-000144

36. de Oliveira LBC, Malafaia O, Tabushi FS, Carvalhal SRS, Ioshii SO, Schuh R, et al. Análise de citocinas e CD68 na aorta: novos parâmetros para estudo da inflamação no diabete melito tipo 2. BioSCIENCE. 2025;83(S2):e00023

37. Roda D, Veiga P, Melo JB, Carreira IM, Ribeiro IP. Principles in the management of glioblastoma. Genes (Basel). 2024;15(4):501. doi: https://doi.org/10.3390/genes15040501

38. Schwartzbaum JA, Fisher JL, Aldape KD, Wrensch M. Epidemiology and molecular pathology of glioma. Nat Clin Pract Neurol. 2006;2(9):494?503. https://doi.org/10.1038/ncpneuro0289

39. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJB, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. N Engl J Med. 2005;352(10):987-96. doi: https://doi.org/10.1056/NEJMoa043330

40. Bao J, Sun R, Pan Z, Wei S. Current chemotherapy strategies for adults with IDH-wildtype glioblastoma. Front Oncol. 2024;14:1438905. doi: https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1438905

41. Ippen FM, Scherm A, Kessler T, Hau P, Agkatsev S, Baurecht H, et al. Targeted agents in patients with progressive glioblastoma-a systematic meta-analysis of randomized clinical trials. Cancer Med. 2024;13(12):e7362. https://doi.org/10.1002/cam4.7362

42. Rich JN, Bigner DD. Development of novel targeted therapies in the treatment of malignant glioma. Nat Rev Drug Discov. 2004;3(5):430-46. https://doi.org/10.1038/nrd1380

43. Tang J, Karbhari N, Campian JL. Therapeutic targets in glioblastoma: molecular pathways, emerging strategies, and future directions. Cells. 2025;14(7):494. doi: https://doi.org/10.3390/cells14070494

44. Bae WH, Maraka S, Daher A. Challenges and advances in glioblastoma targeted therapy: the promise of drug repurposing and biomarker exploration. Front Oncol. 2024;14:1441460. doi: https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1441460

45. Jacome MA, Wu Q, Pina Y, Erame AB. Evolution of molecular biomarkers and precision molecular therapeutic strategies in glioblastoma. Cancers (Basel). 2024;16(21):3635. https://doi.org/10.3390/cancers16213635

46. Tataranu LG, Turliuc S, Kamel A, Rizea RE, Dricu A, Staicu GA, et al. Glioblastoma tumor microenvironment: an important modulator for tumoral progression and therapy resistance. Curr Issues Mol Biol. 2024;46(9):9881-94. doi: https://doi.org/10.3390/cimb46090588

47. Stoyanov GS, Dzhenkov DL. On the Concepts and History of Glioblastoma Multiforme - Morphology, Genetics and Epigenetics. Folia Med (Plovdiv). 2018;60(1):48-66. https://doi.org/10.1515/folmed-2017-0069

48. Martin?Villalba A, Okuducu AF, von Deimling A. The evolution of our understanding on glioma. Brain Pathol. 2008;18(3):455-63. https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.2008.00136.x

49. Reiman ZJ, Yan H. Isocitrate dehydrogenase 1 and 2 mutations in cancer: alterations at a crossroads of cellular metabolism. J Natl Cancer Inst. 2010;102(13):932-41. https://doi.org/10.1093/jnci/djq187

50. Sardeto GA, Boss LEC, Pacheco MJR. O impacto da obesidade nos resultados pós-operatórios de operações abdominais.BioSCIENCE. 2024;82:e042

51. Brandes AA, Franceschi E, Tosoni A, Benevento F, Scopece L, Mazzocchi V, et al. Temozolomide concomitant and adjuvant to radiotherapy in elderly patients with glioblastoma: correlation with MGMT promoter methylation status. Cancer. 2009;115(15):3512-8. doi: https://doi.org/10.1002/cncr.24406

CC BY

52. Gal O, Mehta MP, Kotecha R. Radiotherapeutic advances in the management of glioblastoma.J Neurooncol. 2024;170(3):509–20. doi: https://doi.org/10.1007/s11060-024-04824-x"

53. Inggas MAM, Patel U, Wijaya JH, Otinashvili N, Menon VR, Iyer AK, et al. The role of temozolomide as adjuvant therapy in glioblastoma management: a systematic review and meta-analysis. BMC Cancer. 2025;25(1):399. https://doi.org/10.1186/s12885-025-13757-1

54. Minniti G, de Sanctis V, Muni R, Filippone F, Bozzao A, Valeriani M, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma in elderly patients. JNeurooncol. 2008;88(1):97–103. https://doi.org/10.1007/s11060-008-9538-0"

55. Brown TJ, Brennan MC, Li M, Church EW, Brandmeir NJ, Rakszawski KL, et al. Association of the extent of resection with survival in glioblastoma: A systematic review and meta-analysis. JAMA Oncol. 2016;2(11):1460-9. doi: https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.1373

56. Nagae LM, Pinho M da C, Funari MB de G. Tractography. Einstein. 2010; 8(2 Pt 1):252-3. https://doi.org/10.1590/S1679-45082010AI1112

57. GerritsenJKW, Broekman MLD, de Vleeschouwer S, Schucht P, Nahed BV, Berger MS, et al. Safe surgery for glioblastoma: Recent advances and modern challenges. Neurooncol Pract. 2022;9(5):364–79. doi: https://doi.org/10.1093/nop/npac019"

58. Revilla-PachecoF, Rodríguez-SalgadoP, Barrera-RamírezM, Morales-Ruiz MP, Loyo-Varela M, Rubalcava-Ortega J, et al. Extent of resection and survival in patients with glioblastoma multiforme: systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore).2021;100(25):e26432. https://doi.org/10.1097/md.0000000000026432

59. Sanai N, Polley MY, McDermott MW, Parsa AT, Berger MS. An extent of resection threshold for newly diagnosed glioblastomas. J Neurosurg. 2011;115(1):3?8. https://doi.org/10.3171/2011.2.jns10998

60. Parisi S, Corsa P, Raguso A, Perrone A, Cossa S, Munafo T, et al. Temozolomide and radiotherapy versus radiotherapy alone in high grade gliomas: a very long term comparative study and literature review. Biomed Res Int. 2015;2015:620643. doi: https://doi.org/10.1155/2015/620643

61. Zhao Y, Wu J, Shi L. Adjuvant temozolomide for the treatment of glioblastoma: a meta?analysis of randomized controlled studies. Clin Neuropharmacol. 2021;44(4):132-7. doi: https://doi.org/10.1097/WNF.0000000000000449

62. Singh N, Miner A, Hennis L, Mittal S. Mechanisms of temozolomide resistance in glioblastoma - a comprehensive review. Cancer Drug Resist. 2021;4(1):17-43. doi: https://doi.org/10.20517/cdr.2020.79

63. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive genomic characterization defines human glioblastoma genes and core pathways. Nature. 2008;455(7216):1061-8. doi: https://doi.org/10.1038/nature07385

64. Politis A, Stavrinou L, Kalyvas A, Boviatsis E, Piperi C, et al. Glioblastoma: molecular features, emerging molecular targets and novel therapeutic strategies. Crit Rev Oncol Hematol. 2025;104764. https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2025.104764"

65. Roesler R, Brunetto AT, Abujamra AL, de Farias CB, Brunetto AL, Schwartsmann G. Current and emerging molecular targets in glioma. Expert Rev Anticancer Ther. 2010;10(11):1735?51. https://doi.org/10.1586/era.10.167

66. An Z, Aksoy O, Zheng T, Fan QW, Weiss WA. Epidermal growth factor receptor and EGFRvIII in glioblastoma: signaling pathways and targeted therapies. Oncogene. 2018;37(12):1561-75. doi: https://doi.org/10.1038/s41388-017-0045- 7

67. Brennan CW, Verhaak RGW, McKenna A, Campos B, Noushmehr H, Salama SR, et al. The somatic genomic landscape of glioblastoma. Cell. 2013;155(2):462-77. doi: https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.09.034

68. HuseJT, Holland EC. Targeting brain cancer: advances in the molecular pathology of malignant glioma and medulloblastoma. Nat Rev Cancer. 2010;10(5):319-31. https://doi.org/10.1038/nrc2818

69. Ismailov A, Spallone A, Belogurov-Jr A, Herbert A, Poptsova M. Molecular biology of the deadliest cancer ? glioblastoma: what do we know? Front Immunol. 2025;16:1530305. https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1530305

70. Lan Z, Li X, Zhang X. Glioblastoma: an update in pathology, molecular mechanisms and biomarkers. Int J Mol Sci. 2024;25(2):3040. doi: https://doi.org/10.3390/ijms25023040

71. Zhang Y, Dube C, Gibert-Jr M, Cruickshanks N, Wang B, Coughlan M, et al. The p53 Pathway in Glioblastoma. Cancers (Basel). 2018;10(9):297. https://doi.org/10.3390/cancers10090297

72. Ushio Y, Tada K, Shiraishi S, Kamiryo T, Shinojima N, Kochi M, et al. Correlation of molecular genetic analysis of p53, MDM2, p16, PTEN, and EGFR and survival of patients with anaplastic astrocytoma and glioblastoma. Front Biosci. 2003;8:e281-8. https://doi.org/10.2741/865

73. Minucci S, Pelicci PG. Histone deacetylase inhibitors and the promise of epigenetic (and more) treatments for cancer. Nat Rev Cancer. 2006;6(1):38-51. https://doi.org/10.1038/nrc1779

74. Lucchini S, Constantinou M, Marino S. Unravelling the mosaic: Epigenetic diversity in glioblastoma. Mol Oncol. 2024;18(12):2871-89. doi: https://doi.org/10.1002/1878-0261.13706

75. Anderson NM, Simon MC. The tumor microenvironment. Curr Biol. 2020;30(16):R921-5. doi: https://doi.org/10.1016/j.cub.2020.06.081

76. Truffi M, Sorrentino L, Corsi F. Fibroblasts in the tumor microenvironment. Adv Exp Med Biol. 2020;1234:15-29. doi: https://doi.org/10.1007/978-3-030-04414- 0_2

77. Robinson SD, Filippopoulou C, Besta S, Samuels M, Betrán AL, Ajamieh MA, et al. Spatial biology - unravelling complexity within the glioblastoma microenvironment. Trends Mol Med. 2025;25:S1471?4914(25):00014?0. doi: https://doi.org/10.1016/j.molmed.2025.01.014

78. Tataranu LG, Turliuc S, Rizea RE, Dricu A, Alexandru O, Staicu GA, et al. A synopsis of biomarkers in glioblastoma: past and present. Curr Issues Mol Biol. 2024;46(7):6903-39. doi: https://doi.org/10.3390/cimb46070412

79. Abdullah KG, Adamson C, Brem S. The molecular pathogenesis of glioblastoma. Glioblastoma. 2017:21-31. https://doi.org/10.1016/B978-0-323-47660-7.00003-3

80. Ghosh N, Chatterjee D, Datta A. Tumor heterogeneity and resistance in glioblastoma: the role of stem cells. Apoptosis. 2025. doi: https://doi.org/10.1007/s10495-025-02123-y

81. Singh SK, Hawkins C, Clarke ID, Squire JA, Bayani J, Hide T, et al. Identification of human brain tumour initiating cells. Nature. 2004;432(7015):396-401. doi: https://doi.org/10.1038/nature03128

82. Kumar A, Vashishta M, Long L, Wu X, Lu JJ, Guha C, et al. The role of Notch, Hedgehog, and Wnt signaling pathways in the resistance of tumors to anticancer therapies. Front Cell Dev Biol. 2021;9:e650772. doi: https://doi.org/10.3389/fcell.2021.650772

83. Park SD, Saunders AS, Reidy MA, Bender DE, Clifton S, Morris KT. A review of granulocyte colony?stimulating factor receptor signaling and regulation with implications for cancer. Front Oncol. 2022;12:932608. https://doi.org/10.3389/fonc.2022.932608

84. Sarkala HB, Jahanshahi M, Dolatabadi LK, Namavar MR. G?CSF improved the memory and dendritic morphology impairments in the hippocampal CA1 pyramidal neurons after brain ischemia in male rats. Metab Brain Dis. 2023;38(8):2573?81. https://doi.org/10.1007/s11011-023-01286-4

85. Song S, Wang X, Sava V, Weeber EJ, Sanchez-Ramos J. In vivo administration of granulocyte colony?stimulating factor restores long?term depression in hippocampal slices prepared from transgenic APP/PS1 mice. J Neurosci Res. 2014;92(8):975-80. https://doi.org/10.1002/jnr.23378

86. Ahsan H, Asghar M, Malik SI. Potential diagnostic and drug target markers in glioblastoma. Sci Rep. 2024;14(1):7292. https://doi.org/10.1038/s41598-024- 57752-1

87. Sherry MM, Reeves A, Wu JK, Cochran BH. STAT3 is required for proliferation and maintenance of multipotency in glioblastoma stem cells. Stem Cells. 2009;27(10):2383-92.https://doi.org/10.1002/stem.185

88. Ostrom QT, Price M, Neff C, Cioffi G, Waite KA, Kruchko C, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2015-2019. Neuro Oncol. 2022;24(Suppl 5):v1- v95. https://doi.org/10.1093/neuonc/noac202

89. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, van den Bent MJ, Taphoorn MJB, Janzer RC, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. Lancet Oncol. 2009 May;10(5):459-66.https://doi.org/10.1016/s1470-2045(09)70025-7

CC BY

90. Sareen H, Ma Y, Becker TM, Roberts TL, de Souza P, Powter B. Molecular biomarkers in glioblastoma: a systematic review and meta?analysis. Int J Mol Sci. 2022;23(16):8835. https://doi.org/10.3390/ijms23168835

91. Alghamri MS, McClellan BL, Avvari RP, Thalla R, Carney S, Hartlage CS, et al. G-CSF secreted by mutant IDH1 glioma stem cells abolishes myeloid cell immunosuppression and enhances the efficacy of immunotherapy. Sci Adv. 2021;7(40):eabh3243. doi: https://doi.org/10.1126/sciadv.abh3243

92. Masliantsev K, Pinel B, Balbous A, Guichet PO, Tachon G, Milin S, et al. Impact of STAT3 phosphorylation in glioblastoma stem cells radiosensitization and patient outcome. Oncotarget. 2017;9(3):3968-79.https://doi.org/10.18632/oncotarget.23374

93. Im CN, Yun HH, Song B, Youn DY, Cui MN, Kim HS, et al. BIS?mediated STAT3 stabilization regulates glioblastoma stem cell?like phenotypes. Oncotarget. 2016;7(23):35056-70. doi: https://doi.org/10.18632/oncotarget.9039

94. De la Iglesia N, Konopka G, Lim KL, Nutt CL, Bromberg JF, Frank DA, et al. Deregulation of a STAT3-interleukin 8 signaling pathway promotes human glioblastoma cell proliferation and invasiveness. J Neurosci. 2008;28(23):5870-8. doi: https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5387-07.2008

95. Luwor RB, Stylli SS, Kaye AH. The role of Stat3 in glioblastoma multiforme. J Clin Neurosci. 2013;20(7):907-11. https://doi.org/10.1016/j.jocn.2013.03.006