

Estado da publicação: O preprint foi publicado em um periódico como um artigo  
DOI do artigo publicado: <https://doi.org/10.55684/2024.82.e035>

## RECEPTORES DE MEMBRANA GABRA5 SÃO ALVOS MOLECULARES NA IDENTIFICAÇÃO DE GLIOMAS?

Rafael Badalotti, Allan Fernando Giovanini, Rafael Roesler, Ricardo Silva dos Santos, Osvaldo Malafaia, Jurandir Marcondes Ribas-Filho, Gustavo Rassier Isolan

<https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.8350>

Submetido em: 2024-03-27

Postado em: 2024-03-27 (versão 1)

(AAAA-MM-DD)

Artigo de Revisão

## RECEPTORES DE MEMBRANA GABRA5 SÃO ALVOS MOLECULARES NA IDENTIFICAÇÃO DE GLIOMAS?

### *ARE GABRA5 MEMBRANE RECEPTORS MOLECULAR TARGETS IN THE IDENTIFICATION OF GLIOMAS?*

Rafael Badalotti<sup>1,4</sup>, Allan Fernando Giovanini<sup>1</sup>, Rafael Roesler<sup>2</sup>, Ricardo Silva dos Santos<sup>3,4</sup>, Osvaldo Malafaia<sup>1</sup>, Jurandir Marcondes Ribas Filho<sup>1</sup>, Gustavo Rassier Isolan<sup>1,4,5</sup>

Afiliação dos autores: <sup>1</sup>Instituto Presbiteriano Mackenzie, São Paulo, SP, Brasil; <sup>2</sup>Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Departamento de Farmacologia, Porto Alegre RS; <sup>3</sup>Instituto do Cérebro (INSCER), PUC Rio Grande do Sul; <sup>4</sup>Centro Avançado de Neurologia e Neurocirurgia (CEANNE Brasil); <sup>5</sup>Spalt Therapeutics – Cilla Tech Park, Guarapuava, PR, Brasil.

#### ORCID

Rafael Badalotti – <https://orcid.org/0009-0007-1930-3844>

Allan Fernando Giovanini - <https://orcid.org/0000-0002-1637-2955>

Rafael Roesler - <https://orcid.org/0000-0001-6016-2261>

Ricardo Silva dos Santos – <https://orcid.org/0009-0009-5246-5161>

Osvaldo Malafaia - <https://orcid.org/0000-0002-1829-7071>

Jurandir Marcondes Ribas Filho - <https://orcid.org/0000-0002-5251-7672>

Gustavo Rassier Isolan - <https://orcid.org/0000-0002-7863-0112>

#### Correspondência

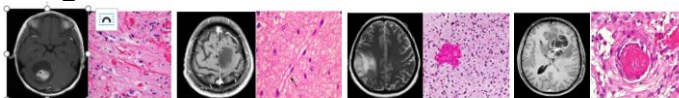
Gustavo Rassier Isolan

Email: [Gustavo.isolan@fempar.edu.br](mailto:Gustavo.isolan@fempar.edu.br)

Conflito de interesse: Nenhum

Financiamento: Em parte pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) – Código de financiamento 001

#### Imagem



Astrocitomas: A) grau 1; B) grau 2; C) grau 3; D) grau 4

#### Mensagem Central

Gliomas são os tumores primários mais comuns e a maioria é formada por glioblastomas, com graus elevados de proliferação e invasão. Imunoterapia e geneterapia não têm mostrado eficácia e, por isso, é necessário buscar conhecimento de novas moléculas e genes envolvidos na sua carcinogênese. Assim este estudo procurou avaliar se o receptor do ácido gama-aminobutírico alfa 5 (GABRA5) é potencial alvo terapêutico ou biomarcador para gliomas de diferentes subgrupos, e ver a correlação entre os níveis de ácido ribonucleico mensageiro (mRNA) de GABRA5 com a sobrevida global.

## Perspectiva

Os níveis de mRNA de GABRA5 em amostras de gliomas de todos os subgrupos histológicos são menores em comparação ao controle. Não se observa correlação significativa entre níveis de mRNA de GABRA5 em pacientes com glioblastoma IDH1R132 mutado comparado ao IDH-selvagem. Além disso, também não há correlação entre os níveis de mRNA de GABRA5 com a sobrevida dos subgrupos avaliados. O conhecimento atual sobre esse gene e sua proteína ainda é limitado, e há muitas questões a serem respondidas em relação ao seu papel como alvo molecular em gliomas. Este trabalho verificou se o receptor do ácido gama-aminobutírico alfa 5 (GABRA5) é potencial alvo terapêutico ou biomarcador para gliomas de diferentes subgrupos, e se há correlação entre os níveis de ácido ribonucleico mensageiro (mRNA) de GABRA5 com a sobrevida global.

## Contribuição dos autores

Conceituação: Rafael Badalotti

Investigação: Rafael Badalotti, Gustavo Rassier Isolan

Metodologia: Gustavo Rassier Isolan

Redação (esboço original): Todos os autores

Redação (revisão e edição): Todos os autores

**RESUMO - Introdução:** Gliomas são os tumores primários mais comuns do sistema nervoso central e a maioria é formada por glioblastomas, com graus elevados de proliferação e invasão, com heterogeneidade biológica e pouca resposta aos tratamentos atuais. Imunoterapia e geneterapia não têm mostrado eficácia e, por isso, é necessário buscar conhecimento de novas moléculas e genes envolvidos na sua carcinogênese. **Objetivos:** Avaliar se o receptor do ácido gama-aminobutírico alfa 5 (GABRA5) é potencial alvo terapêutico ou biomarcador para gliomas de diferentes subgrupos, e a correlação entre os níveis de ácido ribonucleico mensageiro (mRNA) de GABRA5 com a sobrevida global. **Métodos:** Revisão integrativa feita em plataformas virtuais, em português e inglês, realizada por descritores relacionados ao tema, descritos no DeCS como “glioma, sistema nervoso central, glioblastoma” com busca AND ou OR, considerando-se inicialmente o título e/ou resumo. Após, naqueles que tinham maior relação ao tema, foi realizada a leitura na íntegra dos textos. **Resultados:** Foram incluídos 36 artigos. **Conclusão:** Os níveis de mRNA de GABRA5 em amostras de gliomas de todos os subgrupos histológicos são menores, em comparação ao controle. Não foi observada correlação entre os níveis de mRNA de GABRA5 com a sobrevida global dos subgrupos avaliados.

**PALAVRAS-CHAVE** – Glioma. Sistema nervoso central. Glioblastoma.

**ABSTRACT - Introduction:** Gliomas are the most common primary tumors of the central nervous system. The majority are formed by glioblastomas, with high degrees of proliferation and invasion, with biological heterogeneity and little response to current treatments. Immunotherapy and genetherapy have not shown efficacy and, therefore, it is necessary to seek knowledge of new molecules and genes involved in their carcinogenesis. **Objectives:** To evaluate whether the alpha 5 gamma-aminobutyric acid receptor (GABRA5) is a potential therapeutic target or biomarker for gliomas of different subgroups, and the correlation between GABRA5 messenger ribonucleic acid (mRNA) levels and overall survival. **Methods:** Integrative review carried out on virtual platforms in Portuguese and English, carried out using descriptors related to the topic, described in DeCS as “glioma, central nervous system, glioblastoma, GABA,

GABRA5” with AND or OR search, initially considering the title and/or summary. Afterwards, in those that were most related to the topic, the texts were read in full.

**Results:** 36 articles were included. **Conclusion:** GABRA5 mRNA levels in glioma samples from all histological subgroups are lower compared to control. No correlation was observed between GABRA5 mRNA levels and overall survival in the evaluated subgroups.

**KEYWORDS** – Glioma. Central nervous system. Glioblastoma.

## INTRODUÇÃO

Gliomas são os tumores primários mais comuns do sistema nervoso central, com incidência geral de, aproximadamente, 4 a 5 por 100.000 por ano.<sup>1,2</sup> A maioria consiste em glioblastomas, que são altamente proliferativos e invasivos, caracterizados por notável heterogeneidade biológica e pouca resposta aos tratamentos atuais.<sup>3</sup> O prognóstico para aqueles com gliomas difusos de baixo grau é mais favorável, mas eles se transformam em gliomas malignos, com eventual prognóstico fatal.<sup>4</sup> A causa dos gliomas não é conhecida, sendo a exposição à alta dose de radiação ionizante um dos poucos fatores de risco reconhecidos.<sup>2</sup> O grau histológico<sup>5</sup> é fator preditivo do comportamento biológico e influencia na escolha da terapia adjuvante, radioterapia e/ou quimioterapia em protocolos.

O grau 1 se aplica às lesões de baixo potencial proliferativo, com possibilidade de cura apenas com ressecção cirúrgica. O grau 2 corresponde aos tumores infiltrativos e, apesar do baixo potencial proliferativo, frequentemente recorrem e tendem a progredir para graus maiores. Os de grau 3 têm malignidade histológica evidente, com atipia nuclear e mitoses; muitos desses pacientes recebem radioterapia e/ou quimioterapia. No grau 4, a citologia é francamente maligna, com frequentes mitoses e necroses, ampla disseminação em torno e propensão à disseminação cranioespinhal; a evolução é rápida para o óbito, independentemente de procedimentos cirúrgicos.

A Organização Mundial da Saúde<sup>6</sup> considera astrocitomas como grau 1 o pilocítico circunscrito; de grau 2, os difusos infiltrativos com citologia atípica; de grau 3, aqueles com anaplasia e atividade mitótica; e de grau 4, quando exibem proliferação microvascular e/ou necrose.

O prognóstico nos gliomas de baixo grau depende da graduação pré-operatória, sendo mais favorável em indivíduos com menos de 50 anos, escala de performance de Karnofsky maior que 80, localizados em áreas não eloquentes e com diâmetro menor ou igual a 4 cm.<sup>7</sup> Nos gliomas de alto grau (3 e 4), análise multivariada<sup>8</sup> demonstra melhor prognóstico em pacientes com escala de performance de Karnofsky maior que 80, idade menor que 45 anos, isocitrato desidrogenase tipo 1 mutado e com o gene promotor O6-metilguanina-DNA metiltransferase metilado.<sup>8</sup>

O tratamento dos gliomas é realizado com procedimento operatório, radioterapia e quimioterapia, o que aumenta a sobrevida, porém não alteram o desfecho fatal na maioria. Imunoterapia e geneterapia não têm mostrado eficácia. Por este motivo, torna-se necessária a busca do conhecimento de novas moléculas e genes envolvidos na carcinogênese desses tumores.

Um desses alvos moleculares é o ácido gama-aminobutírico (GABA), principal neurotransmissor inibitório do sistema nervoso central. Seu receptor GABA tipo A (GABA-A) medeia as respostas inibitórias rápidas pela abertura de canal de íons cloreto (Cl<sup>-</sup>), levando à hiperpolarização neuronal. Este receptor é constituído por combinações de diferentes subunidades, codificadas por gene específico.<sup>9</sup> O gene

receptor do ácido gama-aminobutírico alfa 5 (GABRA5) - que codifica a subunidade alfa 5 do receptor GABA-A - tem sido proposto como potencial alvo terapêutico ou biomarcador em gliomas.<sup>10</sup> No entanto, não há estudos detalhando sua expressão e correlação com desfechos clínicos em grandes coortes.

O objetivo desta revisão foi avaliar se o GABRA5 é potencial alvo terapêutico ou biomarcador para gliomas de diferentes subgrupos e se há correlação entre os níveis de ácido ribonucleico mensageiro (mRNA) de GABRA5 com a sobrevida global.

## MÉTODO

A revisão da literatura foi feita colhendo informações publicadas em plataformas virtuais em português e inglês. O material para leitura e análise foi selecionado das plataformas SciELO – *Scientific Electronic Library Online*, *Google Scholar*, *Pubmed* e *Scopus* com busca por descritores relacionados ao tema, descritos no DeCS como “glioma, sistema nervoso central, glioblastoma” com busca AND ou OR, considerando o título e/ou resumo. Após, considerando-se somente os que tinham maior relação ao tema, foi realizada a leitura da íntegra dos textos e finalmente incluídos 36 artigos.

## DISCUSSÃO

### Gliomas

#### *Aspectos gerais*

O termo glioma refere-se aos tumores que têm características histológicas semelhantes às células gliais normais: astrócitos, oligodendrócitos e ependimárias. Cada um desses tipos de gliomas contém características que abrangem amplo espectro de agressividade biológica.

Historicamente, as lesões de crescimento mais lento, correspondentes aos graus 1 e 2 da OMS, têm sido comumente referidas como “*gliomas de baixo grau*”. A OMS recomenda evitar esses termos, uma vez que representam grupos heterogêneos de tumores, com propriedades biológicas, prognósticos e abordagens de tratamento significativamente diferentes.<sup>6,11</sup> Entre os de grau 1 e 2, por exemplo, a classificação atual favorece a distinção entre gliomas difusos e circunscritos. Além disso, entre os tumores de graus 3 e 4, pode haver evoluções completamente diferentes, incluindo respostas terapêuticas.

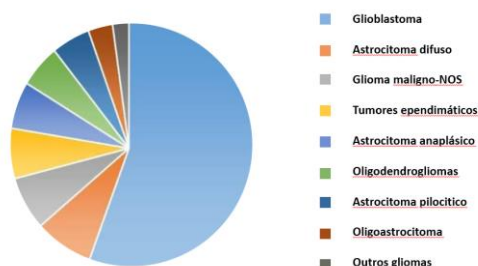
#### *História da classificação dos gliomas*

A classificação e a gradação dos gliomas evoluíram ao longo do tempo, começando em 1926, com sistema desenvolvido por Bailey e Cushing<sup>12</sup> e, posteriormente revisado. A classificação moderna é baseada na Classificação de Tumores do Sistema Nervoso Central da OMS, publicada pela primeira vez em 1979 e revisada 55 vezes desde então, a mais recente em 2021.<sup>6,11</sup>

Desde a edição de 2016 da Classificação da OMS, os gliomas foram classificados com base não apenas na aparência histopatológica, mas também em parâmetros moleculares bem-estabelecidos.<sup>6</sup> A incorporação de características moleculares impactou notavelmente a classificação dos tumores astrocíticos e oligodendrogliais, que são agrupados como gliomas difusos, com base no padrão de crescimento, comportamento e *status* genético compartilhado da isocitrato desidrogenase (IDH). Abordagens moleculares adicionais, incluindo aquelas articuladas no cIMPACT-NOW, atualizações de 1 a 7,<sup>13-19</sup> foram incorporadas na edição de 2021.<sup>11</sup>

### *Classificação histopatológica e molecular*

A classificação dos gliomas é feita pela microscopia de luz, auxiliada por imunohistoquímica e testes moleculares. A classificação da OMS<sup>6,11</sup> e as diretrizes da Sociedade Internacional de Neuropatologia<sup>20</sup> incentivam o uso de diagnósticos integrados e em camadas, que acomodam parâmetros histológicos e genéticos em único diagnóstico (Figura 1).



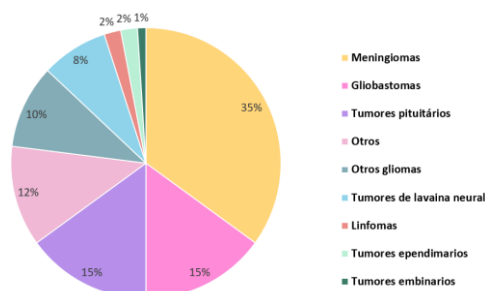
**FIGURA 1** – Gliomas por tipo histológico

### *Gliomas difusos do tipo adulto*

Os tumores astrocíticos e oligodendrogliomas difusos são classificados com base no *status* da mutação do IDH-mutante e IDH-selvagem, junto com várias outras alterações genéticas moleculares importantes, em vez de estritamente por características histopatológicas.<sup>6,11</sup>

Com base nisso, surgem 3 tipos tumorais: astrocitomas mutantes de IDH, oligodendrogliomas mutantes de IDH e 1p/19q codeletados e glioblastoma de tipo selvagem de IDH.

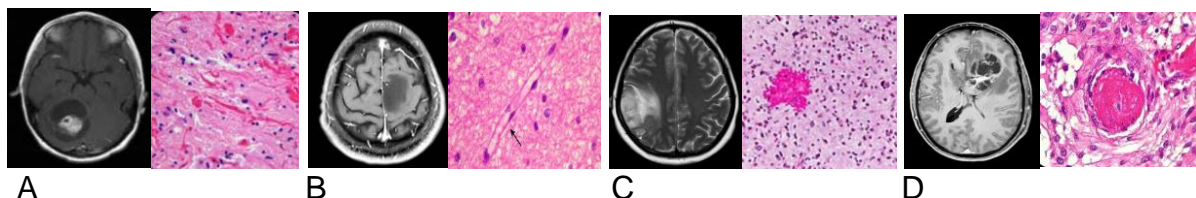
Os tumores astrocíticos são compostos por células com núcleos alongados ou irregulares, hiper cromáticos e citoplasma eosinofílico, positivo para a proteína glial fibrilar ácida (GFAP). Em contrapartida, os oligodendrogliomas apresentam núcleos arredondados, muitas vezes com halos perinucleares, calcificação e vasos sanguíneos delicados e ramificados. Todos esses tumores podem ter heterogeneidade regional significativa e são classificados histologicamente de acordo com suas áreas de aparência mais anaplásica. Conforme os tumores aumentam em grau histológico, são observadas características adicionais de malignidade. Em geral, atipia nuclear e aumento da atividade mitótica caracterizam tumores de grau 3, enquanto proliferação microvascular e necrose, tumores grau 4. No entanto, critérios específicos de classificação neuropatológica variam entre astrocitomas e tumores oligodendrogliais.<sup>11</sup> Além disso, os critérios de classificação histológica tradicionais não fornecem necessariamente poder prognóstico quando o *status* do gene IDH é levado em consideração,<sup>21,22</sup> e certos marcadores moleculares são mais poderosos e foram incorporados à classificação (Figura 2).



**FIGURA 2 –** Incidência e tipo de tumores cerebrais

#### *Astrocitoma, IDH-mutante*

Entre os astrocitomas IDH-mutantes, a classificação da OMS reconhece 3 graus (2, 3 e 4), com base em características histopatológicas e moleculares.<sup>6,11</sup> Os tumores que contêm deleção homozigótica do inibidor da quinase dependente da ciclina 2A/B têm prognóstico ruim<sup>20,23,24</sup> e recebem grau 4, independentemente dos achados histológicos (Figura 3).<sup>11,18</sup>



**FIGURA 3 –** A) Grau 1, astrocitoma pilocítico e astrocitoma subependimário de células gigantes; B) grau 2, astrocitoma de baixo grau, astrocitoma fibrilar e gemistocítico; C) grau 3, astrocitoma anaplásico; D) grau 4, glioblastomas e gliosarcomas

#### *Astrocitoma, IDH-mutante, grau 2*

São gliomas astrocíticos difusamente infiltrativos, com atipia e celularidade leve a moderadamente aumentada em comparação ao cérebro normal, mas sem atividade mitótica significativa, proliferação endotelial ou necrose. As células tumorais são bem diferenciadas e não apresentam características histológicas de anaplasia. São mais comuns em adultos jovens, com pico de incidência em meados dos 30 anos. São de crescimento lento, mas podem evoluir para graus mais malignos de astrocitoma ao longo dos anos, com sobrevida média de, aproximadamente, 11 anos.<sup>21</sup>

#### *Astrocitoma IDH-mutante, grau 3*

Distinguem-se dos tumores grau 2 pela maior celularidade, atipia nuclear e hiper cromasia mais marcadas e atividade mitótica significativa. Por definição, proliferação endotelial e necrose não estão presentes. A sobrevida média para astrocitomas mutantes de grau 3 é de, aproximadamente, 9 anos.<sup>21</sup>

#### *Astrocitoma, IDH-mutante, grau 4*

Compõem, aproximadamente, 10% de todos os gliomas astrocíticos de grau 4 (ou seja, a maioria são IDH-selvagem). São histologicamente semelhantes aos tumores grau 4 IDH-selvagem, embora menos propensos a conter áreas de necrose em paliçada e mais propensos às células com morfologia oligodendroglial.<sup>11</sup> Tumores com deleção CDKN2A/B também estão incluídos nesta categoria, mesmo na ausência

de características histológicas de alto grau. Em comparação aos gliomas grau 4 IDH-selvagem, os astrocitomas IDH-mutantes grau 4 ocorrem em adultos mais jovens (idade média de 45 anos) e têm prognóstico mais favorável, com sobrevida em média 2 vezes maior.<sup>25,26</sup>

#### *Oligodendroglioma, IDH-mutante e 1p/19q codeletado*

São tumores histologicamente e molecularmente definidos, que abrigam mutações IDH1/2 e codeleção dos braços cromossômicos 1p e 19q. Eles existem em espectro que varia de tumores bem diferenciados e de crescimento lento a tumores malignos com crescimento rápido.<sup>6,11</sup>

#### *Oligodendroglioma, IDH-mutante e 1p/19q codeletado, grau 2*

Tumores oligodendrogliais apresentam células que, à microscopia de luz, apresentam núcleos redondos com halos perinucleares (aspecto de ovo frito) e padrão capilar ramificado. São tumores de infiltração difusa, tipicamente envolvendo a substância branca e o córtex cerebral, mais comumente nos lobos frontal e temporal. Oligodendroglioma, IDH-mutante e 1p/19q codeletado, grau 3, são caracterizados por celularidade aumentada, pleomorfismo, atividade mitótica identificável e proliferação neovascular e estão associados com melhor resposta à radioquimioterapia, em comparação a outros gliomas difusos do adulto, e sobrevida média de, aproximadamente, 15-20 anos com tratamento padrão.

#### *Glioblastoma, IDH-selvagem*

É o tumor cerebral primário maligno mais comum em adultos. São de infiltração difusa, altamente celulares, pleomórficos, com atividade mitótica e proliferação microvascular ou necrose, ou ambos. Por definição, os glioblastomas carecem de mutações IDH1/2, H3 k27M e H3 G34. Nos difusos de tipo selvagem de IDH-selvagem e H3, a presença de proliferação microvascular ou necrose é suficiente para o diagnóstico de glioblastoma (grau 4). Para astrocitomas difusos de tipo IDH-selvagem que não contêm características de anaplasia, testes moleculares adicionais são necessários, para diagnóstico integrado. Tais tumores com receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), mutação do promotor da transcriptase reversa da telomerase (TERT) ou ganho simultâneo do cromossomo 7/ perda do cromossomo 10, seguem curso clínico semelhante ao do glioblastoma<sup>14,27</sup> e são classificados como glioblastoma do tipo selvagem na revisão de 2021 da OMS.<sup>11</sup>

Variantes histológicas incluem glioblastoma de células gigantes, gliossarcoma e glioblastoma epitelióide. A variante epitelióide é frequentemente caracterizada pela mutação BRAF V600E, localização superficial e idade mais jovem no momento do diagnóstico. O prognóstico para todas as variantes de glioblastoma é ruim, com sobrevida geralmente inferior a dois anos.

#### *Designações “not otherwise specified” (NOS) e “not elsewhere classifiable” (NEC)*

Tumores que carecem de informações moleculares diagnósticas necessárias ou não são diagnósticos para a OMS se enquadram em 1 das 2 categorias: 1) NOS - pode ser adicionada à maioria dos tipos de tumor e significa que diagnóstico histopatológico e molecular completo e integrado não foi realizado ou não foi bem-sucedido; 2) NEC - indica que o teste de diagnóstico necessário foi realizado com sucesso, mas os resultados não permitem diagnóstico específico da OMS.<sup>15</sup>



### *Oligoastrocitoma (entidade histórica)*

Não existe mais na classificação da OMS. O diagnóstico de oligoastrocitoma NOS é, portanto, reservado para tumores histologicamente mistos, quando o teste molecular não está disponível ou é inconclusivo.

### *Astrocitoma, IDH-selvagem*

A partir da revisão de 2021 da classificação da OMS, os diagnósticos de astrocitoma difuso IDH-selvagem graus 2 e 3 não são mais reconhecidos. A maioria dos difusos IDH-selvagem em adultos abriga marcadores moleculares de comportamento de alto grau, mesmo sem as características histológicas definidoras.

### *Gliomas difusos de baixo grau do tipo pediátrico*

A edição de 2021 da OMS é a primeira a separar gliomas difusos que ocorrem principalmente em crianças daqueles que assolam principalmente em adultos, reconhecendo a natureza clínica e biologicamente distinta desses grupos.<sup>11</sup>

### *Tumores glioneuronais e neuronais*

Uma grande variedade de tumores cerebrais primários menos comuns exhibe tumores neuronais ou glioneuronais mistos. A maioria é relativamente circunscrita associada a curso favorável, muitas vezes controlados apenas com procedimento cirúrgico. O mais comum desses tumores é o ganglioglioma, tumor bem demarcado, muitas vezes parcialmente cístico, que possui componente astrocítico de baixo grau, acompanhado por coleções de células ganglionares neoplásicas. Às vezes, os gangliogliomas têm mutações no gene BRAF.<sup>28</sup> Seu comportamento corresponde ao grau 1 da OMS. Além das alterações BRAF, alguns tumores glioneuronais abrigam fusões oncogênicas envolvendo genes como a família NTRK, que podem ser terapeuticamente relevantes.<sup>29</sup>

### *Tumores ependimários*

Os ependimomas compõem grupo heterogêneo de gliomas bem circunscritos, com características histológicas que se assemelham às células ependimárias que revestem o sistema ventricular. Os ependimomas têm propensão para os ventrículos do cérebro e medula espinhal. A classificação de ependimomas de 2021 da OMS incorpora anatomia (supratentorial, fossa posterior, espinhal), histologia (subependimoma, ependimoma mixopapilar, ependimoma) e alterações moleculares na classificação e reconhece vários novos tipos definidos molecularmente.

Os tipos mais reconhecidos são: subependimomas, ependimomas mixopapilares e ependimomas.

Os subependimomas são gliomas grau 1 da OMS, caracterizados pelo agrupamento de pequenos núcleos redondos em matriz relativamente anucleada de prolongamentos citoplasmáticos fibrilares, alterações microcísticas e calcificações frequentes, podendo surgir em qualquer compartimento anatômico, mais comumente na fossa posterior ou região supratentorial. Os do terceiro ventrículo e da medula espinhal são mais raros. A maioria é assintomática detectada incidentalmente em neuroimagem.

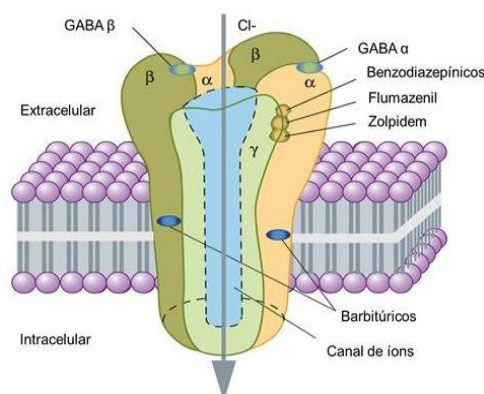
Os ependimomas mixopapilares são de grau 2 da OMS, caracterizados por células tumorais fusiformes ou epitelioides, dispostas radialmente ao redor dos vasos sanguíneos com alteração mixoide perivascular ou formação de microcistos e têm perfil de metilação de ácido desoxirribonucleico (DNA) reconhecível, mas sem

alterações moleculares recorrentes em um único gene. Eles surgem mais comumente na medula espinhal, quase exclusivamente no cone medular e *filum terminale*. Outras localizações são raras, mas bem descritas, incluindo os ventrículos laterais e o quarto ventrículo, parte superior da medula espinhal e fora do sistema nervoso central.

Os ependimomas são tumores gliais circunscritos, caracterizados por células pequenas e uniformes com núcleos redondos embutidos em matriz fibrilar e pseudorosetas focais ou rosetas ependimárias, ocorrendo em cada 1 dos 3 compartimentos anatômicos, mais comumente na fossa posterior e na coluna vertebral. São considerados tumores grau 2, mas a alta celularidade e a presença de mitoses podem garantir designação de grau 3. Ainda não se sabe se os de grau 3 têm prognóstico marcadamente pior do que aqueles típicos, principalmente em jovens.

### GABRA5

A compreensão dos receptores GABA-A, tradicionalmente associados ao sistema nervoso, tem se expandido significativamente com descobertas revelando sua expressão também em tecidos periféricos, abrindo novos caminhos na pesquisa da progressão tumoral. Estudos recentes têm explorado diversas subunidades do receptor GABA-A em tumores do sistema nervoso central, incluindo glioblastoma, meduloblastoma e neuroblastoma.<sup>30</sup> Curiosamente, observou-se que a ativação dos receptores GABA-A pode atenuar a proliferação de células de glioma, reduzindo o crescimento do tumor e prolongando a sobrevivência em modelos animais. A moxidectina, agonista do receptor GABA-A, mostrou potencial na supressão da progressão do meduloblastoma pediátrico, enquanto os benzodiazepínicos ativam os receptores GABA-A no neuroblastoma, inibindo o crescimento celular e induzindo a apoptose. Esses achados indicam que os receptores GABA-A podem funcionar como supressores em tumores cerebrais, com seus agonistas apresentando potencial terapêutico (Figura 4).<sup>31</sup>



### FIGURA 4 – GABRA5

Paradoxalmente, em tumores fora do sistema nervoso central, como câncer de mama, cólon, pulmão, próstata, cervical, pâncreas, carcinoma hepatocelular, dentre outros, os receptores GABA-A promovem tumorigênese. A expressão de subunidades específicas, como a subunidade *pi* do receptor do ácido gama-aminobutírico (GABRP) e GABRA3, foi positivamente regulada em vários desses tumores, promovendo o crescimento tumoral através de diversos mecanismos, como a estabilização da sinalização de EGFR e ativação da via proteína quinase B (AKT).<sup>32</sup> A descoberta recente da subunidade delta do receptor do ácido gama-aminobutírico (GABRD) como

potencial biomarcador e alvo terapêutico em câncer de cólon e estômago, devido à sua superexpressão e correlação com prognósticos desfavoráveis, exemplifica a complexidade e a dualidade do papel dos receptores GABA-A na oncologia. Assim, a investigação dos receptores GABA-A, especialmente a subunidade GABRA5, oferece campo promissor para o entendimento e tratamento de variedade de tumores, tanto no sistema nervoso central quanto em tecidos periféricos.<sup>33</sup>

O GABRA5 é tipo específico de receptor que desempenha papel crucial no funcionamento do sistema nervoso. Para entender o GABRA5, é importante primeiro compreender alguns conceitos básicos sobre neurotransmissão e receptores GABA-A, a saber: 1) neurotransmissão: processo pelo qual os neurônios se comunicam sendo baseada em substâncias químicas liberadas por neurônio, que transmitem sinais para outros neurônios ou células-alvo; 2) GABA: principal neurotransmissor inibitório no sistema nervoso central dos mamíferos com função principal de reduzir a excitabilidade neuronal em todo o sistema nervoso; 3) receptor GABA-A: um tipo de receptor proteico encontrado nas células nervosas que se ligam ao GABA e, quando ativados, geralmente resultam na hiperpolarização da célula, diminuindo sua atividade; 4) GABRA5: subunidade específica, que faz parte dos receptores GABA-A e formada pela combinação de várias subunidades diferentes, sendo que a composição dessas subunidades determina suas propriedades específicas, como sensibilidade a drogas e localização no cérebro.<sup>34</sup>

O GABRA5 é predominantemente encontrado no hipocampo, região associada à memória e aprendizagem, modulando a atividade neuronal, e envolvido na regulação do humor e ansiedade. Diferentes drogas e substâncias podem interagir com ele de maneira específica, influenciando seu funcionamento. Isso é importante no desenvolvimento de medicamentos para várias condições neurológicas e psiquiátricas.

Suas aplicações são diversas. No tratamento de transtornos neurológicos e psiquiátricos, medicamentos que modulam a atividade do GABRA5 têm potencial para tratar ansiedade, depressão, epilepsia e, talvez, certos tipos de déficits cognitivos. Na pesquisa em neurociência, ele é usado para entender melhor o papel do GABA e seus receptores, especialmente em áreas relacionadas à cognição e à regulação emocional. No desenvolvimento de novos medicamentos, a especificidade do GABRA5 o torna alvo atraente para o desenvolvimento de novos fármacos, que podem ter menos efeitos colaterais em relação àqueles que afetam de maneira mais generalizada os receptores GABA-A; tem caminho promissor para tratamento neuropsiquiátrico, além de contribuir para compreensão mais aprofundada da neurobiologia da cognição e emoção.<sup>35</sup>

A relação entre o GABRA5 e o câncer, incluindo especificamente o glioma, é área de pesquisa emergente e complexa. A relação entre os sistemas de neurotransmissores, como o sistema GABAérgico e o câncer, está ganhando mais atenção, mas ainda é campo relativamente novo e em evolução.

### **GABRA5 e câncer em geral<sup>36</sup>**

Há evidências de que os neurotransmissores podem afetar o microambiente tumoral. Por exemplo, eles podem influenciar a angiogênese, que é crucial para o crescimento do tumor. Algumas pesquisas sugerem que os receptores GABA-A - incluindo possivelmente o GABRA5 - podem desempenhar papel no crescimento e proliferação de células cancerígenas. O sistema GABAérgico pode influenciar no processo de morte celular programada (apoptose), frequentemente desregulado no câncer.

### *GABRA5 e glioma*

Estudos têm mostrado que vários tipos de células de glioma expressam receptores GABA-A, incluindo possivelmente a subunidade GABRA5. Isso sugere que o sistema GABAérgico pode desempenhar papel na biologia desses tumores. O GABA e seus receptores podem afetar a proliferação, migração e invasão de células de glioma. Porém, a função específica do GABRA5 nesses processos ainda é pouco clara e precisa de mais pesquisa.

A modulação dos receptores GABA-A em gliomas pode oferecer novas abordagens terapêuticas. Se a subunidade GABRA5 desempenhar papel significativo na patologia do glioma, ela poderia se tornar alvo para o desenvolvimento de novos tratamentos.

## CONCLUSÃO

Os níveis de mRNA de GABRA5 em amostras de gliomas de todos os subgrupos histológicos são menores em comparação ao controle. Não se observa correlação significativa entre seus níveis em pacientes com glioblastoma IDH1R132 mutado comparado ao IDH-selvagem. Além disso, também não há correlação entre os níveis de mRNA de GABRA5 com a sobrevida dos subgrupos avaliados. O conhecimento atual sobre esse gene e sua proteína ainda é limitado, e há muitas questões a serem respondidas em relação ao seu papel como alvo molecular em gliomas.

## REFERÊNCIAS

1. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol.* 2007;114(2):97-109. Doi: 10.1007/s00401-007-0243-4.
2. Ohgaki H, Kleihues P. Epidemiology and etiology of gliomas. *Acta Neuropathol.* 2005;109(1):93-108. Doi: 10.1007/s00401-005-0991-y.
3. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005;352(10):987-96. Doi: 10.1056/NEJMoa043330.
4. Soffietti R, Baumert BG, Bello L, Von Deimling A, Duffau H, Fréney M, et al. Guidelines on management of low-grade gliomas: report of an EFNS-EANO Task Force. *Eur J Neurol.* 2010;17(9):1124-33. Doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03151.x.
5. Olsen RW, Sieghart W. International Union of Pharmacology. LXX. Subtypes of gamma-aminobutyric acid(A) receptors: classification on the basis of subunit composition, pharmacology, and function. Update. *Pharmacol Rev.* 2008;60(3):243-60. Doi: 10.1124/pr.108.00505.
6. Louis DN. WHO classification of tumours of the central nervous system. 2016.
7. Chang EF, Smith JS, Chang SM, Lamborn KR, Prados MD, Butowski N, et al. Preoperative prognostic classification system for hemispheric low-grade gliomas in adults. *J Neurosurg.* 2008;109(5):817-24. Doi: 10.3171/JNS/2008/109/11/0817.
8. Yang P, Zhang W, Wang Y, Peng X, Chen B, Qiu X, et al. IDH mutation and MGMT promoter methylation in glioblastoma: results of a prospective registry. *Oncotarget.* 2015;6(38):40896-906. Doi: 10.18632/oncotarget.5683.
9. Braat S, Kooy RF. The GABAA Receptor as a Therapeutic Target for Neurodevelopmental Disorders. *Neuron.* 2015;86(5):1119-30. Doi: 10.1016/j.neuron.2015.03.042.
10. Kallay L, Keskin H, Ross A, Rupji M, Moody OA, Wang X, et al. Modulating native GABA. *J Neurooncol.* 2019;142(3):411-22. Doi: 10.1007/s11060-019-03115-0.
11. 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: 10.1093/neuonc/noab106.
12. Bailey P, Cushing H. A classification of the tumors of the glioma group on a histogenetic basis with a correlated study of prognosis. Philadelphia: JB Lippincott; 1926.

13. Louis DN, Giannini C, Capper D, Paulus W, Figarella-Branger D, Lopes MB, et al. cIMPACT-NOW update 2: diagnostic clarifications for diffuse midline glioma, H3 K27M-mutant and diffuse astrocytoma/anaplastic astrocytoma, IDH-mutant. *Acta Neuropathol.* 2018;135(4):639-42. Doi: 10.1007/s00401-018-1826-y.
14. Brat DJ, Aldape K, Colman H, Holland EC, Louis DN, Jenkins RB, et al. cIMPACT-NOW update 3: recommended diagnostic criteria for "Diffuse astrocytic glioma, IDH-wildtype, with molecular features of glioblastoma, WHO grade IV". *Acta Neuropathol.* 2018;136(5):805-10. Doi: 10.1007/s00401-018-1913-0.
15. Louis DN, Wesseling P, Paulus W, Giannini C, Batchelor TT, Cairncross JG, et al. cIMPACT-NOW update 1: Not Otherwise Specified (NOS) and Not Elsewhere Classified (NEC). *Acta Neuropathol.* 2018;135(3):481-4. Doi: 10.1007/s00401-018-1808-0.
16. Ellison DW, Aldape KD, Capper D, Fouladi M, Gilbert MR, Gilbertson RJ, et al. cIMPACT-NOW update 7: advancing the molecular classification of ependymal tumors. *Brain Pathol.* 2020;30(5):863-6. Doi: 10.1111/bpa.12866.
17. Ellison DW, Hawkins C, Jones DTW, Onar-Thomas A, Pfister SM, Reifenberger G, et al. cIMPACT-NOW update 4: diffuse gliomas characterized by MYB, MYBL1, or FGFR1 alterations or BRAF. *Acta Neuropathol.* 2019;137(4):683-7. Doi: 10.1007/s00401-019-01987-0.
18. Brat DJ, Aldape K, Colman H, Figarella-Branger D, Fuller GN, Giannini C, et al. cIMPACT-NOW update 5: recommended grading criteria and terminologies for IDH-mutant astrocytomas. *Acta Neuropathol.* 2020;139(3):603-8. Doi: 10.1007/s00401-020-02127-9.
19. Louis DN, Wesseling P, Aldape K, Brat DJ, Capper D, Cree IA, et al. cIMPACT-NOW update 6: new entity and diagnostic principle recommendations of the cIMPACT-Utrecht meeting on future CNS tumor classification and grading. *Brain Pathol.* 2020;30(4):844-56. Doi: 10.1111/bpa.12832.
20. Louis DN, Perry A, Burger P, Ellison DW, Reifenberger G, von Deimling A, et al. International Society Of Neuropathology--Haarlem consensus guidelines for nervous system tumor classification and grading. *Brain Pathol.* 2014;24(5):429-35. Doi: 10.1111/bpa.12171.
21. Reuss DE, Mamatjan Y, Schrimpf D, Capper D, Hovestadt V, Kratz A, et al. IDH mutant diffuse and anaplastic astrocytomas have similar age at presentation and little difference in survival: a grading problem for WHO. *Acta Neuropathol.* 2015;129(6):867-73. Doi: 10.1007/s00401-015-1438-8.
22. Pajtlér KW, Witt H, Sill M, Jones DT, Hovestadt V, Kratochwil F, et al. Molecular Classification of Ependymal Tumors across All CNS Compartments, Histopathological Grades, and Age Groups. *Cancer Cell.* 2015;27(5):728-43. Doi: 10.1016/j.ccell.2015.04.002.
23. Andreiulio F, Varlet P, Tauziède-Espariat A, Jünger ST, Dörner E, Dreschmann V, et al. Childhood supratentorial ependymomas with YAP1-MAMLD1 fusion: an entity with characteristic clinical, radiological, cytogenetic and histopathological features. *Brain Pathol.* 2019;29(2):205-16. Doi: 10.1111/bpa.12659.
24. von Deimling A, Ono T, Shirahata M, Louis DN. Grading of Diffuse Astrocytic Gliomas: A Review of Studies Before and After the Advent of IDH Testing. *Semin Neurol.* 2018;38(1):19-23. Doi: 10.1055/s-0038-1636430.
25. Shirahata M, Ono T, Stichel D, Schrimpf D, Reuss DE, Sahm F, et al. Novel, improved grading system(s) for IDH-mutant astrocytic gliomas. *Acta Neuropathol.* 2018;136(1):153-66. Doi: 10.1007/s00401-018-1849-4.
26. Cimino PJ, Holland EC. Targeted copy number analysis outperforms histologic grading in predicting patient survival for WHO grades II/III IDH-mutant astrocytomas. *Neuro Oncol.* 2019;21(6):819-21. Doi: 10.1093/neuonc/noz052.
27. Nobusawa S, Watanabe T, Kleihues P, Ohgaki H. IDH1 mutations as molecular signature and predictive factor of secondary glioblastomas. *Clin Cancer Res.* 2009;15(19):6002-7. Doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-0715.
28. Jain SU, Do TJ, Lund PJ, Rashoff AQ, Diehl KL, Cieslik M, et al. PFA ependymoma-associated protein EZHIP inhibits PRC2 activity through a H3 K27M-like mechanism. *Nat Commun.* 2019;10(1):2146. Doi: 10.1038/s41467-019-09981-6.
29. Lucas CG, Mueller S, Reddy A, Taylor JW, Oberheim Bush NA, Clarke JL, et al. Diffuse hemispheric glioma, H3 G34-mutant: Genomic landscape of a new tumor entity and prospects for targeted therapy. *Neuro Oncol.* 2021;23(11):1974-6. Doi: 10.1093/neuonc/noab184.
30. Synowitz M, Ahmann P, Matyash M, Kuhn SA, Hofmann B, Zimmer C, et al. GABA(A)-receptor expression in glioma cells is triggered by contact with neuronal cells. *Eur J Neurosci.* 2001;14(8):1294-302. Doi: 10.1046/j.0953-816x.2001.01764.x.
31. Everington EA, Gibbard AG, Swinny JD, Seifi M. Molecular Characterization of GABA-A Receptor Subunit Diversity within Major Peripheral Organs and Their Plasticity in Response to Early Life Psychosocial Stress. *Front Mol Neurosci.* 2018;11:18. Doi: 10.3389/fnmol.2018.00018.
32. Olsen RW. GABA. *Neuropharmacology.* 2018;136(Pt A):10-22. Doi: 10.1016/j.neuropharm.2018.01.036.
33. Ravasz D, Kacso G, Fodor V, Horvath K, Adam-Vizi V, Chinopoulos C. Catabolism of GABA, succinic semialdehyde or gamma-hydroxybutyrate through the GABA shunt impair mitochondrial substrate-level phosphorylation. *Neurochem Int.* 2017;109:41-53. Doi: 10.1016/j.neuint.2017.03.008.
34. Ghit A, Assal D, Al-Shami AS, Hussein DEE. GABA. *J Genet Eng Biotechnol.* 2021;19(1):123. Epub 20210821. Doi: 10.1186/s43141-021-00224-0.
35. Jembrek MJ, Vlavinic J. GABA Receptors: Pharmacological Potential and Pitfalls. *Curr Pharm Des.* 2015;21(34):4943-59. Doi: 10.2174/1381612821666150914121624.
36. Matuszek M, Jesipowicz M, Kleinrok Z. GABA content and GAD activity in gastric cancer. *Med Sci Monit.* 2001;7(3):377-81.

## Este preprint foi submetido sob as seguintes condições:

- Os autores declaram que estão cientes que são os únicos responsáveis pelo conteúdo do preprint e que o depósito no SciELO Preprints não significa nenhum compromisso de parte do SciELO, exceto sua preservação e disseminação.
- Os autores declaram que os necessários Termos de Consentimento Livre e Esclarecido de participantes ou pacientes na pesquisa foram obtidos e estão descritos no manuscrito, quando aplicável.
- Os autores declaram que a elaboração do manuscrito seguiu as normas éticas de comunicação científica.
- Os autores declaram que os dados, aplicativos e outros conteúdos subjacentes ao manuscrito estão referenciados.
- O manuscrito depositado está no formato PDF.
- Os autores declaram que a pesquisa que deu origem ao manuscrito seguiu as boas práticas éticas e que as necessárias aprovações de comitês de ética de pesquisa, quando aplicável, estão descritas no manuscrito.
- Os autores declaram que uma vez que um manuscrito é postado no servidor SciELO Preprints, o mesmo só poderá ser retirado mediante pedido à Secretaria Editorial do SciELO Preprints, que afixará um aviso de retratação no seu lugar.
- Os autores concordam que o manuscrito aprovado será disponibilizado sob licença [Creative Commons CC-BY](#).
- O autor submissor declara que as contribuições de todos os autores e declaração de conflito de interesses estão incluídas de maneira explícita e em seções específicas do manuscrito.
- Os autores declaram que o manuscrito não foi depositado e/ou disponibilizado previamente em outro servidor de preprints ou publicado em um periódico.
- Caso o manuscrito esteja em processo de avaliação ou sendo preparado para publicação mas ainda não publicado por um periódico, os autores declaram que receberam autorização do periódico para realizar este depósito.
- O autor submissor declara que todos os autores do manuscrito concordam com a submissão ao SciELO Preprints.