

APLICAÇÃO DE FERRAMENTAS ÔMICAS PARA PROSPECÇÃO DE NOVOS BIOMARCADORES DE GLIOBLASTOMA

**APPLICATION OF OMICS TOOLS FOR THE PROSPECTION OF NEW
GLIOBLASTOMA BIOMARKERS**

Ciências Biológicas • 16/09/2026

REGISTRO DOI: [10.70773/revistatopicos/789497625](https://doi.org/10.70773/revistatopicos/789497625)

Marlon Dayan Farias Menezes¹

Renato Nogueira Sousa Neto²

Maria Clara Tomé Macedo³

Ítalo Silvestre Lima Coelho⁴

Breno Reinaldo Oliveira⁵

Cirliane Nascimento do Vale⁶

Marcus Vinicius Oliveira Barros de Alencar⁷

RESUMO

O glioblastoma (GBM) é o tumor maligno primário mais frequente do sistema nervoso central em adultos e apresenta elevada agressividade, heterogeneidade molecular e prognóstico desfavorável, o que motiva a busca por novos biomarcadores. Este estudo prospectou potenciais biomarcadores associados ao GBM por meio da integração de dados moleculares e clínicos disponíveis em bases públicas. Foram analisados dados de expressão gênica, alterações no número de cópias, mutações somáticas e informações clínicas da coorte Glioblastoma Multiforme (TCGA, Firehose Legacy), disponível no cBioPortal. Após filtragem da expressão gênica, os genes foram submetidos a enriquecimento funcional, classificação molecular pelo S-score e análise de sobrevida global por teste de log-rank e curvas de Kaplan-Meier. A integração das etapas reduziu progressivamente o conjunto inicial e permitiu priorizar dez candidatos: ACTR3C, LRRC61, PRKRIP1, C7orf25, EIF4H, ZBED6CL, MMP21, RB1, AEBP1 e RABGEF1. ACTR3C apresentou a associação mais forte com a sobrevida, com maior expressão relacionada a pior prognóstico, enquanto RB1 apresentou associação entre maior expressão e melhor sobrevida. Outros candidatos também apresentaram associações relevantes com o desfecho. Os resultados indicam que a integração de expressão gênica, características moleculares e dados prognósticos é útil para a prospecção de candidatos no GBM, embora sua utilidade clínica dependa de validação experimental e clínica independente.

Palavras-chave: Glioblastoma; biomarcadores; bioinformática; expressão gênica; prognóstico.

ABSTRACT

Glioblastoma (GBM) is the most frequent primary malignant tumor of the central nervous system in adults and is characterized by high

aggressiveness, molecular heterogeneity, and poor prognosis, motivating the search for new biomarkers. This study prospectively identified potential biomarkers associated with GBM by integrating molecular and clinical data available in public databases. Gene expression data, copy-number alterations, somatic mutations, and clinical information from the Glioblastoma Multiforme (TCGA, Firehose Legacy) cohort available in cBioPortal were analyzed. After expression filtering, genes were submitted to functional enrichment, molecular classification using the S-score, and overall-survival analysis using the log-rank test and Kaplan-Meier curves. Integration of the analytical steps progressively reduced the initial gene set and prioritized ten candidates: ACTR3C, LRRC61, PRKRIP1, C7orf25, EIF4H, ZBED6CL, MMP21, RB1, AEBP1, and RABGEF1. ACTR3C showed the strongest association with survival, with higher expression related to poorer prognosis, whereas RB1 showed an association between higher expression and better survival. Other candidates also showed relevant associations with outcome. These findings indicate that integrating gene expression, molecular characteristics, and prognostic data is useful for prospecting candidate biomarkers in GBM, although their clinical utility depends on independent experimental and clinical validation.

Keywords: Glioblastoma; biomarkers; bioinformatics; gene expression; prognosis.

1. INTRODUÇÃO

O glioblastoma multiforme (GBM) é um tipo de câncer cerebral que afeta os astrócitos, células mais abundantes do sistema nervoso central (SNC) e responsáveis pelo suporte estrutural e metabólico dos neurônios (Lan; Li; Zhang, 2024). Caracterizado por uma alta heterogeneidade molecular e uma forte capacidade de evasão

imune (Eisenbarth; Wang, 2023), é a neoplasia cerebral mais comum e letal, classificado como grau IV, nível mais elevado de gravidade (Loius *et al.*, 2021).

Essa alta agressividade está relacionada principalmente ao diagnóstico tardio, uma vez que a maioria dos pacientes não possuem sintomas iniciais ou, quando possuem, apresentam manifestações inespecíficas, associando a outras condições neurológicas (Sousa; Scantamburlo Junior; Simonato, 2021). Por isso, muitas vezes, a detecção do GBM ocorre quando este já atingiu estágios avançados, resultando em mau prognóstico aos pacientes. Esse panorama reflete-se diretamente nas baixas taxas de sobrevida, pois, mesmo combinando intervenções agressivas, como cirurgia, quimioterapia e radioterapia, a sobrevida média fica entre de 12 a 15 meses (Roda *et al.*, 2024). Diante desse cenário, torna-se urgente buscar alternativas que possibilitem fazer uma identificação mais precoce do GBM.

Assim como em outros tipos de câncer, esse tumor provoca alterações bioquímicas no organismo, acarretando alterações na expressão de determinadas substâncias conhecidas como biomarcadores (Purkayastha *et al.*, 2023). Atualmente, dentro da oncologia, essas moléculas são estudadas principalmente por meio de ferramentas ômicas – ou análises *in silico* –, que buscam encontrar padrões de expressão capazes de auxiliar na prevenção, no diagnóstico, no prognóstico e no acompanhamento da resposta terapêutica (Das *et al.*, 2023).

O termo “ômica” é utilizado na bioinformática para designar a análise de todo um conjunto de dados biológicos em um estado fisiológico específico (Huang *et al.*, 2024). Por exemplo, a

transcriptômica corresponde ao estudo abrangente dos transcritos de um organismo como um todo ou em parte dele, procurando padrões de expressão em condições normais ou patológicas, como em um panorama neoplásico (Chen *et al.*, 2023).

Entretanto, especificamente no contexto do GBM, ainda são escassos na literatura estudos voltados à identificação de novos biomarcadores utilizando essas metodologias ômicas. Esse cenário resulta em uma escassez desses marcadores validados e disponíveis na prática clínica, dificultando o diagnóstico precoce e o desenvolvimento de terapias mais personalizadas (Sareen *et al.*, 2022).

Portanto, este estudo teve como propósito analisar dados de GBM por meio de ferramentas ômicas, buscando potenciais biomarcadores associados à doença e integrando padrões de expressão e características moleculares aos dados prognósticos dos pacientes, fornecendo bases para futuras investigações experimentais e clínicas.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1. Glioblastoma

2.1.1. Definição e Classificação

O glioblastoma ou glioblastoma multiforme (GBM) é o tipo de câncer cerebral mais comum e com o pior prognóstico entre as neoplasias do sistema nervoso central (SNC) (Lan; Li; Zhang, 2024), sendo classificado como grau IV de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), nível mais alto de agressividade e letalidade (Louis *et al.*, 2021).

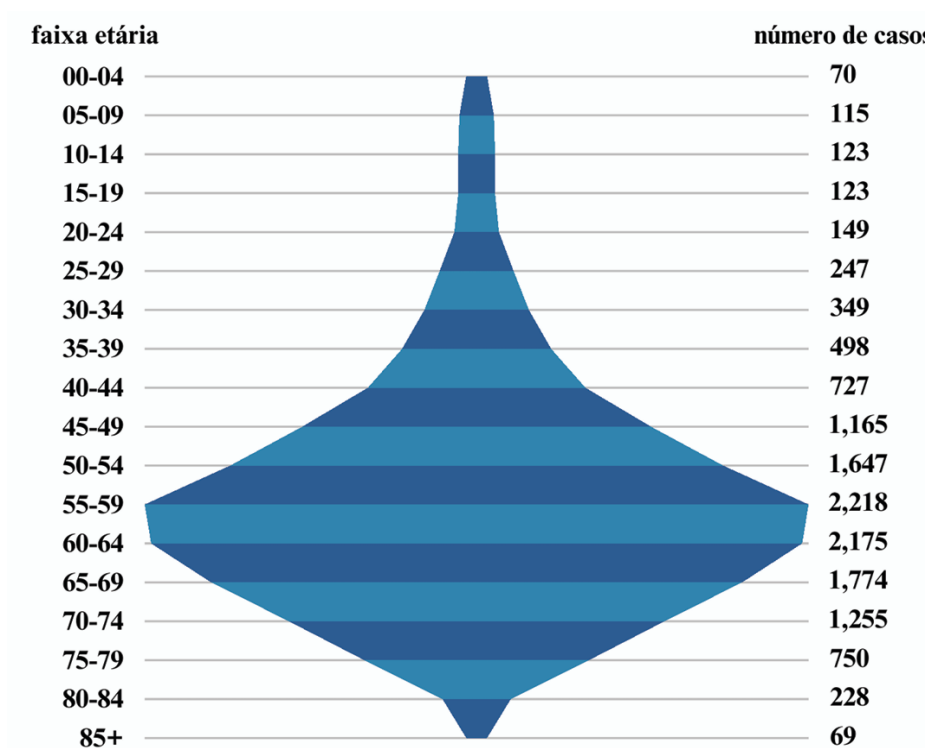
É dividido em dois tipos: primário e secundário (D'Alessio *et al.*, 2019). O GBM primário é bem mais frequente – cerca de 90% dos casos – e acomete principalmente pacientes idosos, possuindo como características pior prognóstico, superexpressão do gene e da proteína do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) e a inibição do gene supressor de tumor fosfatase homóloga de tensina (PTEN) (Sareen *et al.*, 2022). Por outro lado, o secundário possui melhor prognóstico, acometendo geralmente pacientes mais jovens e correspondendo a aproximadamente 10% dos casos, com mutações no gene isocitrato desidrogenase 1 (IDH1) e na proteína tumoral 53 (TP53) (Al Ghafari *et al.*, 2025).

2.1.2. Epidemiologia e Fatores de Risco

O GBM vem ganhando relevância e notoriedade epidemiológica nos últimos anos devido ao seu aumento de prevalência. Dentre os gliomas (neoplasias que afetam as células da glia), representa cerca de 51% dos casos (Rong; Li; Zhang, 2022). Em adultos, esse tumor possui uma incidência de 4 a 5 casos por 100.000 pessoas (Van den Bent *et al.*, 2023), enquanto no público mais jovem (até os 18 anos) é responsável por 3 a 15% dos tumores cerebrais primários, sendo a segunda neoplasia mais frequente e o tumor sólido mais comum nessa faixa etária (Grochans *et al.*, 2022).

A incidência do GBM aumenta principalmente depois dos 40 anos de idade, com um pico de 15,03 casos por 100.000 pacientes entre 75 e 80 anos, e com predominância no sexo masculino (Sousa; Scantamburlo Junior; Simonato, 2021). No Brasil, entre 2012 e 2021, foram registrados 13.764 casos dessa doença, sendo que 73,9% tinham mais de 50 anos, 57,5% eram homens e 42,5% eram mulheres (Silva *et al.*, 2024). O gráfico 1 demonstra esses números e casos.

Gráfico 1. Idades e casos registrados de GBM no Brasil entre 2012 e 2021.



Fonte: Silva *et al.*, 2024.

Há diversas causas comprovadas como fatores de riscos para diversos tipos de cânceres, porém, por falta de estudos conclusivos ou por divergência de resultados, ainda não há um consenso sobre a influência de alguns desses fatores no desenvolvimento de GBM, como o tabagismo (Shao *et al.*, 2016), obesidade (Wiedmann *et al.*, 2017), exposição crônica a metais (Ahn *et al.*, 2020), déficits nutricionais (Kuan *et al.*, 2019), traumatismo craniano (Ohana *et al.*, 2018) distúrbios do sono (Samanic *et al.*, 2021) e álcool (Cote *et al.*, 2021).

Por outro lado, há alguns fatores já consolidados na literatura que aumentam a predisposição ao desenvolvimento de GBM nos pacientes, como exposição à radiação ionizante (Bowers *et al.*, 2013), inflamação crônica (Grochans *et al.*, 2022) e mutações (Fredriksson *et al.*, 2014).

2.1.3. Fisiopatologia e Características

Esse tumor tem origem nos astrócitos, células gliais mais abundantes do sistema nervoso central (SNC), responsáveis principalmente pela manutenção da barreira hematoencefálica (BHE), pelo suporte à maturação, no metabolismo e na estrutura dos neurônios, além da regulação da neurotransmissão e da resposta imune no SNC (Lee; Wheeler; Quintana, 2022).

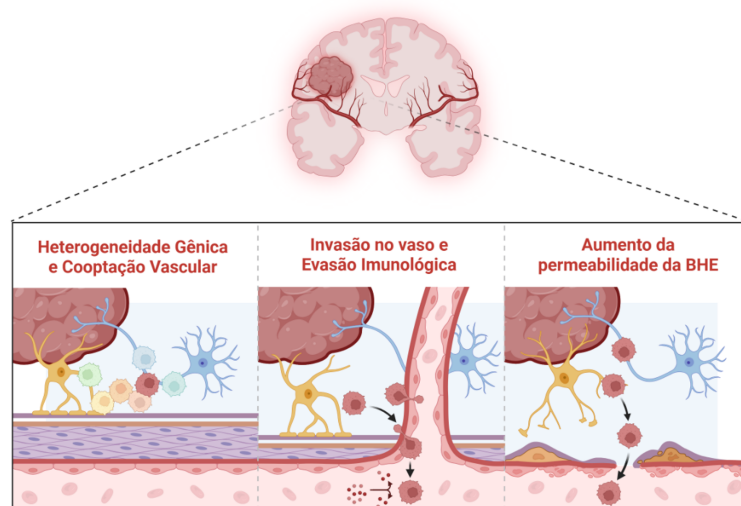
Apesar de compartilhar características comuns às neoplasias, como a proliferação celular exacerbada (Senga; Grose, 2021), o GBM possui algumas particularidades. Primeiramente, o seu microambiente tumoral, mesmo que apresente padrões de superexpressão e inibição molecular em seus dois tipos, apresenta uma extrema heterogeneidade gênica e celular (Sun; Kim, 2022), com várias subpopulações coexistindo em uma mesma amostra – razão que explica o nome “multiforme” –, o que facilita sua evasão do sistema imune e contribui para sua resistência terapêutica (Wu *et al.*, 2021).

Além disso, o GBM possui uma alta interação com a vascularização cerebral, mecanismo que auxilia sua nutrição, sustentação e progressão. Esse processo começa com a realização da cooptação vascular, quando suas células crescem ao longo de vasos pré-existentes sem necessariamente induzir a formação de novos vasos (Ribatti; Pezzella, 2022). Dessa maneira, o tumor consegue crescer silenciosamente mesmo em regiões onde a angiogênese ainda não foi ativada, facilitando sua progressão e dificultando a ação de terapias antiangiogênicas (Nowacka *et al.*, 2025).

À medida que continua crescendo, suas células conseguem penetrar as paredes dos vasos e migrar para áreas adjacentes do

cérebro, dificultando a remoção cirúrgica e favorecendo a recorrência local do tumor (Rong; Li; Zhang, 2022). Em estágios mais avançados, pode ocorrer a desorganização dos vasos e a ruptura parcial da BHE, tornando-a mais permeável, o que permite a detecção do tumor por exames de imagem com contraste. Entretanto, esse processo favorece seu crescimento, uma vez que facilita a entrada de suprimentos e promove a infiltração de suas células para regiões mais distantes do parênquima cerebral (Chiang *et al.*, 2023). Todo esse processo está ilustrado na figura 1.

Figura 1. Relação do GBM com a vascularização cerebral.



Fonte: autoria própria (2026).

Todas essas características ajudam a explicar o comportamento altamente agressivo e letal do GBM, uma vez que criam um microambiente propício ao crescimento, dificultam o diagnóstico precoce, comprometem a eficácia das terapias, elevam a taxa de recorrência e causam o prognóstico desfavorável associado à doença (Ribatti; Pezzella, 2022).

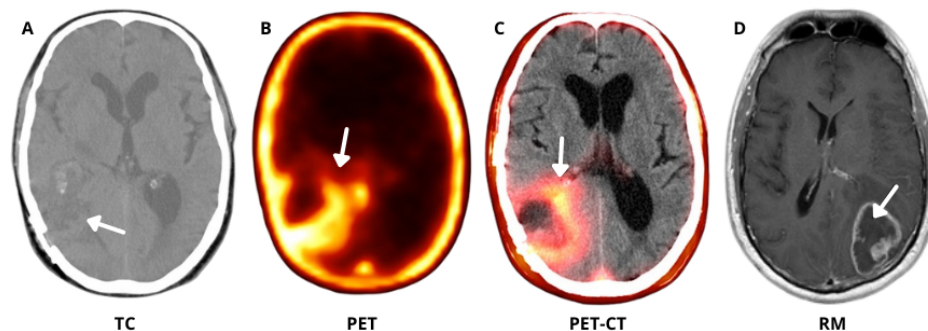
2.1.4. Sintomas e Diagnóstico

Os pacientes com GBM costumam apresentar sintomas inespecíficos, como cefaleia, tonturas e alterações cognitivas e comportamentais, que variam de acordo com a localização e a gravidade do tumor (Michalska-Foryszewska *et al.*, 2024). Por isso, o diagnóstico dessa doença torna-se bastante desafiador, sendo frequentemente realizado de forma tardia, quando o tumor já se encontra maior e mais infiltrado no SNC (Sousa; Scantamburlo Junior; Simonato, 2021).

Geralmente, o diagnóstico é iniciado por exames de imagem, como a tomografia computadorizada (TC), um exame de “entrada” considerado mais rápido e menos preciso que, a depender do tamanho do tumor, pode ou não o detectar (Seyhan, 2024). Outra opção diagnóstica é a tomografia por emissão de pósitrons (PET) – que pode ser combinada a TC (PET-CT) –, porém, o principal radiofármaco utilizado nesse exame, a glicose marcada com flúor-18, apresenta baixa especificidade por tumores do SNC, tornando a interpretação das imagens e a precisão do diagnóstico mais difícil, ao menos que a massa tumoral já esteja bem avançada (Santo *et al.*, 2022).

A ressonância magnética (RM) com contraste também pode ser utilizada, principalmente após algum tipo de suspeita de tumor encefálico pelo TC, PET ou PET-CT, já que esse exame permite uma visualização mais detalhada e precisa da massa cerebral (Bobek-Billewicz *et al.*, 2023). A figura 2 evidencia alguns exemplos de exames de imagem utilizados no auxílio ao diagnóstico do GBM.

Figura 2. Exames de imagem para diagnóstico de GBM.



Fonte: Adaptado de Dadgar *et al.*, 2023; Schaff; Mellinshoff, 2023.

(A) TC de paciente com GBM. (B) PET do mesmo paciente com GBM. (C) PET-CT também do mesmo paciente com GBM. (D) RM com contraste de outro paciente com GBM.

O diagnóstico definitivo geralmente é confirmado por biópsia ou ressecção cirúrgica, seguidas de inspeção histopatológica (Eibl; Schneemann, 2023), que também permite observar marcadores celulares para avaliar o prognóstico e a terapêutica mais adequada ao paciente.

2.1.5. Prognóstico e Tratamentos

Devido ao diagnóstico frequentemente tardio e à grande heterogeneidade tumoral, o prognóstico dos pacientes com GBM, em geral, é ruim, com sobrevida média de apenas 12 a 15 meses (Roda *et al.*, 2024) e com a maioria deles sobrevivendo em até 1 ano após o diagnóstico (Fabbro-Peray *et al.*, 2019).

O tratamento padrão inclui cirurgia de ressecção, radioterapia e quimioterapia com temozolomida (TMZ), fármaco considerado o mais eficaz na redução da progressão de GBM (Czarnywojtek *et al.*, 2023). Porém, além de seu uso estar associado à vários efeitos colaterais, nota-se ultimamente uma crescente resistência tumoral a esse tratamento, o que contribui para frequentes recidivas e a busca de novos tratamentos (Jezierzański *et al.*, 2024).

Nos últimos anos, as pesquisas por esses novos tratamentos têm se concentrado em estratégias como terapias antiangiogênicas (Zheng; Tao, 2021), imunoterapias (Guan *et al.*, 2021), aplicação de técnicas de medicina de precisão e de bioinformática (Shah *et al.*, 2022), além da identificação de novos biomarcadores que possibilitem o rastreio precoce e o acompanhamento do tratamento da doença (Sareen *et al.*, 2022).

2.2. Biomarcadores

2.2.1. Definição

Biomarcadores são substâncias biológicas mensuráveis que refletem padrões de expressão capazes de indicar processos fisiológicos normais ou alterações patológicas (Sarhadi; Armengol, 2022). Frequentemente são estudados na oncologia para compreender o comportamento dos tumores, ajudar a direcionar estratégias clínicas, melhorar o diagnóstico e o prognóstico dos pacientes e monitorar a eficácia dos tratamentos (Passaro *et al.*, 2024).

Podem ter natureza genética (como fragmentos de DNA), epigenética (padrões de metilação), proteica (proteínas e aminoácidos) ou metabólica (metabólitos de reações), sendo passíveis de detecção por biópsia tecidual, técnicas de sequenciamento genético e análises *in silico* (Bendari *et al.*, 2023). Para que sejam considerados clinicamente relevantes, precisam apresentar pelo menos três propriedades fundamentais: validade analítica, que garante a precisão e reprodutibilidade; validade clínica, que assegura a associação com a condição biológica estudada na prática; e utilidade clínica, que auxilia nas decisões médicas (Louis *et*

al., 2021). Esses critérios, em conjunto, são indispensáveis para que o biomarcador possa ser usado de forma eficaz na prática clínica.

2.2.2. Biomarcadores de GBM

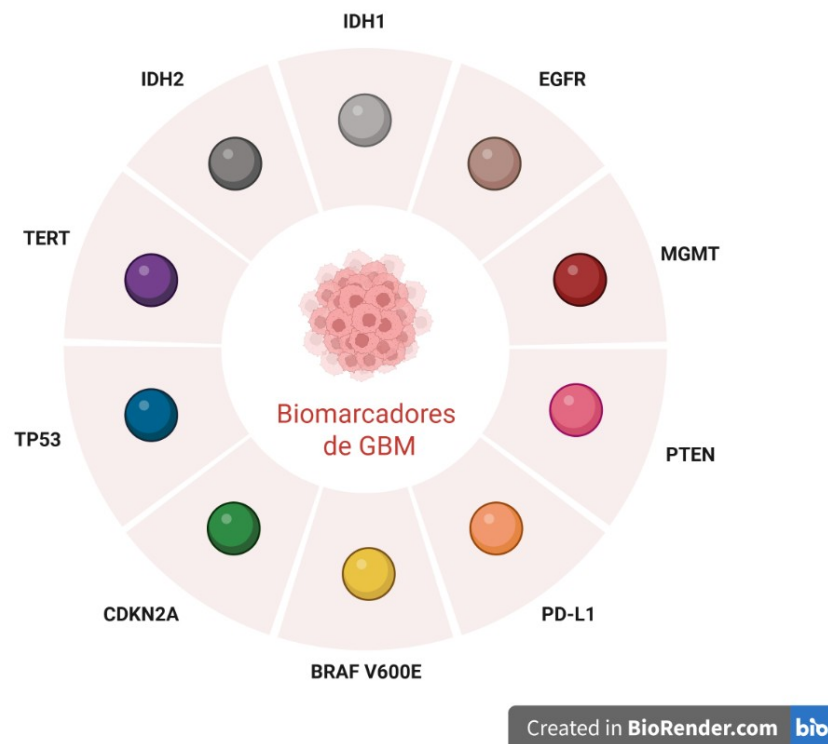
No GBM, o estudo dos biomarcadores tem se tornado cada vez mais relevante para compreender os mecanismos de progressão tumoral e definir estratégias terapêuticas mais precisas (Śledzińska *et al.*, 2021). Atualmente, essas pesquisas alinham-se diretamente a medicina de precisão, área promissora e essencial dentro desse contexto, uma vez que, tratando-se de um câncer bastante heterogêneo, pode permitir um tratamento cada vez mais personalizado e individualizado.

Essas moléculas apresentam padrões de expressão ou inibição que auxiliam no diagnóstico, diferenciam subtipos de GBM e permitem avaliar a agressividade do tumor, como a mutação dos genes IDH1 e IDH2 (Vallée; Lecarpentier; Vallée, 2021), amplificação do gene EGFR (Li *et al.*, 2023) e a mutação do gene TERT (Olympios *et al.*, 2021). A metilação do gene MGMT é usada, em específico, para avaliação do tratamento quimioterápico e sensibilidade do tumor ao TMZ (Brandner *et al.*, 2023). Em menor escala, mutações em outros genes também podem ser observadas, como TP53 (Esperante *et al.*, 2024), PTEN (Du *et al.*, 2024) e CDKN2A (Lu *et al.*, 2020), também auxiliando no entendimento do prognóstico, da heterogeneidade e do subtipo da doença.

Nos últimos anos, novos biomarcadores vêm sendo investigados, como a expressão de proteínas imunológicas PD-L1 (Guo *et al.*, 2022) e mutações na rota BRAF V600E (Bouchè *et al.*, 2021). A figura 3

evidencia todos esses principais biomarcadores utilizados no GBM atualmente.

Figura 3. Biomarcadores de GBM



Fonte: autoria própria (2026).

2.2.3. Limitações e Necessidades

Apesar de todas essas pesquisas e avanços, a utilização clínica dos atuais biomarcadores de GBM ainda enfrenta desafios. Além da heterogeneidade tumoral, que já dificulta a obtenção de um padrão de expressão molecular, a maioria desses marcadores podem ser obtida por biópsia ou ressecção cirúrgica, exames altamente invasivos e que, muitas vezes, são seguidos por análises complementares, como imuno-histoquímica e sequenciamento genético (Das *et al.*, 2023). Todo esse processo encarece o diagnóstico e aumenta o tempo de espera, o que acaba limitando o acesso populacional a essa metodologia.

Diante disso, torna-se necessário buscar alternativas mais acessíveis e menos invasivas, como a biópsia líquida (Seyhan, 2024). Embora essa técnica venha ganhando destaque recentemente, sua utilização ainda é restrita comparada aos métodos tradicionais. Ademais, associada às ciências ômicas, essa abordagem torna-se capaz de reduzir custos e tempo de análise e produzir resultados confiáveis, além da promoção da integração dos dados obtidos em sistemas unificados, interoperáveis e de fácil acesso a todo o sistema de saúde, por meio de banco de dados e plataformas compartilhadas (Huang *et al.*, 2024).

2.3. Ciências Ômicas

2.3.1. Conceito

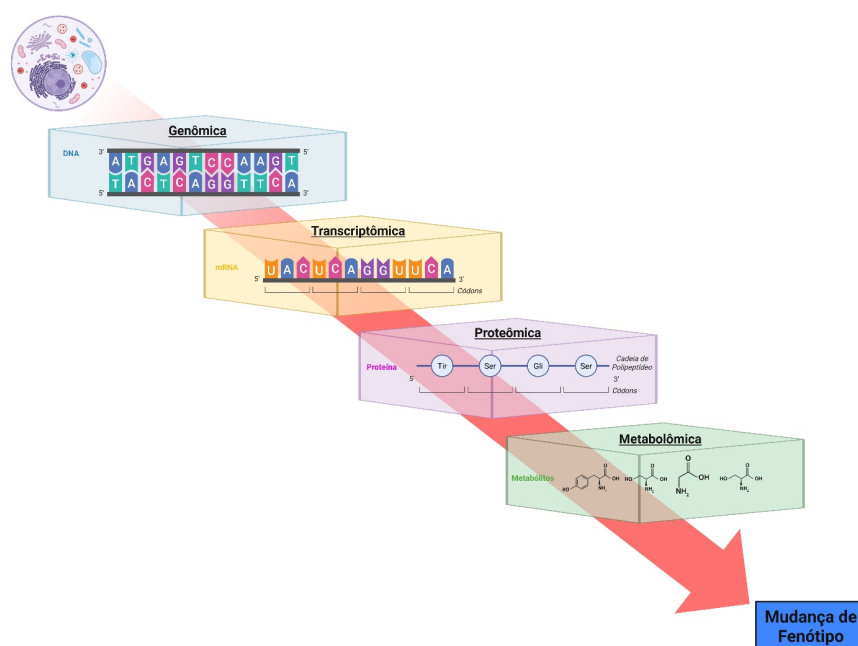
Inseridas no contexto da bioinformática, as ciências ômicas dedicam-se ao estudo global e integrado de diferentes níveis de biomoléculas no organismo (Bressan; Battistoni; Hannon, 2023), sendo as principais: genômica, focada no estudo do genoma; transcriptômica, que investiga o conjunto de transcritos; proteômica, voltada à análise completa da expressão e da quantificação proteica; e metabolômica, que estuda as moléculas oriundas do metabolismo (Babu; Snyder, 2023). A figura 4 evidencia as principais ciências ômicas.

A escolha da ômica para um estudo é essencial para a definição da metodologia *in silico* e da tecnologia que será empregada no projeto, uma vez que cada uma possui suas próprias especificidades (Bressan; Battistoni; Hannon, 2023). Entretanto, é possível observar um *pipeline* padrão frequentemente seguido nos estudos que utilizam as ciências ômicas: aquisição dos dados em repositórios

públicos ou por coletas próprias, controle de qualidade, identificação de padrões ou assinaturas moleculares e validação (Bravo-Merodio *et al.*, 2019).

Essas metodologias *in silico* vêm ganhando notoriedade e têm sido cada vez mais comuns no mundo da pesquisa, principalmente devido ao avanço das tecnologias, softwares e da inteligência artificial, que permitem gerar resultados preditivos com alta confiabilidade, ajudando a o trabalho a reduzir custos, tempo e recursos experimentais, o que confere maior eficiência e precisão aos estudos científicos (Nelakurthi; Paul; Reche, 2023). Por isso, atualmente, a realização de análises computacionais torna-se uma etapa essencial antes da progressão para fases mais avançadas, como ensaios clínicos.

Figura 4. Principais ciências ômicas.



Fonte: autoria própria (2026).

2.3.2. Aplicação

A relevância das ciências ômicas pode ser exemplificada no estudo do GBM. Por exemplo, sem as análises *in silico*, a acentuada heterogeneidade e plasticidade celular desse câncer provavelmente ainda estariam obscuras ou seriam bem menos compreendidas. Além disso, seria mais demorado e custoso identificar biomarcadores e moléculas que são super ou subexpressas, dificultando o estudo da neoplasia quanto à evasão imune, classificação e gravidade. Portanto, tendo em vista essa grande importância, é essencial expandir a aplicação das ciências ômicas não apenas ao GBM, como também para outros tipos de doenças e neoplasias.

2.3.3. Expressão Gênica no GBM

Dentre as diferentes abordagens empregadas na investigação molecular de neoplasias, a análise de expressão gênica tem demonstrado potencial para a identificação de alterações associadas à regulação e ao comportamento tumoral, além de possibilitar a exploração de grandes conjuntos de dados disponíveis em bases públicas (Hong *et al.*, 2020). No contexto do GBM, dados de expressão gênica têm sido amplamente utilizados para investigar diferenças moleculares entre tecidos tumorais e não tumorais, identificar genes diferencialmente expressos e explorar sua associação com características clínicas e prognósticas (Morrison *et al.*, 2024). Dessa forma, a análise de expressão gênica foi utilizada neste estudo como a principal fonte de informação molecular para a identificação e priorização de potenciais biomarcadores associados ao GBM.

3. METODOLOGIA

3.1. Tipo de Pesquisa

Esta pesquisa consistiu em um estudo *in silico*, com foco na análise de expressão gênica, adaptado da metodologia proposta por Da Silva *et al.* (2017). A metodologia foi dividida em etapas, sendo elas: (i) amostragem e coleta de dados; (ii) filtragem inicial dos genes e análise de enriquecimento funcional; (iii) obtenção do S-score e priorização molecular; e (iv) análise de assinaturas de sobrevida e prognóstico dos pacientes. Ao final, os achados das diferentes etapas foram integrados para a seleção dos principais genes candidatos a biomarcadores. Não houve coleta direta de amostras biológicas, sendo utilizadas exclusivamente ferramentas e bases de dados públicas.

3.2. Amostragem e Coleta de Dados

Foram utilizados dados públicos de expressão gênica, alterações no número de cópias, mutações somáticas e informações clínicas de pacientes com GBM disponíveis no *cBioPortal* (cBioPortal for Cancer Genomics). Foi selecionado o conjunto de dados “Glioblastoma Multiforme (TCGA, Firehose Legacy)”, por apresentar, em uma mesma coorte, os dados moleculares e clínicos necessários para as análises propostas. A matriz de expressão gênica foi composta por 20.531 genes distribuídos em 166 amostras, sendo 13 provenientes de tumores recorrentes e 153 de tumores primários, sendo essas as selecionadas para as análises subsequentes. Inicialmente, foram mantidos os genes que apresentaram expressão igual ou superior a 1 *RNA-Seq by Expectation Maximization* (RSEM) em pelo menos 10% das amostras primárias, correspondente a, no mínimo, 16 das 153 amostras. Após essa filtragem, os genes duplicados foram

removidos, resultando no conjunto final utilizado nas análises posteriores.

3.3. Análise de Enriquecimento Funcional

Após a filtragem inicial dos genes, foi realizada análise de enriquecimento funcional por meio da Gene Ontology (GO), com o objetivo de identificar os principais processos biológicos e funções moleculares representados entre os genes expressos nas amostras de GBM. As análises foram conduzidas na linguagem de programação R, na versão 4.5.1 ([R](#)), adotando-se como critério de significância estatística o valor de $p < 0,05$.

3.4. Obtenção do S-Score

Foi calculado o S-score para a priorização dos genes de acordo com o perfil de alterações moleculares observados nas amostras de GBM. Foram considerados como possíveis oncogenes os genes com S-score ≥ 3 e como possíveis supressores tumorais aqueles com S-score ≤ -3 , enquanto os demais permaneceram sem classificação extrema. A significância da distribuição dos genes classificados como extremos foi posteriormente avaliada por meio de simulações de Monte Carlo, nas quais foram gerados cenários aleatórios para comparação com os valores observados. Essa abordagem permitiu verificar se a quantidade de genes classificados nas diferentes categorias seria diferente do esperado em um cenário aleatório.

3.5. Análise de Assinaturas de Sobrevida e Prognóstico dos Pacientes

Foram avaliados quanto à associação com a sobrevida global os genes que apresentaram expressão em pelo menos 30 amostras

com dados clínicos disponíveis. A associação entre a expressão gênica e a sobrevida dos pacientes foi analisada pelo teste de *log-rank*, considerando-se estatisticamente significativos os resultados com $p < 0,05$. Para a visualização das diferenças entre sobrevida entre os grupos de maior e menor expressão, foram construídas curvas de Kaplan-Meier, utilizando-se a mediana da expressão RSEM de cada gene como ponto de corte. Os genes associados a maior ou menor sobrevida foram posteriormente integrados aos resultados da priorização molecular pelo S-score para a seleção dos principais candidatos a biomarcadores.

3.6. Integração dos Achados e Seleção dos Candidatos a Biomarcadores

Os achados das etapas de priorização molecular e de análise de sobrevida foram integrados para a seleção dos genes candidatos a biomarcadores prognósticos de GBM. Foram selecionados os genes que apresentaram, simultaneamente, valor extremo de S-score, correspondente à classificação como possível oncogene ou possível supressor tumoral, e associação estatisticamente significativa com a sobrevida global pelo teste de log-rank ($p < 0,05$). A aplicação conjunta desses critérios reduziu o conjunto inicial a um subconjunto restrito de candidatos cujas características moleculares apresentaram correspondência com o desfecho clínico dos pacientes.

3.7. Riscos, Dificuldades e Benefícios

Por tratar-se de uma pesquisa baseada exclusivamente em dados públicos e análises *in silico*, as principais limitações estiveram relacionadas à qualidade, completude e heterogeneidade dos dados

disponíveis nas bases utilizadas, bem como à possibilidade de ocorrência de vieses e resultados falso-positivos decorrentes de análises de grande quantidade de genes. Como estratégia de minimização dessas limitações, foram empregados critérios de filtragem, análises funcionais, priorização molecular e testes estatísticos em diferentes etapas do estudo. Como benefício, a pesquisa possibilitou a identificação e priorização de potenciais biomarcadores associados ao GBM, fornecendo candidatos para futuras investigações experimentais e clínicas.

3.8. Utilização de Inteligência Artificial

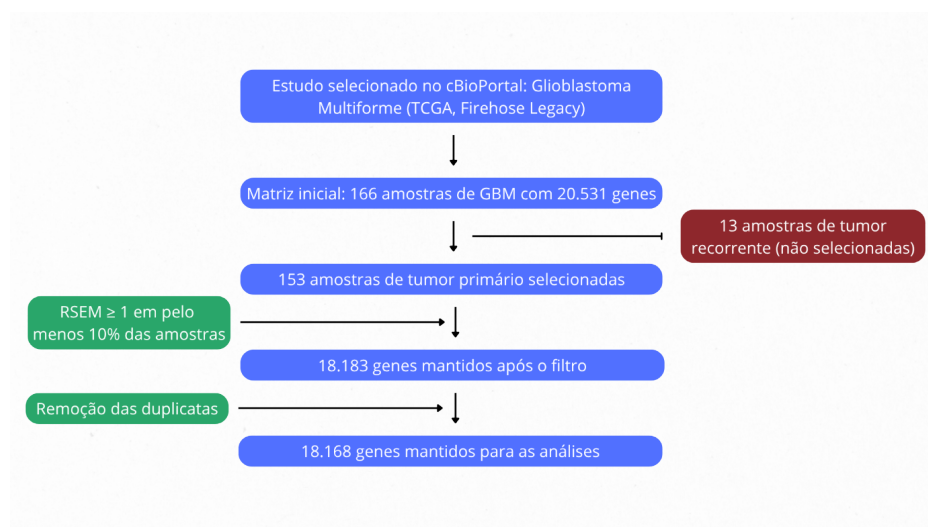
Em conformidade com o Art. 9º, inciso I, da Portaria CNPq nº 2.664, de 6 de março de 2026, que institui a Política de Integridade na Atividade Científica do CNPq, declara-se que, na elaboração deste trabalho, foi utilizada a ferramenta de inteligência artificial ChatGPT ([ChatGPT](#)) com a finalidade de organização estrutural do texto e revisão linguística da redação. As análises de dados, a interpretação dos resultados e as conclusões apresentadas são de autoria intelectual exclusivamente humana.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A matriz de expressão “Glioblastoma Multiforme (TCGA, Firehose Legacy)”, escolhida para este trabalho, possuía 20.531 genes distribuídos em 166 amostras de GBM, sendo 13 de tumores recorrentes e 153 de tumores primários. As análises posteriores foram conduzidas com as amostras primárias, pois esse grupo representou a maior parte da coorte e permitiu avaliar os padrões iniciais de expressão gênica com menor influência de alterações associadas à recorrência e a tratamentos prévios.

Após a seleção das amostras, foram mantidos os genes com expressão igual ou superior a 1 RSEM em pelo menos 10% da coorte, ou seja, com presença de expressão em pelo menos 16 das 153 amostras analisadas. Com esse critério, 18.183 genes foram mantidos da matriz inicial, reduzindo o número para 18.168 após a remoção de duplicatas. Todo esse processo está demonstrado na figura 5.

Figura 5. Fluxo de seleção das amostras e filtragem inicial dos genes expressos em GBM



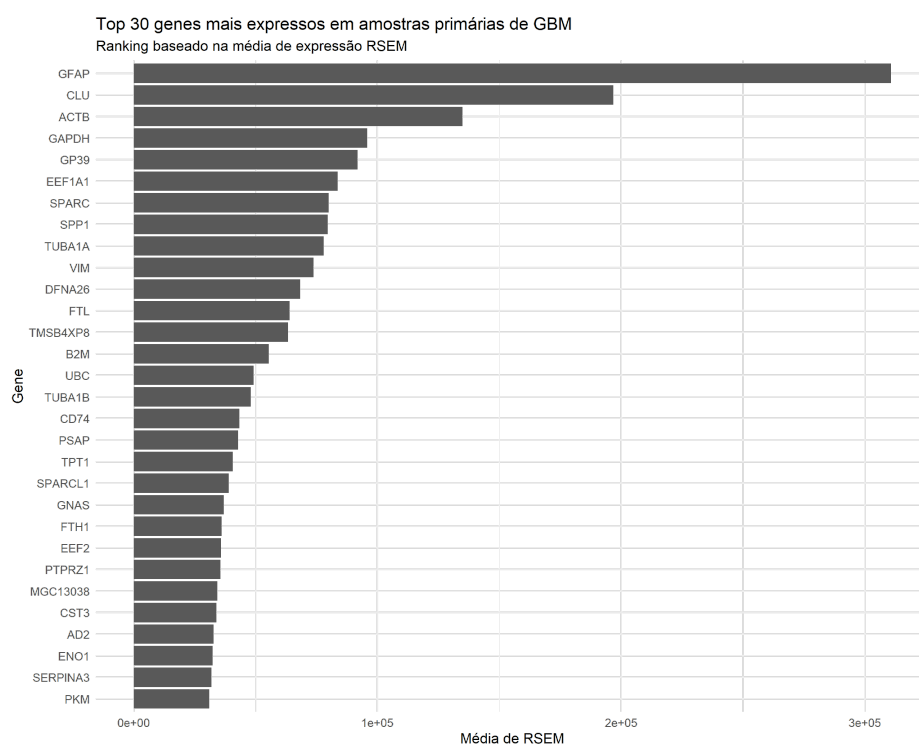
Fonte: autoria própria (2026).

Após a análise dos genes selecionados, foi observada uma alta expressão dos genes GFAP, CLU, GP39, ACTB, GAPDH e EEF1A1. A presença de GFAP é compatível com a origem astrocitária do GBM, uma vez que esse gene codifica proteínas presentes na estrutura dessas células (Van Bodegraven *et al.*, 2019). A presença de CLU também pode ter relevância biológica, já que esse gene codifica a proteína clusterina, que está relacionada à infiltração imune e à progressão tumoral em gliomas (Ren *et al.*, 2023).

O gene GP39 – também chamado de YKL-40 e correspondente ao gene CHI3L1 – é conhecido por estar com sua expressão aumentada em amostras de GBM, principalmente associado a características de

maior agressividade tumoral (Batista *et al.*, 2017). Por fim, os genes ACTB, GAPDH e EED1A1, também possuem características biológicas associadas à progressão de tumores em diferentes tecidos, o que sugere que podem estar relacionados a carcinogênese ou desenvolvimento de cânceres em geral (Sharan *et al.*, 2015). A figura 6 mostra os 30 genes mais expressos nas amostras.

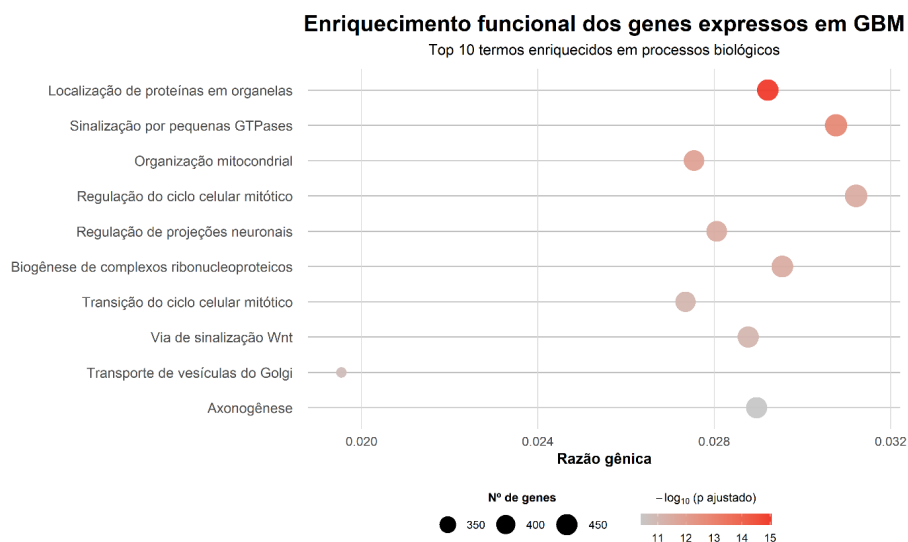
Figura 6. 30 genes com maior média de expressão nas amostras de tumores primários.



Fonte: autoria própria, gerada no *RStudio* (2026).

Após isso, as amostras foram posteriormente avaliadas por meio da análise de enriquecimento funcional e das demais etapas de priorização molecular e prognóstica. Os processos biológicos no enriquecimento funcional identificaram 1.427 termos enriquecidos, os quais destacaram-se localização de proteínas em organelas, sinalização mediada por GTPases, organização mitocondrial, regulação do ciclo celular mitótico e regulação de projeções neurais. Os 10 principais processos encontrados estão apresentados na figura 7.

Figura 7. Processos biológicos dos genes expressos em GBM.



Fonte: autoria própria, gerada no *RStudio* (2026).

A presença de genes associados à localização de proteínas em organelas sugere participação de mecanismos relacionados à organização intracelular e ao transporte proteico, processos que podem contribuir para a manutenção da atividade celular e que estão relacionados a funções do complexo de Golgi, envolvido na modificação, triagem, secreção e transporte intracelular dessas proteínas. Esses processos podem ser adaptados em células tumorais para favorecer sua proliferação, sobrevivência e migração (Bui *et al.*, 2021)

Em GBM, GTPases como RhoA, Rac1 e Cdc42 estão relacionadas à motilidade, ao rearranjo de actina, à invasão e à migração de células tumorais, o que corrobora com a presença do termo “sinalização mediada por pequenas GTPases” (Al-Koussa *et al.*, 2020). Além disso, a presença de genes relacionados à organização mitocondrial sugere participação de mecanismos associados à adaptação metabólica e à manutenção bioenergética das células tumorais, uma vez que as mitocôndrias estão envolvidas em processos como

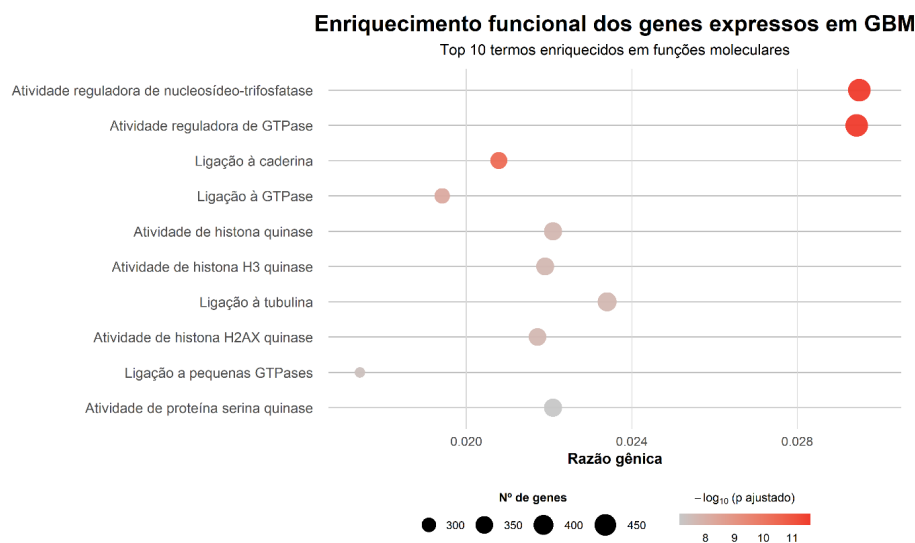
metabolismo celular, apoptose, e controle do ciclo celular (Iranmanesh *et al.*, 2021).

A regulação do ciclo celular mitótico reforça a presença de genes associados à proliferação e à progressão do ciclo celular, uma vez que alterações em pontos de controle desse ciclo e nos mecanismos de apoptose estão relacionadas à manutenção do crescimento tumoral no GBM (Gousias; Theocharous; Simon, 2022).

Por fim, a regulação de projeções neuronais, junto com termos como axonogênese e via Wnt, indica participação em contextos neuronais e processos relacionados à plasticidade celular. Esse achado é compatível com dados que associam a ativação da via Wnt em células primárias de GBM à diferenciação neuronal, à modulação de genes pró-neuronais e à redução de marcadores relacionados a células-tronco tumorais (Rampazzo *et al.*, 2013).

Já no enriquecimento de funções moleculares, foram identificados 139 termos, com destaque para atividade reguladora de nucleosídeo-trifosfatase, atividade reguladora de GTPase, ligação à caderina, ligação à GTPase e atividade de histona quinase. Podemos observar as principais funções moleculares enriquecidas na figura 8.

Figura 8. Funções moleculares dos genes expressos em GBM.



Fonte: autoria própria, gerada no *RStudio* (2026).

As funções relacionadas à atividade reguladora de nucleosídeo-trifosfatase indicam participação de genes envolvidos na modulação de enzimas dependentes de nucleosídeos trifosfatados, grupo que inclui reguladores de GTPases. Esse resultado se conecta à atividade reguladora e à ligação de GTPase, também observadas entre os principais termos enriquecidos, sugerindo participação de mecanismos de sinalização intracelular, remodelamento do citoesqueleto e motilidade celular (Al-Koussa *et al.*, 2020).

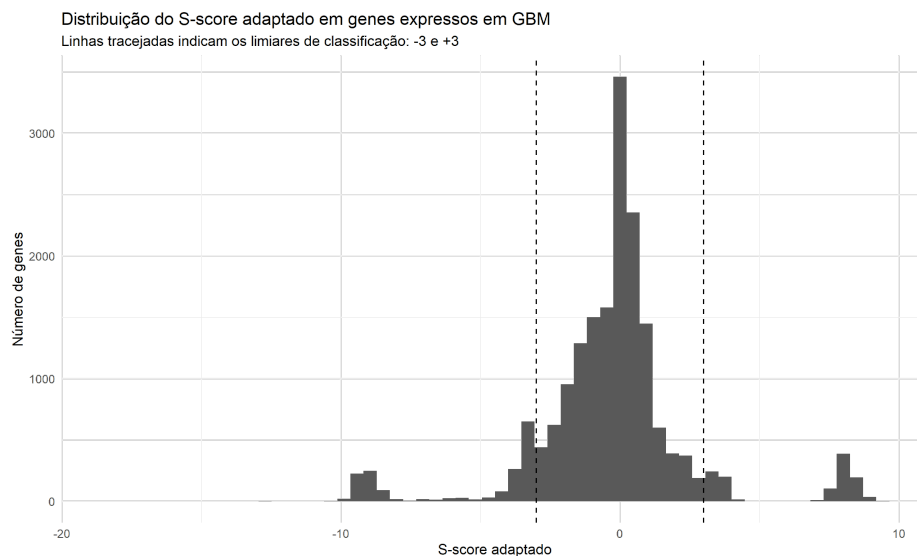
A ligação à caderina e à tubulina indica a presença de genes relacionados à adesão celular (Perego *et al.*, 2002) e a organização dos microtúbulos e citoesqueleto (Wang *et al.*, 2021), respectivamente, o que é compatível com características relacionadas à infiltração e à proliferação das células tumorais.

As funções de histona quinase, incluindo histona H3 quinase e histona H2AX quinase, também indicam a forte participação em mecanismos ligados à regulação do ciclo celular e à resposta a danos no DNA, principalmente no que se refere à ativação de mecanismos de reparo (Podhorecka; Skladanowski; Bozko, 2010).

O enriquecimento funcional permitiu interpretar os processos predominantes entre os genes filtrados e verificar se eles estavam inseridos em contextos biologicamente plausíveis para o GBM. Além disso, também contribuiu para direcionar a continuidade da análise para uma etapa mais específica de priorização molecular, auxiliando na compreensão das vias associadas aos genes selecionados e servindo como base para a interpretação do S-score, utilizado para indicar genes com perfil compatível com possíveis oncogenes ou supressores tumorais.

Entre os 18.168 genes avaliados, 1.238 foram classificados como possíveis oncogenes ($S\text{-score} \geq 3$), 1.845 como possíveis supressores tumorais ($S\text{-score} \leq -3$) e 15.085 permaneceram sem classificação extrema ($3 > S\text{-score} > -3$). Dessa forma, 3.083 genes apresentaram valores extremos de S-score, compondo o subconjunto de genes priorizados nesta etapa da análise molecular. A figura 9 representa a distribuição dos valores de S-score dos genes expressos em GBM.

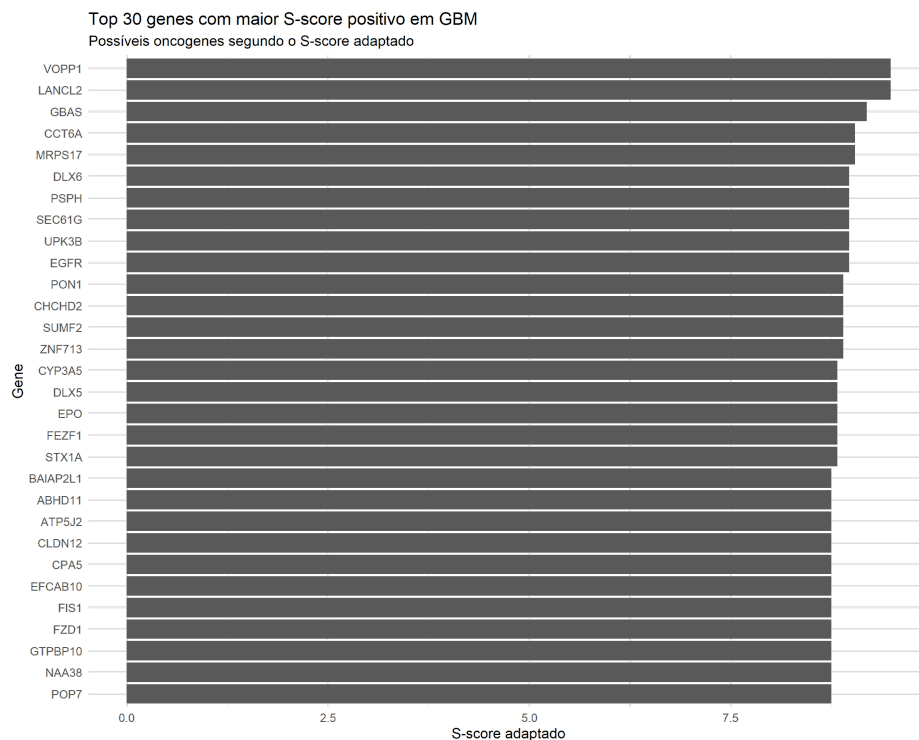
Figura 9. Frequência dos genes expressos em GBM e distribuição do S-score.



Fonte: autoria própria, gerada no *RStudio* (2026). As linhas tracejadas representam os limiares de -3 e 3, utilizados para auxiliar na classificação entre possíveis supressores tumorais e possíveis oncogenes.

A maior parte dos genes avaliados permaneceu concentrada em torno dos valores intermediários, sem classificação extrema, indicando que a maioria dos genes não se comporta como oncogene ou supressor tumoral, apesar de fazerem parte do microambiente tumoral. Entre os genes com maiores valores positivos de S-score, destacaram-se VOPPI1, LANCL2, GBAS, CCT6A, MRPS17, DLX6, PSPH, SEC61G, UPK3B e EGFR, como pode ser observado na figura 10.

Figura 10. Genes com a maior pontuação de S-score, classificados como possíveis oncogenes em GBM.



Fonte: autoria própria, gerada no *RStudio* (2026).

Entre os genes com o maior S-score positivo, VOPPI apresentou a pontuação mais elevada. Esse achado é corroborado por estudos em outros tumores, nos quais a redução de VOPPI levou à apoptose por dano oxidativo e disfunção mitocondrial, sugerindo papel pró-sobrevivência em células neoplásicas (Baras *et al.*, 2011).

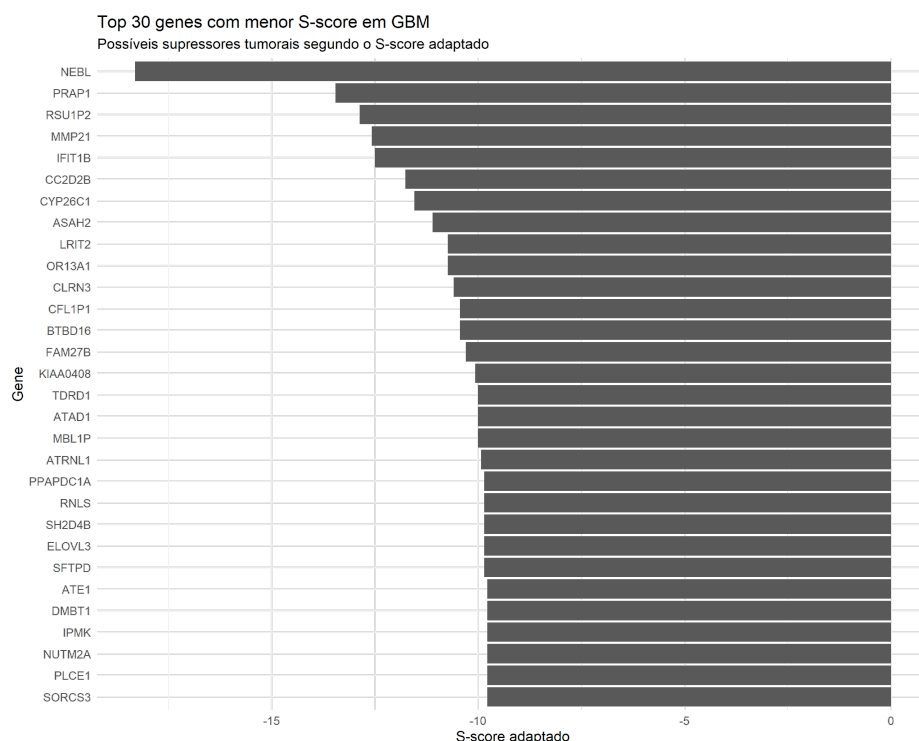
O segundo gene que apresentou maior S-score positivo foi o LANCL2, descrito como gene com possível valor prognóstico em GBM quando apresenta coamplificação com EGFR (Zhao *et al.*, 2021). Esse padrão, inclusive, também pode ser visto com GBAS, gene localizado em região coamplificada com EGFR (Wang *et al.*, 1998). Além disso, LANCL2 foi associado à invasão celular e à progressão tumoral por ativação da sinalização STAT3/Cortactina (Zhao *et al.*, 2025), corroborando sua priorização como possível oncogene.

O gene CCT6A também é descrito no contexto de gliomas, principalmente quando está relacionado à via NEAT1/miR-152-3p/CCT6A, a qual favorece a progressão tumoral, com efeito sobre proliferação, migração, invasão e apoptose celular (Li *et al.*, 2020).

Além disso, a maior expressão desse gene em astrocitomas foi associada a maior grau tumoral, menor frequência de mutação em IDH e pior sobrevida (Hu *et al.*, 2021).

Já entre os genes com menores valores de S-score, destacaram-se NEBL, PRAP1, RSU1P2, MMP21, IFIT1B, CC2D2B, CYP26C1, ASAH2, LRIT2 e OR13A, como pode ser observado na figura 11.

Figura 11. Genes com os menores valores de S-score, classificados como possíveis supressores tumorais em GBM.



Fonte: autoria própria, gerada no *RStudio* (2026).

Entre os genes com S-score mais negativo, NEBL apresentou a menor pontuação. Esse gene já foi associado a melhor prognóstico em outros tumores, como em câncer colorretal (Qiu *et al.*, 2018), enquanto sua redução favoreceu migração e invasão em carcinoma renal (Zhao *et al.*, 2024). Portanto, esses achados sugerem um possível papel relacionado à perda funcional em alguns contextos tumorais.

É importante destacar que alguns genes classificados aqui como supressores tumorais, como o PRAP1 e o RSU1P2, possuem estudos em outros tipos de tumores que indicam funções diferentes ou até opostas. O primeiro, por exemplo, auxilia para a sobrevivência celular após lesão genômica (Huang *et al.*, 2012), enquanto o segundo atua como pró-tumoral em câncer cervical (Liu *et al.*, 2017), apesar de também apresentar papel supressor em câncer hepático (Liang; Xu; Gu, 2022).

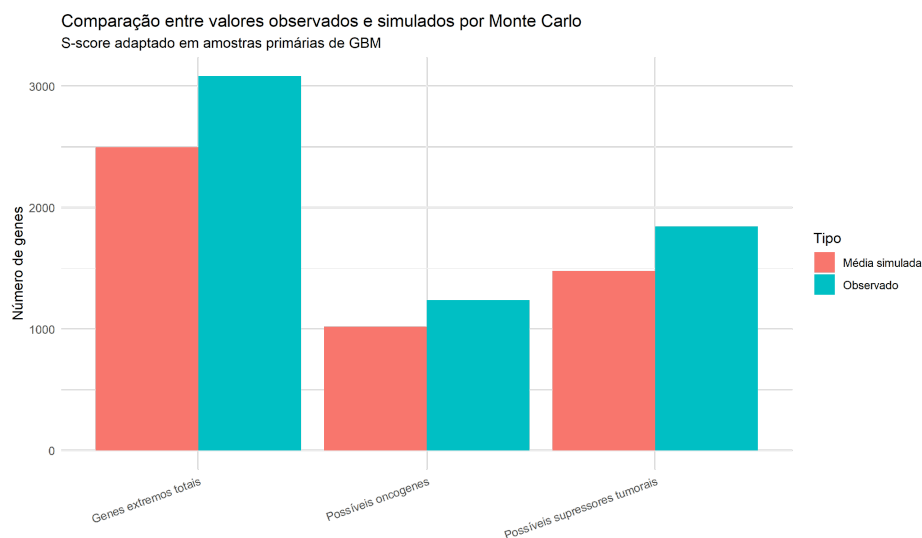
Situação semelhante ocorre com MMP21, uma vez que membros da família das metaloproteinases de matriz são associados à invasão tumoral em gliomas, pois favorecem a degradação da matriz extracelular e a invasividade celular (Gabriely *et al.*, 2008). Entretanto, MMP21 também pode apresentar expressão elevada em gliomas de grau intermediário e redução em GBM, indicando um comportamento mais complexo e dependente do contexto tumoral (Chintala; Tonn; Rao, 1999).

Em resumo, os genes considerados possíveis supressores tumorais apresentaram maior apoio da literatura para, de fato, exercerem funções relacionadas à supressão tumoral, enquanto os genes com S-score negativo exigem maior cautela interpretativa, pois alguns estudos apresentam divergência em relação às suas funções nos tumores.

Em seguida, foi realizada a simulação de Monte Carlo para comparar o número de genes classificados com valores extremos de S-score com os valores esperados em cenários simulados. Para os possíveis oncogenes, foram observados 1.238 genes, enquanto a média simulada foi de 1.019,819. Para os possíveis supressores tumorais, foram observados 1.845 genes, em comparação com a média

simulada de 1.478,395. Já para todos os genes extremos totais, foram observados 3.083 genes, enquanto a média simulada foi de 2.498,214. Dessa forma, os valores observados foram às respectivas médias simuladas nas três categorias, como representado na Figura 12.

Figura 12. Comparação entre valores observados e simulados por Monte Carlo para o S-score.



Fonte: autoria própria, gerada no *RStudio* (2026).

Os resultados indicaram que a quantidade de genes classificados como possíveis oncogenes, possíveis supressores tumorais e genes extremos totais foi superior à observada, em média, nos cenários simulados. Esse achado sugere que a distribuição dos genes com valores extremos de S-score apresentou maior concentração do que a esperada nos cenários aleatórios utilizados na simulação, reforçando a relevância da etapa de priorização molecular.

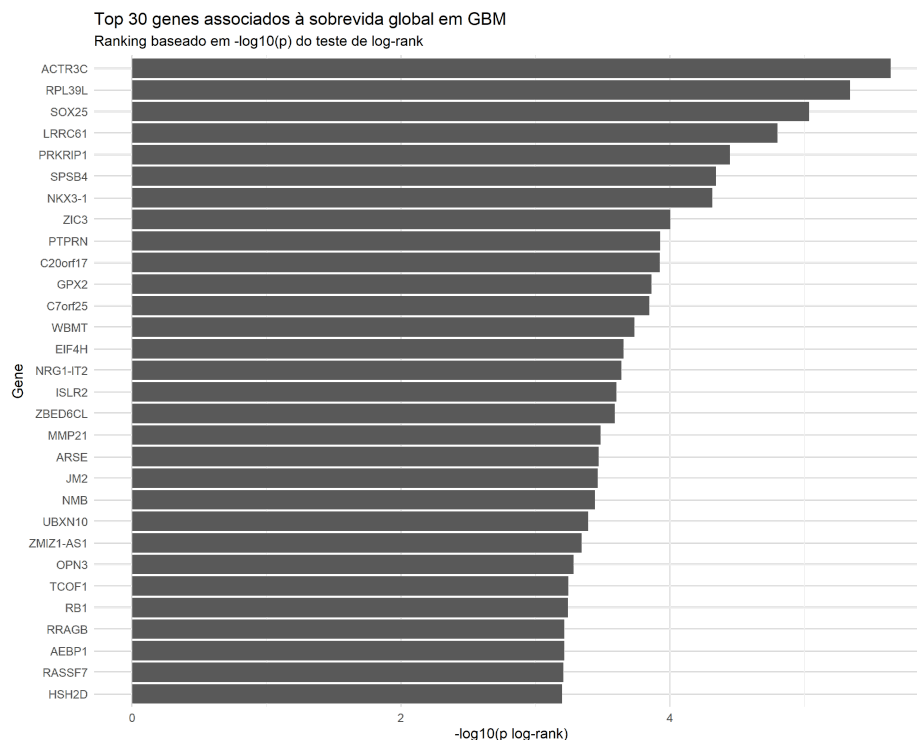
Após a priorização molecular pelo S-score, foi realizada a análise de sobrevida global por meio do teste de log-rank. Foram avaliados 17.613 genes expressos em pelo menos 30 amostras com dados clínicos disponíveis. Desses, 1.203 apresentaram associação estatisticamente significativa com a sobrevida global, considerando

$p < 0,05$. Entre esses genes, 390 apresentaram alta expressão associada a melhor prognóstico, enquanto 813 apresentaram alta expressão associada a pior prognóstico.

O predomínio de genes cuja maior expressão esteve associada à pior sobrevida indica que, nessa coorte, alterações na expressão gênica estiveram frequentemente relacionadas a diferenças no desfecho clínico dos pacientes. Esse resultado é compatível com estudos que utilizaram assinaturas de expressão gênica para estratificar pacientes com GBM em diferentes grupos de risco, demonstrando o potencial dos padrões transcriptômicos para contribuir com a estimativa prognóstica da doença (Morrison *et al.*, 2024).

Os genes mais fortemente associados à sobrevida global foram ranqueados de acordo com o valor de $-\log_{10}(p)$ obtido do teste de log-rank. Entre os principais, destacaram-se ACTR3C, RPL39L, SOX25/SOX21, LRRC61 e PRKRIP1, seguidos por EIF4H, MMP21, RB1 e AEBP1, conforme apresentado na figura 13.

Figura 13. Genes associados à sobrevida global em GBM.



Fonte: autoria própria, gerada no *RStudio* (2026).

O gene ACTR3C apresentou a associação mais forte com a sobrevida global, sendo sua alta expressão relacionada a pior prognóstico. A relação entre ACTR3C com componentes associados à actina, como o citoesqueleto e o complexo Arp2/3, torna esse achado biologicamente plausível, uma vez que esses componentes participam da migração e invasão de células de glioma (Liu *et al.*, 2013). O segundo gene com maior associação foi o gene RPL39L, que também apresentou forte associação com pior prognóstico. Esse resultado pode ser corroborado por outro estudo em GBM que identificou esse gene em uma assinatura prognóstica construída por análise LASSO (Tian; Chen; Jiang, 2022).

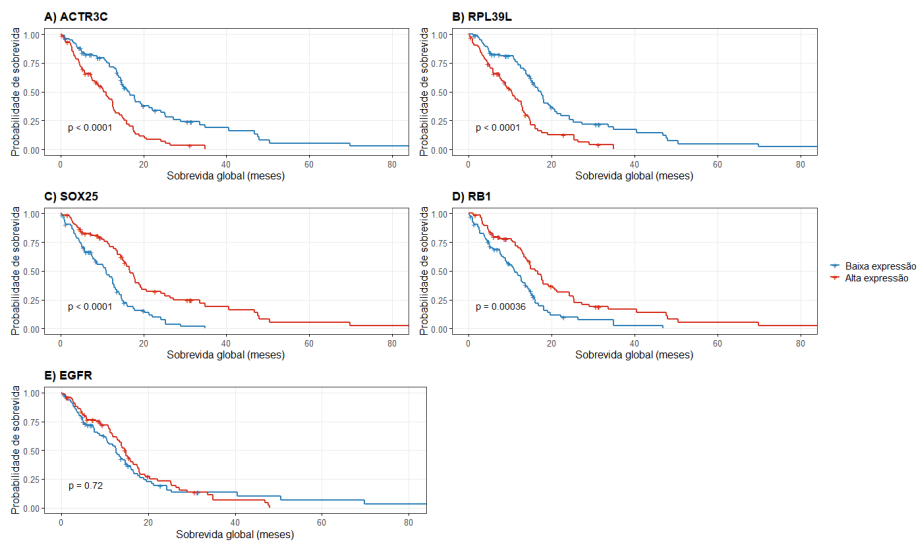
O gene SOX25, também conhecido como SOX21, apresentou alta expressão associada a melhor prognóstico. Esse gene é relacionado a uma melhor sobrevida global e a efeitos supressores sobre o crescimento tumoral, a proliferação e a manutenção de células precursoras de glioblastoma (Rrapaj *et al.*, 2026). Ainda entre os genes associados ao melhor prognóstico, RB1 também se destacou,

o que é coerente com a sua função clássica no controle do ciclo celular. Alterações em sua via já foram associadas a menor sobrevida em pacientes com GBM, especialmente quando combinadas com ausência de PTEN (Bäcklund *et al.*, 2003).

O gene EGFR também foi incluído nessa etapa por sua relevância molecular no GBM e por ter apresentado S-score positivo na etapa anterior. No entanto, diferentemente dos genes citados anteriormente, sua expressão isolada não apresentou associação significativa com a sobrevida global nessa coorte. Esse resultado é corroborado por estudos que indicam que o valor prognóstico de EGFR ou EGFRvIII no GBM é variável e pode depender de outros fatores moleculares, como a sua amplificação, status de PTEN e metilação de MGMT (Montano *et al.*, 2011)

Para visualizar a separação entre os grupos de alta e baixa expressão, foram analisadas as curvas de Kaplan-Meier dos principais genes associados à sobrevida. Para ACTR3C, cuja alta expressão esteve associada à pior sobrevida, foi observada diferença significativa entre os grupos pelo teste de log-rank ($p < 0,0001$), assim como observado em RPL39L. Em direção oposta, RB1 apresentou maior expressão associada à melhor sobrevida global ($p = 0,00057$), enquanto SOX25/SOX21 também apresentou maior expressão associada a melhor prognóstico ($p < 0,0001$). Já EGFR não apresentou diferença significativa entre os grupos de alta e baixa expressão ($p = 0,76$), reforçando que sua expressão isolada não apresentou associação prognóstica significativa nessa coorte. A representação gráfica dessas associações está apresentada na Figura 14.

Figura 14. Curvas de Kaplan-Meier dos principais genes avaliados na análise da sobrevida global em GBM.



Fonte: autoria própria, gerada no *RStudio* (2026).

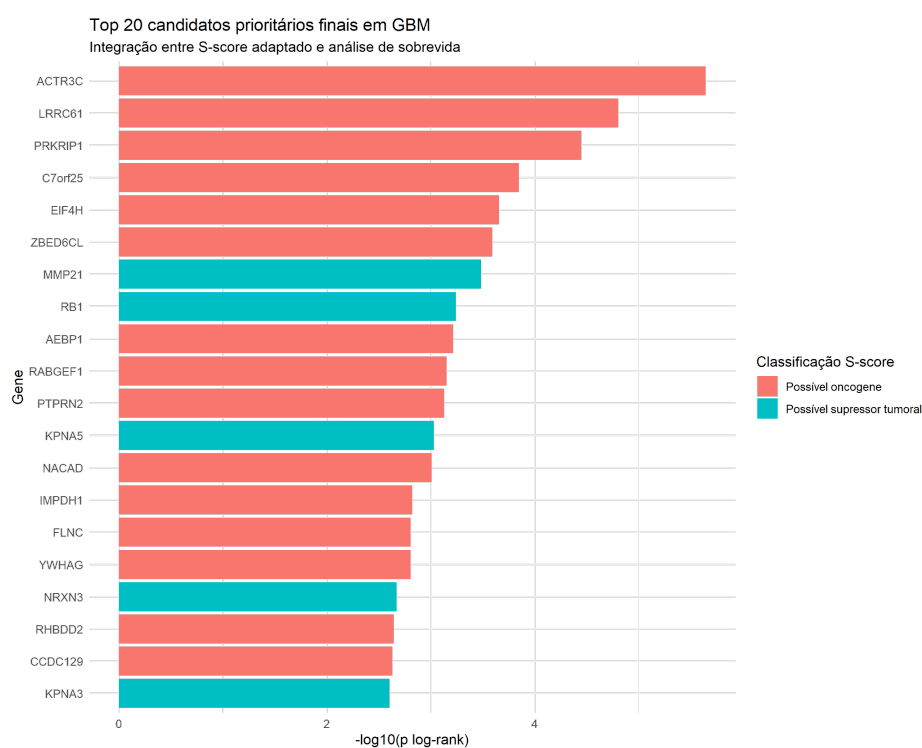
Os grupos foram definidos pela mediana de expressão RSEM. A) Kaplan-Meier do gene ACTR3C, cuja alta expressão foi associada a pior sobrevida global. B) Kaplan-Meier do gene RPL39L, cuja alta expressão também foi associada a pior sobrevida global. C) Kaplan-Meier do gene SOX25/SOX21, cuja alta expressão foi associada a melhor sobrevida global. D) Kaplan-Meier do gene RB1, cuja alta expressão também foi associada a melhor sobrevida global. E) Kaplan-Meier do gene EGFR, que não apresentou associação significativa com a sobrevida global nesta coorte.

As curvas de Kaplan-Meier corroboraram os resultados obtidos pelo teste de log-rank, evidenciando a separação entre os grupos de alta e baixa expressão dos genes avaliados. Observou-se um padrão de pior sobrevida associado à maior expressão de ACTR3C e RPL39L, enquanto RB1 e SOX25/SOX21 apresentaram comportamento associado à melhor sobrevida global. Para EGFR, a ausência de diferença significativa entre os grupos permaneceu evidente, indicando que sua expressão isolada não apresentou associação prognóstica significativa nessa coorte.

Após a análise prognóstica individual, os resultados foram integrados à classificação molecular obtida pelo S-score, com o

objetivo de selecionar os principais genes candidatos a biomarcadores de GBM. Para isso, foram priorizados genes que apresentaram S-score extremo, associação significativa com a sobrevida global pelo teste de log-rank e diferença entre as medianas de sobrevida dos grupos de alta e baixa expressão. A integração dessas informações permitiu reduzir o conjunto inicial de genes para um grupo mais específico de candidatos, cujas características moleculares também apresentaram relação com o desfecho clínico dos pacientes. Entre os principais genes priorizados, destacaram-se ACTR3C, LRRC61, PRKRIP1, C7orf25, EIF4H, ZBED6CL, MMP21, RB1, AEBP1 e RABGEF1, conforme apresentado na figura 15.

Figura 15. Principais candidatos a biomarcadores de GBM.



Fonte: autoria própria, gerada no *RStudio* (2026). Genes selecionados como candidatos a biomarcadores de GBM.

A priorização final permitiu integrar os achados moleculares e prognósticos obtidos nas diferentes etapas da análise. Entre os candidatos finais, ACTR3C destacou-se por apresentar a associação mais forte com a sobrevida global, com maior expressão relacionada

a pior prognóstico, enquanto RBL apresentou associação entre maior expressão e melhor sobrevida. Outros genes, como LRRC61, PRKRIP1, EIF4H, MMP21 e AEBP1, também estiveram entre aqueles com maior associação com a sobrevida global ao longo da análise.

A seleção conjunta desses genes evidencia que a integração entre expressão gênica, classificação molecular pelo S-score e dados prognósticos foi capaz de reduzir o conjunto inicial de genes e identificar candidatos com características moleculares e clínicas de interesse para o estudo do GBM.

5. CONCLUSÃO

O presente estudo demonstrou que a integração de diferentes abordagens ômicas constitui uma estratégia relevante para a prospecção de potenciais biomarcadores de GBM, permitindo explorar de forma integrada informações moleculares e clínicas disponíveis em banco de dados públicas. A abordagem adotada possibilitou a identificação de candidatos com características de interesse, contribuindo para a ampliação do conhecimento sobre os possíveis determinantes moleculares associados ao comportamento da doença.

Entretanto, os candidatos identificados não devem ser considerados biomarcadores clinicamente validados, uma vez que os achados deste estudo foram obtidos exclusivamente por meio de análises *in silico*. Assim, estudos experimentais e clínicos independentes são necessários para validar os achados, determinar o real potencial prognóstico dos biomarcadores e suas possíveis aplicabilidades na prática clínica. Dessa forma, os resultados obtidos fornecem uma

base para futuras investigações voltadas à validação e à caracterização desses potenciais biomarcadores no GBM.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AHN, Joonho *et al.* Occupational lead exposure and brain tumors: Systematic review and meta-analysis. *International journal of environmental research and public health*, v. 17, n. 11, p. 3975, 2020.

AL GHAFARI, Marcelino *et al.* Key genes altered in glioblastoma based on bioinformatics (Review). *Oncology letters*, v. 29, n. 5, p. 243, 2025.

AL-KOUSSA, Houssam *et al.* The role of Rho GTPases in motility and invasion of glioblastoma cells. *Analytical Cellular Pathology (Amsterdam)*, v. 2020, p. 9274016, 2020.

BABU, Mohan; SNYDER, Michael. Multi-omics profiling for health. *Molecular & cellular proteomics: MCP*, v. 22, n. 6, p. 100561, 2023.

BÄCKLUND, L. Magnus *et al.* Short postoperative survival for glioblastoma patients with a dysfunctional Rb1 pathway in combination with no wild-type PTEN. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, v. 9, n. 11, p. 4151–4158, 2003.

BARAS, Alexander S. *et al.* Loss of VOPPI overexpression in squamous carcinoma cells induces apoptosis through oxidative cellular injury. *Laboratory Investigation; a Journal of Technical Methods and Pathology*, v. 91, n. 8, p. 1170–1180, 2011.

BATISTA, Kelvin M. Piña *et al.* Mesenchymal/proangiogenic factor YKL-40 related to glioblastomas and its relationship with the subventricular zone. *Folia neuropathologica*, v. 55, n. 1, p. 14–22, 2017.

BENDARI, A. *et al.* Application of WHO CNS Fifth Edition Criteria for Glioblastoma Multiforme Diagnosis: A single center study. *American Journal of Clinical Pathology*, v. 160, n. Supplement_1, p. S91-S91, 2023.

BOBEK-BILLEWICZ, Barbara *et al.* The use of MR perfusion parameters in differentiation between glioblastoma recurrence and radiation necrosis. *Folia neuropathologica*, v. 61, n. 4, p. 371–378, 2023.

BOUCHÈ, Victoria *et al.* BRAF signaling inhibition in glioblastoma: Which clinical perspectives? *Frontiers in oncology*, v. 11, p. 772052, 2021.

BOWERS, Daniel C. *et al.* Subsequent neoplasms of the CNS among survivors of childhood cancer: a systematic review. *The lancet oncology*, v. 14, n. 8, p. e321–e328, 2013.

BRANDNER, Sebastian *et al.* MGMT promoter methylation testing to predict overall survival in people with glioblastoma treated with temozolomide: a comprehensive meta-analysis based on a Cochrane Systematic Review. *Neuro-Oncology*, v. 23, n. 9, p. 1457-1469, 2021.

BRESSAN, Dario; BATTISTONI, Giorgia; HANNON, Gregory J. The dawn of spatial omics. *Science (New York, N.Y.)*, v. 381, n. 6657, p. eabq4964, 2023.

BUI, Sarah *et al.* Adaptation of the Golgi apparatus in cancer cell invasion and metastasis. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, v. 9, p. 806482, 2021.

CHEN, Tsai-Ying *et al.* Spatial transcriptomic technologies. *Cells*, v. 12, n. 16, 2023.

CHIANG, Chun-Yu *et al.* Humanized PD-1 knock-in mice reveal nivolumab's inhibitory effects on glioblastoma tumor progression in vivo. *In vivo (Athens, Greece)*, v. 37, n. 5, p. 1991–2000, 2023.

CHINTALA, S. K.; TONN, J. C.; RAO, J. S. Matrix metalloproteinases and their biological function in human gliomas. *International Journal of Developmental Neuroscience: The Official Journal of the International Society for Developmental Neuroscience*, v. 17, n. 5–6, p. 495–502, 1999.

COTE, David J. *et al.* Alcohol intake and risk of glioma: results from three prospective cohort studies. *European journal of epidemiology*, v. 36, n. 9, p. 965–974, 2021.

CZARNYWOJTEK, Agata *et al.* Glioblastoma multiforme: The latest diagnostics and treatment techniques. *Pharmacology*, v. 108, n. 5, p. 423–431, 2023.

D'ALESSIO, Alessio *et al.* Pathological and molecular features of glioblastoma and its peritumoral tissue. *Cancers*, v. 11, n. 4, p. 469, 2019.

DA SILVA, Vandeclecio Lira *et al.* Genome-wide identification of cancer/testis genes and their association with prognosis in a pan-cancer analysis. *Oncotarget*, v. 8, n. 54, p. 92966–92977, 2017.

DADGAR, Habibullah *et al.* PET tracers in glioblastoma: Toward neurotheranostics as an individualized medicine approach. *Frontiers in nuclear medicine (Lausanne, Switzerland)*, v. 3, p. 1103262, 2023.

DAS, Sreyashi *et al.* Biomarkers in cancer detection, diagnosis, and prognosis. *Sensors*, v. 24, n. 1, 2023.

DU, Leiya *et al.* Research progress on the role of PTEN deletion or mutation in the immune microenvironment of glioblastoma. *Frontiers in oncology*, v. 14, p. 1409519, 2024.

EIBL, Robert H.; SCHNEEMANN, Markus. Liquid biopsy and glioblastoma. *Exploration of targeted anti-tumor therapy*, v. 4, n. 1, p. 28–41, 2023.

EISENBARTH, David; WANG, Y. Alan. Glioblastoma heterogeneity at single cell resolution. *Oncogene*, v. 42, n. 27, p. 2155–2165, 2023.

ESPERANTE, Diego *et al.* TP53 oncogenic variants as prognostic factors in individuals with glioblastoma: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in neurology*, v. 15, p. 1490246, 2024.

FABBRO-PERAY, Pascale *et al.* Association of patterns of care, prognostic factors, and use of radiotherapy-temozolomide therapy with survival in patients with newly diagnosed glioblastoma: a French national population-based study. *Journal of neuro-oncology*, v. 142, n. 1, p. 91–101, 2019.

FREDRIKSSON, Nils J. *et al.* Systematic analysis of noncoding somatic mutations and gene expression alterations across 14 tumor types. *Nature genetics*, v. 46, n. 12, p. 1258-1263, 2014.

GABRIELY, Galina *et al.* MicroRNA 21 promotes glioma invasion by targeting matrix metalloproteinase regulators. *Molecular and Cellular Biology*, v. 28, n. 17, p. 5369–5380, 2008.

GOUSIAS, Konstantinos; THEOCHAROUS, Theocharis; SIMON, Matthias. Mechanisms of cell cycle arrest and apoptosis in glioblastoma. *Biomedicines*, v. 10, n. 3, p. 564, 2022.

GROCHANS, Szymon *et al.* Epidemiology of glioblastoma multiforme-literature review. *Cancers*, v. 14, n. 10, p. 2412, 2022.

GUAN, Xiudong *et al.* CTLA4-mediated immunosuppression in glioblastoma is associated with the infiltration of macrophages in the tumor microenvironment. *Journal of inflammation research*, v. 14, p. 7315–7329, 2021.

GUO, Xin *et al.* The prognostic significance of PD-L1 expression in patients with glioblastoma: A meta-analysis. *Frontiers in oncology*, v. 12, p. 925560, 2022.

HONG, Mingye *et al.* RNA sequencing: new technologies and applications in cancer research. *Journal of hematology & oncology*, v. 13, n. 1, p. 166, 2020.

HU, Yueyun *et al.* Chaperonin-containing tailless complex polypeptide 1 subunit 6A correlates with increased World Health Organization grade, less isocitrate dehydrogenase mutation, and deteriorative survival of astrocytoma patients. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, v. 35, n. 9, p. e23917, 2021.

HUANG, B. H. *et al.* PRAP1 is a novel executor of p53-dependent mechanisms in cell survival after DNA damage. *Cell Death & Disease*, v. 3, n. 12, p. e442, 2012.

HUANG, Jin *et al.* Bioinformatics tools and resources for cancer and application. *Chinese medical journal*, v. 137, n. 17, p. 2052–2064, 2024.

IRANMANESH, Yasaman *et al.* Mitochondria's role in the maintenance of cancer stem cells in glioblastoma. *Frontiers in Oncology*, v. 11, p. 582694, 2021.

JEZIERZAŃSKI, Marcin *et al.* Temozolomide (TMZ) in the treatment of glioblastoma multiforme-A literature review and clinical outcomes. *Current oncology (Toronto, Ont.)*, v. 31, n. 7, p. 3994–4002, 2024.

KUAN, Ai Seon *et al.* Diet and risk of glioma: combined analysis of 3 large prospective studies in the UK and USA. *Neuro-oncology*, v. 21, n. 7, p. 944–952, 2019.

LAN, Zhong; LI, Xin; ZHANG, Xiaoqin. Glioblastoma: An update in pathology, molecular mechanisms and biomarkers. *International journal of molecular sciences*, v. 25, n. 5, p. 3040, 2024.

LEE, Hong-Gyun; WHEELER, Michael A.; QUINTANA, Francisco J. Function and therapeutic value of astrocytes in neurological diseases. *Nature reviews. Drug discovery*, v. 21, n. 5, p. 339–358, 2022.

LI, Bin *et al.* Long non-coding RNA NEAT1 promotes human glioma tumor progression via miR-152-3p/CCT6A pathway. *Neuroscience Letters*, v. 732, n. 135086, p. 135086, 2020.

LI, Xiao-Peng *et al.* EGFR alterations in glioblastoma play a role in antitumor immunity regulation. *Frontiers in oncology*, v. 13, p. 1236246, 2023.

LI, Yanmeng; JIN, Jianshi; BAI, Fan. Cancer biology deciphered by single-cell transcriptomic sequencing. *Protein & cell*, v. 13, n. 3, p. 167–179, 2022.

LIANG, Jia-Hong; XU, Qiao-Dong; GU, Song-Gang. LncRNA RSU1P2-microRNA let-7a-Testis-Expressed Protein 10 axis modulates tumorigenesis and cancer stem cell-like properties in liver cancer. *Bioengineered*, v. 13, n. 2, p. 4285–4300, 2022.

LIU, Qian *et al.* LncRNA RSU1P2 contributes to tumorigenesis by acting as a ceRNA against let-7a in cervical cancer cells. *Oncotarget*, v. 8, n. 27, p. 43768–43781, 2017.

LIU, Zhifeng *et al.* Expression of the Arp2/3 complex in human gliomas and its role in the migration and invasion of glioma cells. *Oncology Reports*, v. 30, n. 5, p. 2127–2136, 2013.

LOUIS, David N. *et al.* The 2021 WHO classification of tumors of the Central Nervous System: A summary. *Neuro-oncology*, v. 23, n. 8, p. 1231–1251, 2021.

LU, Victor M. *et al.* The prognostic significance of CDKN2A homozygous deletion in IDH-mutant lower-grade glioma and glioblastoma: a systematic review of the contemporary literature. *Journal of neuro-oncology*, v. 148, n. 2, p. 221–229, 2020.

MICHALSKA-FORYSZEWSKA, Anna *et al.* The peritumoral brain zone in glioblastoma: a review of the pretreatment approach. *Polish journal of radiology*, v. 89, p. e480–e487, 2024.

MONTANO, Nicola *et al.* Expression of EGFRvIII in glioblastoma: prognostic significance revisited. *Neoplasia (New York, N.Y.)*, v. 13, n. 12, p. 1113–1121, 2011.

MORRISON, Christopher *et al.* Gene expression patterns associated with survival in glioblastoma. *International Journal of Molecular*

Sciences, v. 25, n. 7, p. 3668, 2024.

NELAKURTHI, Vidya Maheswari; PAUL, Priyanka; RECHE, Amit. Bioinformatics in early cancer detection. Cureus, v. 15, n. 10, p. e46931, 2023.

NOWACKA, Agnieszka *et al.* Angiogenesis in glioblastoma-treatment approaches. Cells (Basel, Switzerland), v. 14, n. 6, p. 407, 2025.

OHANA, Nissim *et al.* Traumatic glioblastoma: commentary and suggested mechanism. The Journal of international medical research, v. 46, n. 6, p. 2170–2176, 2018.

OLYMPIOS, Nathalie *et al.* TERT promoter alterations in glioblastoma: A systematic review. Cancers, v. 13, n. 5, p. 1147, 2021.

PASSARO, Antonio *et al.* Cancer biomarkers: Emerging trends and clinical implications for personalized treatment. Cell, v. 187, n. 7, p. 1617–1635, 2024.

PEREGO, Carla *et al.* Invasive behaviour of glioblastoma cell lines is associated with altered organisation of the cadherin-catenin adhesion system. Journal of Cell Science, v. 115, n. Pt 16, p. 3331–3340, 2002.

PODHORECKA, Monika; SKLADANOWSKI, Andrzej; BOZKO, Przemyslaw. H2AX phosphorylation: Its role in DNA damage response and cancer therapy. Journal of Nucleic Acids, v. 2010, n. 1, p. 920161, 2010.

PURKAYASTHA, Kakali *et al.* The issues and challenges with cancer biomarkers. Journal of cancer research and therapeutics, v. 19, n.

Supplement, p. S20–S35, 2023.

QIU, Xiao *et al.* Profiles of differentially expressed genes and overexpression of NEBL indicates a positive prognosis in patients with colorectal cancer. *Molecular Medicine Reports*, v. 17, n. 2, p. 3028–3034, 2018.

RAMPAZZO, E. *et al.* Wnt activation promotes neuronal differentiation of glioblastoma. *Cell Death & Disease*, v. 4, n. 2, p. e500, 2013.

REN, Xiaoyue *et al.* Clusterin is a prognostic biomarker of lower-grade gliomas and is associated with immune cell infiltration. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 24, n. 17, p. 13413, 2023.

RIBATTI, Domenico; PEZZELLA, Francesco. Vascular co-option and other alternative modalities of growth of tumor vasculature in glioblastoma. *Frontiers in oncology*, v. 12, p. 874554, 2022.

RODA, Domingos *et al.* Principles in the management of glioblastoma. *Genes*, v. 15, n. 4, 2024.

RONG, Liang; LI, Ni; ZHANG, Zhenzhen. Emerging therapies for glioblastoma: current state and future directions. *Journal of experimental & clinical cancer research: CR*, v. 41, n. 1, p. 142, 2022.

RRAPAJ, Eltjona *et al.* SOX21 suppresses glioblastoma growth by repressing AP-1 activity. *Cell Death & Disease*, v. 17, n. 1, p. 191, 2026.

SAMANIC, Claudine M. *et al.* Prospective study of sleep duration and glioma risk. *Cancer causes & control: CCC*, v. 32, n. 9, p. 1039–1042,

2021.

SANTO, Giulia *et al.* The utility of conventional amino acid PET radiotracers in the evaluation of glioma recurrence also in comparison with MRI. *Diagnostics* (Basel, Switzerland), v. 12, n. 4, p. 844, 2022.

SAREEN, Heena *et al.* Molecular biomarkers in glioblastoma: A systematic review and meta-analysis. *International journal of molecular sciences*, v. 23, n. 16, p. 8835, 2022.

SARHADI, Virinder Kaur; ARMENGOL, Gemma. Molecular biomarkers in cancer. *Biomolecules*, v. 12, n. 8, p. 1021, 2022.

SCHAFF, Lauren R.; MELLINGHOFF, Ingo K. Glioblastoma and other primary brain malignancies in adults: A review. *JAMA: the journal of the American Medical Association*, v. 329, n. 7, p. 574–587, 2023.

SENGA, Sasi S.; GROSE, Richard P. Hallmarks of cancer—the new testament. *Open biology*, v. 11, n. 1, 2021.

SEYHAN, Attila A. Circulating liquid biopsy biomarkers in glioblastoma: Advances and challenges. *International journal of molecular sciences*, v. 25, n. 14, p. 7974, 2024.

SHAH, Ashish H. *et al.* A multiparametric pharmacogenomic strategy for drug repositioning predicts therapeutic efficacy for glioblastoma cell lines. *Neuro-oncology advances*, v. 4, n. 1, p. vdab192, 2022.

SHAO, Chuan *et al.* Smoking and glioma risk: Evidence from a meta-analysis of 25 observational studies. *Medicine*, v. 95, n. 2, p. e2447, 2016.

SHARAN, R. N. *et al.* Consensus reference gene(s) for gene expression studies in human cancers: end of the tunnel visible? *Cellular Oncology (Dordrecht)*, v. 38, n. 6, p. 419–431, 2015.

SILVA, Christiane Nazareth *et al.* Analysis of the Epidemiological Profile of Glioblastomas in Brazil Between 2012 and 2021: evidence and challenges for public health. *JBNC - JORNAL BRASILEIRO DE NEUROCIRURGIA*, v. 35, n. 1, p. 66–74, 2024.

ŚLEDZIŃSKA, Paulina *et al.* Prognostic and predictive biomarkers in gliomas. *International journal of molecular sciences*, v. 22, n. 19, p. 10373, 2021.

SOUSA, Gabriela Corrêa de; SCANTAMBURLO JUNIOR, Dorival; SIMONATO, Luciana Estevam. A HETEROGENEIDADE DO GLIOBLASTOMA E TRATAMENTOS. *Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação*, v. 7, n. 12, p. 194–205, 2021.

SUN, Rui; KIM, Albert H. The multifaceted mechanisms of malignant glioblastoma progression and clinical implications. *Cancer metastasis reviews*, v. 41, n. 4, p. 871–898, 2022.

TIAN, Yin; CHEN, Li'e; JIANG, Yun. LASSO-based screening for potential prognostic biomarkers associated with glioblastoma. *Frontiers in Oncology*, v. 12, p. 1057383, 2022.

VALLÉE, Alexandre; LECARPENTIER, Yves; VALLÉE, Jean-Noël. Opposed interplay between IDH1 mutations and the WNT/ β -catenin pathway: Added information for glioma classification. *Biomedicines*, v. 9, n. 6, p. 619, 2021.

VAN BODEGRAVEN, Emma J. *et al.* Importance of GFAP isoform-specific analyses in astrocytoma. *Glia*, v. 67, n. 8, p. 1417–1433, 2019.

VAN DEN BENT, Martin J. *et al.* Primary brain tumours in adults. *Lancet*, v. 402, n. 10412, p. 1564–1579, 2023.

WANG, Qinglin *et al.* Nestin is required for spindle assembly and cell-cycle progression in glioblastoma cells. *Molecular Cancer Research*, v. 19, n. 10, p. 1651–1665, 2021.

WANG, X. Y. *et al.* GBAS, a novel gene encoding a protein with tyrosine phosphorylation sites and a transmembrane domain, is co-amplified with EGFR. *Genomics*, v. 49, n. 3, p. 448–451, 1998.

WIEDMANN, Markus K. H. *et al.* The impact of body mass index and height on the risk for glioblastoma and other glioma subgroups: a large prospective cohort study. *Neuro-oncology*, v. 19, n. 7, p. 976–985, 2017.

WU, Wei *et al.* Glioblastoma multiforme (GBM): An overview of current therapies and mechanisms of resistance. *Pharmacological research: the official journal of the Italian Pharmacological Society*, v. 171, n. 105780, p. 105780, 2021.

ZHAO, Hua-Fu *et al.* Identification of prognostic values defined by copy number variation, mRNA and protein expression of LANCL2 and EGFR in glioblastoma patients. *Journal of Translational Medicine*, v. 19, n. 1, p. 372, 2021.

ZHAO, Hua-Fu *et al.* Nuclear transport of phosphorylated LanCL2 promotes invadopodia formation and tumor progression of

glioblastoma by activating STAT3/Cortactin signaling. Journal of Advanced Research, v. 69, p. 139–155, 2025.

ZHAO, Ran *et al.* Downregulation of NEBL promotes migration and invasion of clear cell renal cell carcinoma by inducing epithelial-mesenchymal transition. Pathology, Research and Practice, v. 254, n. 155068, p. 155068, 2024.

ZHENG, Shuhua; TAO, Wensi. Identification of novel transcriptome signature as a potential prognostic biomarker for anti-angiogenic therapy in glioblastoma multiforme. Cancers, v. 13, n. 5, p. 1013, 2021.

¹ Discente do Curso Superior de Biomedicina do Centro Universitário INTA-UNINTA – Campus Sobral/CE. ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-2820-4772>. E mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#)

² Discente do Curso Superior de Biomedicina do Centro Universitário INTA-UNINTA – Campus Sobral/CE. ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-4117-6528>. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#)

³ Discente do Curso Superior de Biomedicina do Centro Universitário INTA-UNINTA – Campus Sobral/CE. ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-2507-6685>. E mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#)

⁴ Mestrando em Biotecnologia pela Universidade Federal do Ceará – Campus Sobral/CE. ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-7362-1938>. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#)

⁵ Mestre em Biotecnologia pelo Centro Universitário INTA-UNINTA – Campus Sobral/CE. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4213-4563>. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#)

⁶ Mestre em Biotecnologia pelo Centro Universitário INTA-UNINTA – Campus Sobral/CE. ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-3286-1515>. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#)

⁷ Doutor em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal do Piauí – Campus Teresina/PI. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7642-1176>. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#)