



A RELAÇÃO DO GENE IDH COM O DESENVOLVIMENTO E METÁSTASE DO GLIOBLASTOMA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

THE RELATIONSHIP BETWEEN THE IDH GENE AND THE DEVELOPMENT AND METASTASIS OF GLIOBLASTOMA: AN INTEGRATIVE REVIEW

Bernardo Tristão Soeiro Silva¹; Eduardo D'La Guardia Casagrande¹; Hugo Romais Lorencini¹; Lucas Cardoso Lessa¹; Rafael Mazioli Barcelos²; Sarah Fernandes Teixeira³

¹Acadêmicos de Medicina do Centro Universitário do Espírito Santo UNESC. ²Bacharel e licenciado em Ciências Biológicas; mestre e doutor em Bioquímica Aplicada pela Universidade Federal de Viçosa; professor e pesquisador do UNESC. ³Doutora (2020) e Mestra (2016) em Ciências (farmacologia) pelo Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo. Bacharel em Farmácia (2013) pela Universidade Federal do Espírito Santo (2013). Atualmente é professora adjunto do Centro Universitário do Espírito Santo UNESC.

RESUMO

O glioblastoma (GB), um câncer que atinge o sistema nervoso central e está fortemente relacionado às mutações no gene isocitrato desidrogenase (*IDH*), que influencia tanto no desenvolvimento do tumor, quanto no processo de metástase. Este artigo teve como objetivo revisar criticamente as evidências disponíveis sobre o papel do gene *IDH*, nas formas mutada e selvagem, e seus respectivos mecanismos moleculares na progressão metastática do GB. Para realização dessa revisão, foram utilizadas as plataformas PubMed, Nature Index e SciELO, com seleção de estudos publicados entre janeiro de 2022 e outubro de 2023, contendo os descritores "*IDH*", "glioblastoma" e "metástase". Após a filtragem dos artigos, conforme os critérios de inclusão e exclusão, os estudos foram organizados e analisados. As publicações mostraram que a falta de mutações no gene *IDH* (*IDH*-selvagem) está relacionada a uma progressão tumoral agressiva, com elevada resistência a tratamentos e maior chance de desenvolvimento de metástases, podendo atingir regiões extracranianas, como linfonodos e ossos. Os estudos também sugerem que o *IDH*-mutado influencia de maneira positiva o prognóstico dos pacientes, visto que diminui a agressividade tumoral e eleva a resposta a terapêuticas, como a imunoterapia. O gene *IDH* é, assim, um marcador prognóstico e terapêutico importante a ser analisado no GB, principalmente em relação ao processo metastático.

Palavras-chave: "IDH", "glioblastoma", "metástase"

ABSTRACT

Glioblastoma (GB), a cancer that affects the central nervous system and it is strongly associated with mutations in the isocitrate dehydrogenase (IDH) gene, which influences both tumor development and metastasis. This article aimed to review the available evidence on the relevance of mutated or wildtype IDH genes and their



molecular mechanisms in the metastatic propensity of GB. To conduct this review, the PubMed, Nature, and SciELO platforms were used, selecting studies published between January 2022 and October 2023 that contained the descriptors "IDH", "glioblastoma" and "metastasis." After filtering the articles according to the inclusion and exclusion criteria, the studies were organized and analyzed. The publications showed that the absence of mutations in the IDH gene (IDH-wildtype) is associated with aggressive tumor progression, high resistance to treatment, and a greater probability of metastasis development, potentially affecting extracranial regions such as lymph nodes and bones. The studies also suggest that IDH-mutant status positively influences patient prognosis by reducing tumor aggressiveness and enhancing the response to therapies, such as immunotherapy. Therefore, IDH is an important prognostic and therapeutic marker to be analyzed in GB, particularly concerning the metastatic process.

Keywords: "IDH", "glioblastoma", "metastasis"

1 INTRODUÇÃO

O glioblastoma (GB) é o tipo de câncer do sistema nervoso central (SNC) mais comum e agressivo (Thakkar *et al.*, 2014; Grech *et al.*, 2020). Apesar dos avanços no seu tratamento, como a inclusão do protocolo que associa temozolomida à radioterapia, o prognóstico permanece ruim, cerca de 13 meses dependendo do estudo (Marenco-Hillebrand *et al.*, 2020). Assim como os demais cânceres, o GB decorre da proliferação descontrolada devido a mutações que alteram o metabolismo, o controle do ciclo celular, a apoptose e outros mecanismos chave da célula (Hanahan; Monje, 2023).

Os genes *IDH*, por exemplo, codificam as enzimas isocitrato desidrogenase 1 e 2 (IDH1 e IDH2), enzimas cruciais para o ciclo de Krebs, responsáveis pela transformação de isocitrato em alfa-cetoglutarato. Porém, diversos tipos de câncer estão associados a mutações nos genes *IDH*, culminando no aumento da produção do oncometabólito D-2-hidroxi-glutarato (D-2HG). O D-2HG, por sua vez, altera a programação epigenética, o padrão de diferenciação e o perfil metabólico da célula mutada (Pirozzi; Yan, 2021).

Mutações em *IDH1* são as mais frequentes em tumores primários do SNC (Yan *et al.*, 2009; Cancer Genome Atlas Research Network *et al.*, 2015). Desta forma, segundo Organização Mundial de Saúde para classificar esses tumores é necessário testá-los quanto a presença de mutações nos genes *IDH*. O perfil epidemiológico varia muito de acordo com estado mutacional destes genes, de forma que os pacientes com

IDH-selvagem e *IDH*-mutado são, respectivamente, predominantemente adultos e crianças (Park *et al.*, 2023). Quanto ao prognóstico, pacientes com *IDH*-mutado tendem a ter uma sobrevida superior (Yan *et al.*, 2009).

Portanto, este estudo teve como finalidade analisar, com base em evidências científicas, a relevância da mutação no gene *IDH* — presente ou ausente — e seus mecanismos moleculares no desenvolvimento do GB, com ênfase na sua relação com o potencial metastático do tumor.

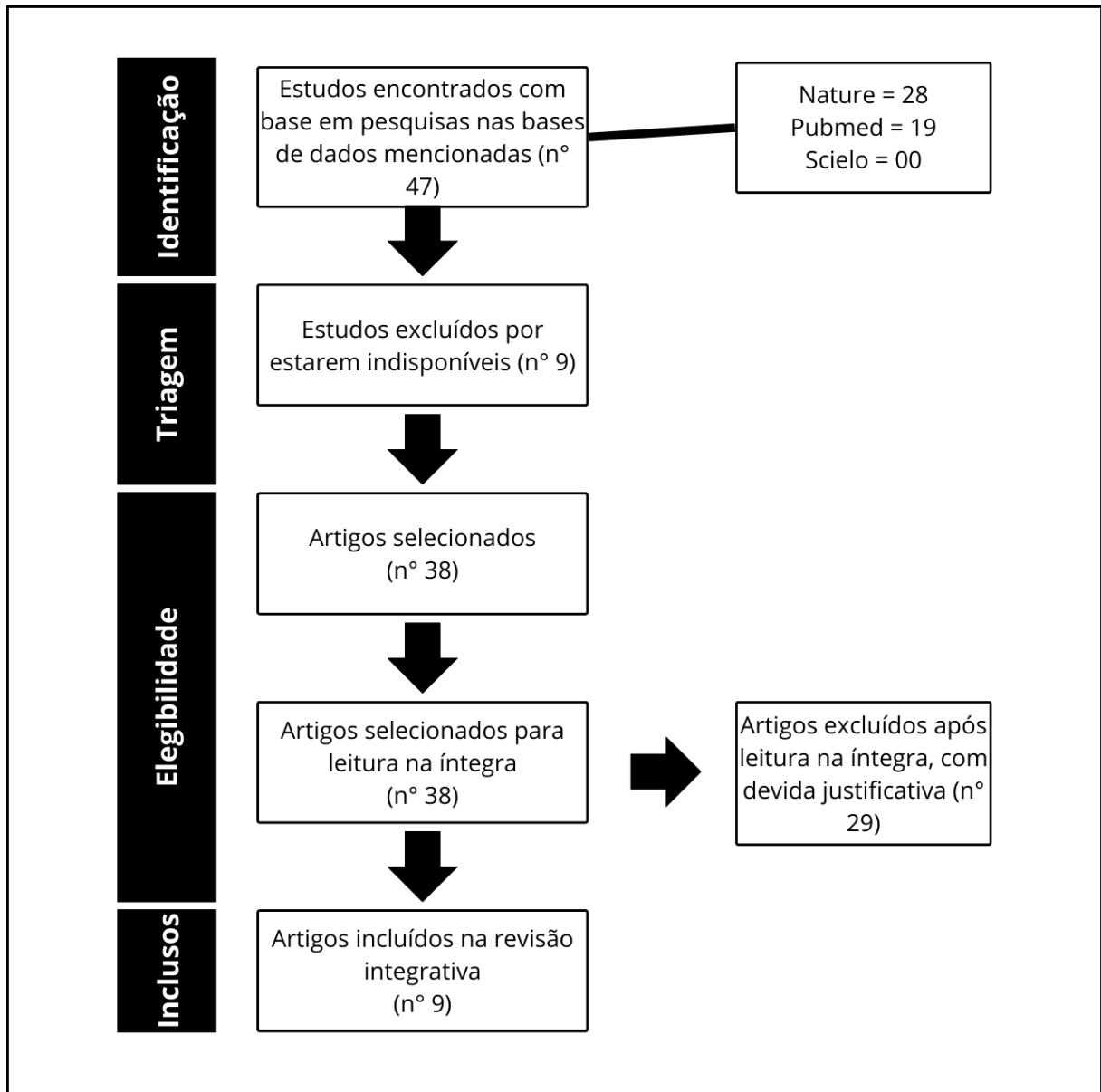
2 METODOLOGIA

Trata-se de uma pesquisa de abordagem exploratória qualitativa em fontes secundárias, para a identificação de publicações científicas a respeito do tema ‘A INFLUÊNCIA DO GENE *IDH* NA PROGRESSÃO E METÁSTASES NO GB’ por meio de levantamento bibliográfico.

A estratégia utilizada para identificação e seleção dos estudos foi a busca de produções indexadas na base de dados PUBMED, SciELO e Nature Index, entre janeiro de 2022 e outubro de 2023, selecionando artigos de revisão publicados no idioma inglês, que fornecem textos completos disponíveis para análise e que contiverem em seus títulos, resumos ou conteúdos os seguintes descritores: ‘*IDH*’, ‘glioblastoma’ e ‘metastasis’. Foram removidos os artigos que não atendam aos critérios de inclusão supracitados.

Foram analisados, mediante leitura minuciosa, os artigos obtidos no levantamento, dando enfoque aqueles que se relacionam com o objetivo proposto por este estudo, para organizar e tabular os dados. A apresentação destes materiais está demonstrada na Figura 1, fluxograma da triagem dos estudos, adaptado à estrutura “Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses” (PRISMA) (Aromataris *et al.*, 2024)

Figura 1 - Fluxograma da triagem dos estudos



Fonte: Os Autores (2025).

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A amostra final desta revisão foi composta por nove artigos científicos, selecionados pelos critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos. O Quadro 1 apresenta os artigos selecionados.

Quadro 1 – Artigos selecionados

| Autor/ Ano | Título do Artigo | Resultados | Conclusões |
|---------------------------------|--|---|---|
| Murata, T. <i>et al.</i> , 2022 | Glioblastoma, <i>IDH</i> -wildtype with leptomeningeal metastasis to Meckel's cave: A case report. | O <i>IDH</i> -selvagem no GB piora o prognóstico em casos de metástases leptomeningeas | A piora do prognóstico do GB se deve a uma maior resistência a terapias, permitindo um aumento da progressão tumoral e metástases |
| Sun, Z. <i>et al.</i> , 2022 | Identification and validation of an anoikis-associated gene signature to predict clinical character, stemness, <i>IDH</i> mutation, and immune filtration in glioblastoma. | GB com <i>IDH</i> -mutado permite resistência ao processo de apoptose. | A resistência à apoptose permite ao GB metastizar e aumentar o tempo de vida da célula mutada. |
| Chai & Shi, 2022 | Extracranial metastasis of glioblastoma with genomic analysis: A case report and review of the literature. | GB com <i>IDH</i> -mutado pode evoluir para metástase linfonodal após ressecção cirúrgica | A ausência de mutações do gene de <i>IDH</i> apresenta pior prognóstico com menor sobrevida em relação ao <i>IDH</i> mutado. |
| Zheng, Y. <i>et al.</i> , 2023 | TSPAN4 is a prognostic and immune target in glioblastoma multiforme. | A proteína Tetraspanina 4 (TSPAN4) pode promover metástase no GB. | TSPAN4 pode ser alvo para terapias contra GBs com <i>IDH</i> -selvagem. |
| Conte, B. <i>et al.</i> , 2022 | A case of glioblastoma, isocitrate dehydrogenase wild type, with widely | GB com <i>IDH</i> -selvagem, fusão e mutação de genes podem promover metástase extraneural. | Compreensão dos genes mutados podem melhorar o prognóstico em pacientes com GB em quadros |

| Autor/ Ano | Título do Artigo | Resultados | Conclusões |
|--|---|---|---|
| | disseminated osseous metastasis. | | avançados. |
| Kleinschmidt-DeMasters, B. K. <i>et al.</i> , 2022 | Extra-CNS and dural metastases in FGFR3:TACC3 fusion+ adult glioblastoma, <i>IDH</i> -wildtype. | A fusão dos genes FGFR3-TACC3 está correlacionada com processos metastáticos no GB com <i>IDH</i> -selvagem. | Fusão dos genes FGFR3-TACC3 podem ser alvos para terapias contra GB com <i>IDH</i> -selvagem. |
| Orasanu, C. I. <i>et al.</i> , 2022 | Morphogenetic and imaging characteristics in giant cell glioblastoma. | O <i>IDH</i> -selvagem pode promover metástases e aumentar probabilidade de recidiva do GB de células gigantes. | <i>IDH</i> -selvagem relacionado a agressividade no GB |
| Alimonti, P. <i>et al.</i> , 2023 | The current landscape of immune checkpoint inhibitor immunotherapy for primary and metastatic brain tumors. | A mutação <i>IDH</i> produz substâncias oncogênicas que causam alterações genéticas. | As alterações genéticas impedem a regulação do ciclo celular e promovem o desenvolvimento do tumor. |
| Ma, Q. <i>et al.</i> , 2023 | Glioblastoma with a primitive neuronal component: A case report. | Presença de marcadores neurais e diferenciação de células da glia em GB com componente neuronal primitivo (GB-PNC). | Necessidade de uma detalhada descrição genética do tumor para promover tratamento adequado. |

Fonte: Os Autores (2025).

Conforme descrito anteriormente, a mutação do *IDH* está associada à produção do oncometabolito D-2-HG. Esta molécula também reduz a atividade das células T e a produção de citocinas pró-inflamatórias, como IFN-gamma, promovendo a evasão do tumor à resposta imunológica. Dessa forma, os inibidores de pontos de verificação imunológica (ICIs) podem ter um importante papel terapêutico nos casos de GB *IDH*-mutado (Murata *et al.*, 2022; Alimonti & Gonzalez Castro, 2023).

Embora a maioria dos casos de GB tenha progressão intracranial, cerca de 0,5 a 2% dos pacientes desenvolvem metástases fora do eixo neural. Há casos de GB *IDH*-selvagem com desenvolvimento e disseminação metastática óssea ampla, com acometimento de muitas vértebras e ossos longos, o que sugere escape tumoral através de via hematogênica (Conte *et al.*, 2022). De fato, os GBs *IDH*-selvagem normalmente apresentam características de maior agressividade e se associam a prognósticos piores, especialmente com a ocorrência de metástases leptomeníngeas e resistência ao tratamento (Murata *et al.*, 2022).

O GB multiforme (GBM) é o mais frequente dentre os tipos de câncer cerebral primário nos adultos, caracterizado como raras metástases extracranianas, apresentando incidência menor que 2%. Em um caso de pacientes com *IDH*-selvagem, houve acometimento de um linfonodo mediastinal meio ano após cirurgia para ressecção do GB de lobo occipital esquerdo. Nesse cenário, essa ausência de mutação *IDH-1* também está associada a um pior prognóstico e uma menor sobrevida (Chai & Shi, 2022). Ao passo que o GB de células gigantes, um subtipo raro de GB *IDH*-selvagem, também está associado a um modelo comportamental agressivo e maior chance de recorrência em múltiplos lobos específicos, apesar de um tratamento adequado (Orasanu *et al.*, 2022). Já o GB com componente neuronal primitivo (GB-PNC) é forma atípica do GB, caracterizada pela existência de tanto características gliais quanto neuronais primitivas, majoritariamente com ausência de mutações em genes *IDH1* e *IDH2*. Esse subtipo apresenta caráter de alta agressividade, com maior capacidade de recidiva e metástase, podendo comprometer a sobrevivência dos pacientes. A predisposição para metástases do GB-PNC, apesar de rara, foi relatada em locais, tais quais a coluna vertebral e pulmões, apontando que tal subtipo de GB pode progredir de maneira extracraniana (Ma *et al.*, 2023).

As outras mutações associadas ao tumor, como a fusão entre os genes *FGFR3-TACC3*, mutação no promotor do gene *TERT* e do gene *PIK3R1*, também podem estar relacionados ao comportamento altamente agressivo do tumor e à sua capacidade metastática (Conte *et al.*, 2022). Apesar dos GBs *IDH*-selvagem apresentarem um pior prognóstico, os GBs *IDH*-selvagem com fusão *FGFR3-TACC3* apresentam, em comparação com a maioria dos GBs, uma maior sobrevida. Portanto, fica claro que avaliar apenas os genes *IDH* não é suficiente para determinar o prognóstico do paciente (Kleinschmidt-DeMasters & Gilani, 2022). Além disso,

mutações nos genes *TP53*, *PTEN*, *CSMD3* e *PARP4* também podem ter associação à capacidade invasiva do GBM e caráter resistente ao tratamento (Chai & Shi, 2022).

A proteína Tetraspanina 4 (TSPAN4) apresenta relevante alvo prognóstico e de resposta imune para casos de GBM. Foi demonstrado que o GBM *IDH*-selvagem tende a se associar a um pior prognóstico com maior índice de agressividade e metastatização, especialmente em casos de exacerbada expressão de TSPAN4. A elevada expressão de TSPAN4 se relaciona à infiltração de células do sistema imunológico, como macrófagos, sendo capaz de contribuir na disseminação tumoral. Portanto, a expressão de TSPAN4 apresenta-se como potencial marcador tumoral relevante tanto para o diagnóstico quanto para a diferenciação de diferentes tumores, GBM incluso, podendo impactar na agressividade do tumor (Zheng *et al.*, 2023).

Apesar dos estudos apontarem pior prognóstico para os pacientes com o gene *IDH*-selvagem, as metástases também ocorrem em tumores *IDH*-mutados. Principalmente devido a ocorrência de resistência a apoptose programada, denominada *anoikis*, nesses tumores. A resistência à morte *anoikis* está associada

4 CONCLUSÃO

Os dados apresentados confirmam o papel central do gene *IDH* na definição do prognóstico e risco de metástase do GB. A falta de mutação do *IDH* (*IDH*-selvagem) leva a um pior prognóstico, com aumento da resistência a tratamentos e dos casos de metástases. Entretanto, o gene *IDH*-mutado associa-se a um prognóstico mais favorável. Porém, apenas a análise dos genes *IDH* é insuficiente para determinar adequadamente o prognóstico do paciente, sendo necessárias análises de fusão dos genes *FGFR3-TACC3*, análise da expressão da proteína TSPAN4 e outros testes. Vale ressaltar que a avaliação de mutações nos genes *IDH* também podem futuramente direcionar a conduta terapêutica, dado que estudos apontam que pacientes *IDH*-mutados podem se beneficiar mais das ICIs.

AGRADECIMENTOS

À Fundação de Amparo à Pesquisa e Inovação do Espírito Santo (FAPES) pelo financiamento, número de projeto 767/2024 - P: 2024-LZGGL.

REFERÊNCIAS

ALIMONTI, P.; GONZALEZ CASTRO, L. N. The current landscape of immune checkpoint inhibitor immunotherapy for primary and metastatic brain tumors. **Antibodies**, v. 12, n. 2, p. 27, 2023. DOI: 10.3390/antib12020027.

AROMATARIS, E. *et al.* JBI Manual for Evidence Synthesis. [s.l.]: **JBI**, 2024. DOI: 10.46658/JBIMES-24-01.

CANCER GENOME ATLAS RESEARCH NETWORK *et al.* Comprehensive, Integrative Genomic Analysis of Diffuse Lower-Grade Gliomas. **N Engl J Med.**, v. 372, n. 26, p. 2481-98, 2015. DOI: 10.1056/NEJMoa1402121.

CHAI, M.; SHI, Q. Extracranial metastasis of glioblastoma with genomic analysis: A case report and review of the literature. **Translational Cancer Research**, v. 11, n. 8, p. 2917-2925, 2022. DOI: 10.21037/tcr-22-955.

CONTE, B. *et al.* A case of glioblastoma, isocitrate dehydrogenase wild type, with widely disseminated osseous metastasis. **Cureus**, v. 14, n. 9, p. e28803, 2022. DOI: 10.7759/cureus.28803.

GRECH, N. *et al.* Rising incidence of glioblastoma multiforme in a well-defined population. **Cureus.**, v. 12, p. e8195, 2020. DOI: 10.7759/cureus.8195.

HANAHAN, D.; MONJE, M. Cancer hallmarks intersect with neuroscience in the tumor microenvironment. **Cancer Cell.**, v. 41, n. 3, p. 573-580, 2023. DOI: 10.1016/j.ccell.2023.02.012.

KLEINSCHMIDT-DEMASTERS, B. K.; GILANI, A. Extra-CNS and dural metastases in FGFR3::TACC3 fusion+ adult glioblastoma, *IDH*-wildtype. **Neuro-Oncology Practice**, v. 9, n. 5, p. 449-455, 2022. DOI: 10.1093/nop/npac042.

MA, Q. *et al.* Glioblastoma with a primitive neuronal component: A case report. **Oncology Letters**, v. 26, n. 2, p. 341, 2023. DOI: 10.3892/ol.2023.13927.

MARENCO-HILLEMBRAND, L. *et al.* Trends in glioblastoma: outcomes over time and type of intervention: a systematic evidence based analysis. **J Neurooncol.**, v. 147, n. 2, p. 297-307, 2020. DOI: 10.1007/s11060-020-03451-6.

MURATA, T. *et al.* Glioblastoma, *IDH*-wildtype with leptomeningeal metastasis to Meckel's cave: A case report. **Acta Radiologica Open**, v. 11, n. 10, p. 20584601221131480, 2022. DOI: 10.1177/20584601221131480.

ORASANU, C. I. *et al.* Morphogenetic and imaging characteristics in giant cell glioblastoma. **Current Oncology**, v. 29, n. 8, p. 5316-5323, 2022. DOI: 10.3390/curroncol29080422.

PARK, Y.W. *et al.* The 2021 WHO Classification for Gliomas and Implications on Imaging Diagnosis: Part 1-Key Points of the Fifth Edition and Summary of Imaging

Findings on Adult-Type Diffuse Gliomas. **J Magn Reson Imaging.**, v. 58, n. 3, p. 677-689, 2023. DOI: 10.1002/jmri.28743.

PIROZZI, C.J., YAN, H. The implications of IDH mutations for cancer development and therapy. **Nat Rev Clin Oncol.**, v. 18, n. 10, p. 645-661, 2021. DOI: 10.1038/s41571-021-00521-0.

SUN, Z. *et al.* Identification and validation of an anoikis-associated gene signature to predict clinical character, stemness, *IDH* mutation, and immune infiltration in glioblastoma. **Frontiers in Immunology**, v. 13, p. 939523, 2022. DOI: 10.3389/fimmu.2022.939523.

THAKKAR, J.P. *et al.* Epidemiologic and molecular prognostic review of glioblastoma. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.**, v. 23, p. 1985–96, 2014. DOI: 10.1158/1055-9965.

YAN, H. *et al.* IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. **N Engl J Med.**, v. 360, n. 8, p. 765-73, 2009. DOI: 10.1056/NEJMoa0808710.

ZHENG, Y. *et al.* TSPAN4 is a prognostic and immune target in glioblastoma multiforme. **Frontiers in Molecular Biosciences**, v. 9, p. 1030057, 2023. DOI: 10.3389/fmolb.2022.1030057.