



Gliomas pediátricos de alto grau: alterações genéticas, epigenéticas e perspectivas terapêuticas

Stefanie Alves Escudero ¹, Ingridy Rhaiany Parreira Menegassi ¹, Marcos Carrillo Garcia Neto ¹, Victor Hugo Dranka Mori ¹, Matheus Menna ¹, João Thomaz Terra Prado Borges ¹, Mateus Sérgio Cruz ², Nadia Marin Nicioli ³, Jade Marin Nicioli ³, Fernanda Assunção Romero ⁴, Andreia Karla de Carvalho Barbosa Cavalcante ⁵, Leonardo Cordeiro do Nascimento ¹.



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2025v7n11p1168-1178>

Artigo recebido em 7 de Outubro e publicado em 17 de Novembro de 2025

ARTIGO DE REVISÃO

RESUMO

Os gliomas pediátricos de alto grau (pHGGs) constituem neoplasias raras, porém altamente agressivas, que permanecem entre os principais desafios da neuro-oncologia infantil. Apesar dos avanços no tratamento multimodal com cirurgia, radioterapia e quimioterapia, o prognóstico continua reservado, com baixas taxas de sobrevida global. Nas últimas décadas, o aprofundamento das análises genômicas e epigenômicas permitiu identificar assinaturas moleculares específicas, responsáveis por redefinir a classificação desses tumores e ampliar as possibilidades de intervenção terapêutica. Entre as principais alterações genéticas destacam-se as mutações em genes de histonas, particularmente H3K27M e H3G34R/V, além de mutações em *TP53* e *ATRX* e amplificações em receptores tirosina-quinase como *PDGFRA* e *EGFR*. Do ponto de vista epigenético, alterações na metilação do DNA e da cromatina não apenas modulam a plasticidade celular tumoral, mas também se consolidam como ferramentas diagnósticas e prognósticas de alta precisão. Nesse contexto, surgem novas perspectivas terapêuticas baseadas em terapias alvo-moleculares, imunoterapias (incluindo vacinas peptídicas e células CAR-T), moduladores epigenéticos e estratégias de entrega local/regional e nanotecnológica. Embora ainda em estágio inicial de validação clínica, essas abordagens refletem um movimento em direção à medicina de precisão, que poderá transformar o manejo clínico dos pHGGs nas próximas décadas.

Palavras-chave: gliomas; genética tumoral; epigenética; terapias-alvo; imunoterapia.



High-grade pediatric gliomas: genetic and epigenetic alterations and therapeutic perspectives.

ABSTRACT

High-grade pediatric gliomas (hPGGs) are rare but highly aggressive neoplasms that remain among the major challenges in pediatric neuro-oncology. Despite advances in multimodal treatment with surgery, radiotherapy, and chemotherapy, the prognosis remains poor, with low overall survival rates. In recent decades, the deepening of genomic and epigenomic analyses has allowed the identification of specific molecular signatures, responsible for redefining the classification of these tumors and expanding the possibilities for therapeutic intervention. Among the main genetic alterations, mutations in histone genes stand out, particularly H3K27M and H3G34R/V, in addition to mutations in TP53 and ATRX and amplifications in tyrosine kinase receptors such as PDGFRA and EGFR. From an epigenetic point of view, alterations in DNA and chromatin methylation not only modulate tumor cell plasticity but also consolidate themselves as highly accurate diagnostic and prognostic tools. In this context, new therapeutic perspectives are emerging based on targeted molecular therapies, immunotherapies (including peptide vaccines and CAR-T cells), epigenetic modulators, and locoregional and nanotechnological delivery strategies. Although still in the early stages of clinical validation, these approaches reflect a movement towards precision medicine, which could transform the clinical management of pHGGs in the coming decades.

Keywords: gliomas; tumor genetics; epigenetics; targeted therapies; immunotherapy.

Instituição afiliada – ¹ Universidade Paranaense, ² Universidad Internacional Trés Fronteras, ³ Centro Universitário Integrado, ⁴ Faculdades Pequeno Príncipe, ⁵ Universidade Federal do Piauí.

Autor correspondente: Tuany Caroline Bernardi, tuany.bernardi@edu.unipar.br

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



INTRODUÇÃO

Os gliomas pediátricos de alto grau (pHGGs) representam um dos maiores desafios da neuro-oncologia contemporânea. Apesar de corresponderem a uma fração relativamente pequena dos tumores do sistema nervoso central (SNC) em crianças, variando entre 8% e 12% dos casos, esses tumores estão entre os mais agressivos e letais na faixa etária pediátrica. O prognóstico é marcadamente reservado, com taxas de sobrevivência global em cinco anos frequentemente inferiores a 20%, mesmo após a adoção de protocolos terapêuticos multimodais que combinam cirurgia, radioterapia e quimioterapia (Faisal *et al.*, 2025).

Durante décadas, a caracterização dos gliomas baseou-se predominantemente em parâmetros histopatológicos e morfológicos. Contudo, essa abordagem mostrou-se insuficiente para refletir a complexidade biológica e clínica da doença em idade pediátrica, uma vez que os pHGGs exibem diferenças fundamentais em relação aos gliomas de alto grau em adultos, tanto em termos de alterações moleculares quanto de resposta terapêutica. O advento de técnicas de sequenciamento genômico e epigenômico de larga escala revolucionou a compreensão desses tumores, revelando mutações recorrentes em genes reguladores de histonas (como *H3F3A* e *HIST1H3B/C*), bem como assinaturas epigenéticas específicas que passaram a redefinir a classificação e o manejo clínico (Aggarwal *et al.*, 2022).

Esses avanços culminaram na atualização da *Classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS) dos Tumores do Sistema Nervoso Central (2021)*, que incorporou critérios moleculares à definição diagnóstica, destacando entidades como os gliomas difusos de linha média com mutação H3K27-alterada e os gliomas difusos hemisféricos com mutação H3G34, subtipos típicos da população pediátrica (Wen; Packer, 2021). Alterações em genes supressores tumorais (*TP53*, *ATRX*), em receptores tirosina-quinase (*PDGFRA*, *EGFR*, *NTRK*) e em vias de reparo do DNA reforçam a heterogeneidade biológica e apontam para potenciais alvos terapêuticos (Antoniades *et al.*, 2025).

Paralelamente, estudos epigenéticos demonstraram que a desregulação de mecanismos como a metilação de DNA e modificações pós-traducionais de histonas desempenham papel central na tumorigênese pediátrica, modulando a plasticidade

celular e o bloqueio de diferenciação neuronal. Essa perspectiva não apenas fornece biomarcadores prognósticos mais precisos, mas também abre caminho para o desenvolvimento de terapias epigenéticas inovadoras (Meleiro; Henrique, 2025).

Diante desse cenário, emergem novas perspectivas terapêuticas que incluem terapias alvo-moleculares, imunoterapia (com destaque para vacinas peptídicas e células CAR-T), agentes epigenéticos e tecnologias de entrega local de drogas, como a convecção intersticial. Esses avanços, ainda que em estágios iniciais de validação clínica, oferecem esperança de transformar um dos prognósticos mais sombrios da oncologia pediátrica (Karbhari *et al.*, 2025).

Assim, este artigo tem como objetivo realizar uma revisão narrativa abrangente sobre os gliomas pediátricos de alto grau, com foco nas alterações genéticas e epigenéticas que fundamentam sua biologia, além de discutir as estratégias terapêuticas emergentes que vêm remodelando o campo da neuro-oncologia pediátrica.

METODOLOGIA

Este estudo caracteriza-se como uma revisão narrativa da literatura, voltada para a análise crítica e integrativa de evidências recentes sobre as alterações genéticas, epigenéticas e as novas perspectivas terapêuticas em gliomas pediátricos de alto grau. A revisão foi conduzida entre agosto e setembro de 2025, com a finalidade de sintetizar avanços conceituais e clínicos relacionados ao tema, oferecendo um panorama atualizado e de relevância para a prática oncológica pediátrica.

A busca bibliográfica foi realizada em bases de dados eletrônicas de amplo reconhecimento internacional, incluindo PubMed/MEDLINE, Scopus e Web of Science. Foram utilizados descritores controlados e termos livres em inglês e português, combinados com operadores booleanos, tais como “pediatric high-grade glioma”, “genetic alterations”, “epigenetics”, “therapeutic strategies”, “molecular classification” e “immunotherapy”.

Foram incluídos artigos originais, revisões sistemáticas, metanálises, ensaios clínicos e estudos pré-clínicos publicados entre 2020 e 2025, que abordassem aspectos

genéticos, epigenéticos ou terapêuticos relacionados aos gliomas pediátricos de alto grau. Trabalhos anteriores a esse período foram considerados apenas quando apresentavam relevância histórica ou caráter seminal para a compreensão do tema. Foram excluídas publicações sem revisão por pares, relatos isolados de casos sem discussão mecanística e artigos de baixa qualidade metodológica que não apresentassem consistência com os achados da literatura consolidada.

A seleção do material foi realizada em duas etapas: inicialmente, pela leitura de títulos e resumos para triagem preliminar, seguida pela análise integral dos textos elegíveis. Os dados extraídos foram organizados de forma narrativa, priorizando a clareza na exposição das principais alterações moleculares e epigenéticas associadas a esses tumores, bem como a descrição crítica das abordagens terapêuticas emergentes. Optou-se por uma abordagem qualitativa e interpretativa, sem aplicação de métodos de metanálise estatística, por tratar-se de um campo em constante evolução, com grande heterogeneidade nos desenhos de estudo e nos desfechos avaliados.

RESULTADOS

ALTERAÇÕES GENÉTICAS E EPIGENÉTICAS

Os gliomas pediátricos de alto grau distinguem-se profundamente de seus equivalentes em adultos, apresentando um conjunto único de alterações genéticas e epigenéticas que modulam tanto a biologia tumoral quanto a resposta terapêutica. Um dos marcos mais relevantes na compreensão desses tumores foi a identificação das mutações em genes que codificam histonas, como *H3F3A* e *HIST1H3B/C*. Entre elas, destaca-se a mutação H3K27M, característica dos gliomas difusos de linha média, que promove a substituição da lisina por metionina na posição 27 da histona H3. Essa alteração inibe a metilação normal mediada pelo complexo PRC2, levando à perda global da marca repressora H3K27me3 e à ativação aberrante de programas transcricionais associados à proliferação celular e manutenção de um estado indiferenciado. Outro exemplo são as mutações H3G34R/V, típicas de gliomas hemisféricos em adolescentes e adultos jovens, que interferem na metilação da lisina 36 da histona H3 e desregulam

o recrutamento de proteínas envolvidas no reparo do DNA, aumentando a instabilidade genômica (Aggarwal *et al.*, 2022).

Além das alterações em histonas, mutações em genes supressores tumorais como *TP53* e *ATRX* são frequentes, desempenhando papel relevante na progressão tumoral. O primeiro contribui para falhas nos pontos de checagem do ciclo celular e acúmulo de danos genômicos, enquanto a perda de função de *ATRX* favorece a ativação do mecanismo de alongamento alternativo de telômeros, que confere potencial de imortalização celular (Akgeyik; Demirezen; Erbaş, 2024). Alterações em receptores tirosina-quinase também são recorrentes, especialmente em *PDGFRA* e *EGFR*, resultando em ativação constitutiva das vias de sinalização PI3K/AKT/mTOR e RAS/RAF/MEK/ERK, fundamentais para a sobrevivência tumoral. Fusões gênicas envolvendo *NTRK1/2/3*, *ALK* e *ROS1*, embora menos frequentes, possuem grande relevância clínica, pois representam alvos terapêuticos promissores com inibidores já disponíveis para uso em outros tumores sólidos (Antoniades *et al.*, 2025).

No campo epigenético, a paisagem dos pHGGs é igualmente complexa. A mutação H3K27M provoca reprogramação global ao reduzir a trimetilação da lisina 27 da histona H3, favorecendo a ativação de genes pró-oncogênicos e perpetuando características de células-tronco neurais. Já as mutações H3G34R/V alteram a marcação epigenética da lisina 36, com impacto direto no recrutamento de proteínas de reparo de DNA, na organização cromatínica e no controle da transcrição. Além dessas modificações em histonas, padrões anômalos de metilação do DNA também são característicos dos pHGGs e constituem poderosas ferramentas diagnósticas. Perfis de metilação permitem distinguir subgrupos de tumores com maior precisão do que a histopatologia isolada, como demonstrado na classificação baseada em metiloma, que tem se consolidado como padrão de referência para subclassificação (Haase *et al.*, 2024).

Essas alterações genéticas e epigenéticas conferem notável plasticidade celular aos gliomas pediátricos de alto grau, perpetuando estados de bloqueio de diferenciação e sustentando a heterogeneidade intratumoral, um dos maiores desafios clínicos para o tratamento. A integração desses conhecimentos tem sido crucial não apenas para o refinamento da classificação da OMS (2021), mas também para a identificação de biomarcadores prognósticos e de potenciais alvos terapêuticos, consolidando a biologia



molecular como eixo central no manejo desses tumores altamente agressivos (Wen; Packer, 2021).

NOVAS PERSPECTIVAS TERAPÊUTICAS

O manejo dos gliomas pediátricos de alto grau permanece um desafio, pois os protocolos convencionais de cirurgia, radioterapia e quimioterapia têm impacto limitado na sobrevida e frequentemente são acompanhados de significativa toxicidade. Nas últimas décadas, o aprofundamento do conhecimento sobre a biologia molecular desses tumores tem impulsionado o desenvolvimento de abordagens terapêuticas inovadoras, orientadas por alterações genéticas e epigenéticas específicas, capazes de oferecer maior seletividade e potencial eficácia (Chen; Cui; Zou, 2024).

Entre as principais estratégias emergentes, destacam-se as terapias alvo-moleculares. Alterações em receptores tirosina-quinase, como *PDGFRA*, *EGFR* e *NTRK*, têm motivado o uso de inibidores específicos já testados em outros tumores sólidos, com resultados preliminares promissores em subgrupos pediátricos. De forma semelhante, mutações no gene *ACVR1*, observadas em subsetores de gliomas difusos de linha média, representam alvos terapêuticos potenciais para pequenas moléculas inibidoras. Tumores com fusões envolvendo *ALK* e *ROS1* despontam como candidatos a terapias dirigidas que já demonstraram eficácia clínica em outros contextos oncológicos. Outro campo em rápida expansão é o das terapias epigenéticas. Uma vez que mutações como H3K27M resultam em alterações na regulação cromatínica e perda da marca repressor H3K27me3, fármacos que modulam a atividade de enzimas epigenéticas, como os inibidores de EZH2, HDAC e BET, vêm sendo explorados em modelos pré-clínicos, com indícios de que possam restaurar estados de diferenciação celular e reduzir a agressividade tumoral (Vallee *et al.*, 2025; Shen *et al.*, 2025).

A imunoterapia também se consolidou como um dos eixos mais promissores. Ensaios clínicos recentes investigam o uso de vacinas peptídicas direcionadas contra neoantígenos derivados da mutação H3K27M, capazes de induzir resposta imunológica antitumoral específica. As terapias celulares, particularmente o uso de linfócitos T

geneticamente modificados com receptores quiméricos (CAR-T), vêm sendo avaliadas contra antígenos como GD2 e B7-H3, com respostas iniciais encorajadoras em estudos de fase precoce. Apesar disso, mecanismos de evasão tumoral e a imunossupressão do microambiente cerebral ainda se apresentam como barreiras relevantes (Karbhari *et al.*, 2025).

Adicionalmente, estratégias que buscam superar a limitação imposta pela barreira hematoencefálica têm se mostrado fundamentais para a eficácia terapêutica. A infusão locorregional de fármacos por meio da técnica de convecção intersticial (CED) permite a entrega direta de agentes terapêuticos no parênquima tumoral, aumentando a concentração local e reduzindo a toxicidade sistêmica. A nanotecnologia, por sua vez, tem possibilitado o desenvolvimento de nanopartículas funcionais carregadas com inibidores epigenéticos ou drogas citotóxicas, capazes de atravessar barreiras biológicas e ampliar a biodisponibilidade intracerebral (Narsinh *et al.*, 2025).

Essas abordagens refletem a transição de um paradigma terapêutico baseado em tratamentos inespecíficos e uniformes para estratégias personalizadas, fundamentadas no perfil molecular de cada tumor. Embora muitos desses avanços ainda se encontrem em estágios iniciais de validação clínica, os resultados preliminares sustentam a expectativa de que, nos próximos anos, o prognóstico dos gliomas pediátricos de alto grau possa ser significativamente transformado (Budha *et al.*, 2025).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os gliomas pediátricos de alto grau representam um dos maiores desafios da neuro-oncologia moderna, não apenas por sua agressividade clínica e resistência aos tratamentos convencionais, mas também por sua complexa heterogeneidade genética e epigenética. O avanço do conhecimento molecular nas últimas duas décadas possibilitou uma mudança de paradigma, permitindo a compreensão de que essas neoplasias não constituem uma entidade homogênea, mas sim um conjunto de subgrupos biológicos distintos, cada qual marcado por assinaturas genômicas e epigenômicas específicas.



As descobertas envolvendo mutações em genes de histonas, alterações em *TP53*, *ATRX* e receptores tirosina-quinase, bem como perfis de metilação do DNA e remodelação da cromatina, têm sido determinantes para redefinir a classificação tumoral e abrir novas perspectivas terapêuticas. A integração desses achados ao diagnóstico já se reflete na prática clínica, com a utilização crescente de ferramentas de perfil molecular para estratificação prognóstica e seleção de candidatos a terapias alvo-dirigidas ou imunoterapias experimentais.

Embora ainda incipientes, estratégias inovadoras como vacinas personalizadas, terapias celulares, moduladores epigenéticos e sistemas de entrega locorregional configuram horizontes promissores. Contudo, a transposição desses avanços para benefícios concretos em sobrevida e qualidade de vida ainda depende de ensaios clínicos multicêntricos, do desenvolvimento de modelos pré-clínicos mais representativos e da superação de barreiras como a heterogeneidade intratumoral e a evasão imune.

Dessa forma, os progressos recentes sustentam a expectativa de que a integração entre biologia molecular, tecnologias terapêuticas emergentes e medicina de precisão possa, em um futuro próximo, transformar o manejo dos gliomas pediátricos de alto grau. O investimento em pesquisa translacional e colaborativa, aliado a abordagens individualizadas, é essencial para que essa transformação se concretize e para que crianças e adolescentes acometidos por esses tumores possam ter acesso a tratamentos mais eficazes e menos tóxicos.

REFERÊNCIAS

AGGARWAL, Payal et al. Pediatric versus adult high grade glioma: Immunotherapeutic and genomic considerations. **Frontiers in immunology**, v. 13, p. 1038096, 2022.

AKGEYIK, Fatime; DEMIREZEN, Alper; ERBAŞ, Oytun. Glioblastoma multiforme: Subtypes based on IDH, ATRX, H3F3A, MGMT and p53 mutations. **Demiroglu Science University Florence Nightingale Journal of Medicine**, v. 10, n. 1, p. 034-041, 2024.

ANTONIADES, Elias et al. The Molecular Basis of Pediatric Brain Tumors: A Review with Clinical Implications. **Cancers**, v. 17, n. 9, p. 1566, 2025.



BUDHA, Roja Rani et al. Pediatric Diffuse High-Grade Gliomas: A Comprehensive Review Of Advanced Methods Of Diagnosis And Treatment. **Current Cancer Drug Targets**, 2025.

CHEN, Xi; CUI, Yi; ZOU, Liqun. Treatment advances in high-grade gliomas. **Frontiers in Oncology**, v. 14, p. 1287725, 2024.

FAISAL, Syed M. et al. Current Landscape of Preclinical Models for Pediatric Gliomas: Clinical Implications and Future Directions. **Cancers**, v. 17, n. 13, p. 2221, 2025.

HAASE, Santiago et al. Epigenetic reprogramming in pediatric gliomas: from molecular mechanisms to therapeutic implications. **Trends in Cancer**, 2024.

KARBHARI, Nishika et al. Immunotherapy for High-Grade Gliomas. **Cancers**, v. 17, n. 11, p. 1849, 2025.

MELEIRO, Marco; HENRIQUE, Rui. Epigenetic Alterations in Glioblastoma Multiforme as Novel Therapeutic Targets: A Scoping Review. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 26, n. 12, p. 5634, 2025.

NARSINH, Kazim H. et al. A phase I study of convection-enhanced delivery (CED) of liposomal-irinotecan using real-time magnetic resonance imaging in patients with recurrent high-grade glioma. **Journal of Neuro-Oncology**, v. 172, n. 1, p. 219-227, 2025.

SHEN, Zhi-Peng et al. Targeted therapy for pediatric glioma: RAF (t) ing in the molecular era. **World Journal of Pediatrics**, p. 1-14, 2025.

VALLEE, Emma et al. The Current Landscape of Molecular Pathology for the Diagnosis and Treatment of Pediatric High-Grade Glioma. **Journal of Molecular Pathology**, v. 6, n. 3, p. 17, 2025.

WEN, Patrick Y.; PACKER, Roger J. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: clinical implications. **Neuro-oncology**, v. 23, n. 8, p. 1215-1217, 2021.