

P2X7 EM BIÓPSIAS DE PACIENTES COM GLIOBLASTOMA MULTIFORME: POSSÍVEL BIOMARCADOR PROGNÓSTICO E/OU ALVO TERAPÊUTICO?

**ANA CAROLINA KNEBEL FAGUNDES ^{1,2*}, BRENDA REIS DE ANDRADE³,
FRANCINI FRANCESCON ⁴, DEBORA TAVARES DE RESENDE E SILVA^{2,5}**

1 Introdução

O glioma é o câncer de Sistema Nervoso Central mais comum entre adultos, sendo o glioblastoma multiforme (GBM) a classe de glioma mais agressiva e resistente aos quimioterápicos. Atualmente, o tratamento antineoplásico envolve a ressecção cirúrgica, radioterapia e quimioterapia, porém, majoritariamente a sobrevida após o diagnóstico permanece inferior a dois anos, revelando a fragilidade nas estratégias terapêuticas disponíveis (Kan LK *et.al* 2025; Bergamin LS *et.al*, 2020). O GBM possui um comportamento intensamente imunossupressor e imunomodulador do microambiente tumoral (TME), alterando mecanismos de sinalização pró-inflamatórias, concentrando células do sistema imune, e alterando essas células para promover a rápida proliferação e infiltração extensiva. Dentre os mecanismos de defesa no comportamento do glioma, observa-se a frequente modulação da expressão gênica do receptor P2X7 (P2X7R), tornando-o um marcador de interesse na neuro-oncologia. (Kan LK *et.al* 2025; Liyen Katrina Kan *et.al* 2019). O P2X7 é uma proteína de sinalização purinérgica que promove inflamação local e regula processos como proliferação celular, migração, angiogênese e, em casos de modulação pelo GBM, proporciona um TME ideal para progressão. (YAN M. *et.al*, 2025). Este receptor nucleotídeo possui conformação ionotrópica, estruturando um canal iônico ao ser ativado por uma molécula de adenosina trifosfato exógena (eATP). Seu funcionamento como homotrímero é permeável a cátions (Ca^{2+} ,

1 Acadêmica de Enfermagem da Universidade Federal da Fronteira Sul contato: anacarolknebel@hotmail.com

2 Grupo de Pesquisa: Grupo de estudos e pesquisa interdisciplinar em Saúde e Cuidado (GEPISC-UFFS/SC)

3 Acadêmica de Enfermagem da Universidade Federal da Fronteira Sul contato: brendareisdeandrade@gmail.com

4 Doutora em Ciências Biológicas pela Universidade Federal de Santa Maria, contato: Francini.f@ufsc.edu.br

5 Doutora em Ciências e docente dos cursos de Medicina e Enfermagem, Universidade Federal da Fronteira Sul, campus Chapecó, Orientadora, contato: debora.silva@uffs.edu.br

Na⁺, K⁺), e age de acordo com concentração e ambiente. Em condições fisiológicas normais, sua expressão é mínima, mas em estados patológicos que envolvem inflamação, como doenças neurodegenerativas e neoplasias cerebrais, ele instiga a liberação de citocinas pró-inflamatórias, a proliferação celular e respostas imunes. Ante o exposto, faz-se necessário o desenvolvimento de terapias específicas a fim de serem eficazes para o tratamento de GBM, sendo o P2X7R um destaque como potencial biomarcador e alvo terapêutico para patologia (MATYSNIAK D *et.al*, 2021; RUI X *et.al*, 2026).

2 Objetivos

Analisar o perfil patológico de uma amostra de tumores de glioblastoma multiforme e fundamentar a investigação da expressão do receptor purinérgico P2X7 nessa neoplasia como biomarcador e/ou alvo terapêutico.

3 Metodologia

A presente pesquisa está vinculada ao projeto de pesquisa científica "Neoplasias de Sistema Nervoso Central: Análise do Sistema Purinérgico e do Estresse Oxidativo", aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos, CAAE:65163722.0.0000.5564 como Projeto Guarda-Chuva onde foi conduzida em conformidade com as normas éticas brasileiras aplicáveis envolvendo seres humanos, seguindo os princípios estabelecidos pela Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012, do Conselho Nacional de Saúde (CNS), que estabelece diretrizes e normas regulamentadoras, também como as disposições da Lei nº 14.874, de 28 de maio de 2024, que dispõe sobre a pesquisa com seres humanos. Como amostra inicial, obteve-se o quantitativo de 334 tumores do Sistema Nervoso Central, ressecados cirurgicamente de pacientes oncológicos operados em um hospital do Oeste Catarinense no período de 2025 e 2026. No critério de inclusão para análise de indicadores, foi estabelecido como tipo de tumor o glioma de grau IV (GBM), resultando em 30 amostras. As análises consistiram na quantificação de níveis de RNA mensageiro para expressão de receptores P2X7 e eATP. Os dados foram interpretados pelo teste de Mann Whitney para indicadores de P2X7A e pelo teste de Kruskal-Wallis para indicadores de eATP.

4 Resultados e Discussão

No grupo das amostras, analisadas houve uma redução significativo dos níveis de RNA mensageiro para expressão do gene do P2X7. Isso demonstra que a modulação do receptor purinérgico para favorecer a proliferação neoplásica faz parte do perfil comportamental da patologia, mecanismo também observado em pesquisas desenvolvidas na Austrália (MATYSNIAK D *et.al*, 2021). Outro dado importante é que a hiperexpressão desse indicador não ocorre apenas nos gliomas de tecido humano, mas também GBM's cultivados em ratos (Kan LK *et.al* 2025). Na análise estatística dos valores de eATP, o teste de Kruskal-Wallis apresentou valor de $p = 0,61$. Esse resultado indica que considerando a comparação entre os grupos analisados não foi observada diferença estatisticamente significativa nos níveis de ATP extracelular, enquanto o teste de Mann Whitney obteve $p=0,0460$.

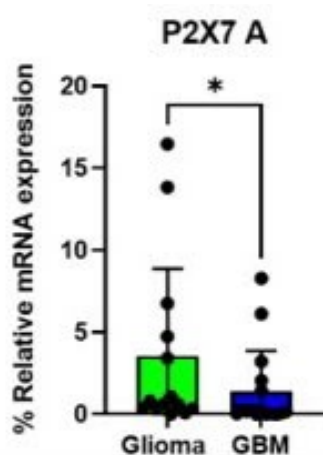


Table Analyzed	P2X7 A
Column B	GBM
vs.	vs.
Column A	Glioma
Mann Whitney test	
P value	0.0460
Exact or approximate P value?	Exact
P value summary	*
Significantly different (P < 0.05)	Yes
One- or two-tailed P value?	Two-tailed
Sum of ranks in column A,B	265 , 200
Mann-Whitney U	64
Difference between medians	
Median of column A	0.7210, n=14
Median of column B	0.1990, n=16
Difference: Actual	-0.5220
Difference: Hodges-Lehmann	-0.4340

5 Conclusão

A caracterização molecular das amostras demonstra uma redução na expressão dos níveis de RNA mensageiro para o P2X7A, relacionando o perfil patológico dos tumores de GBM com os níveis de expressão do receptor. Isso esclarece que o receptor é um potencial biomarcador e alvo terapêutico e na análise de ATP extracelular.

Referências Bibliográficas

KAN, L. K.; DRILL, M.; MUSCAT, A.; SANFILIPPO, P.; SEQUEIRA, R. P.; JAYAKRISHNAN, P. C.; VO, A.; WONG, N. C.; TODARO, M.; MCLEAN, C.; DRUMMOND, K. J.; HUNN, M.; WILLIAMS, D. A.; O'BRIEN, T. J.; MONIF, M. Characterisation of the expression of P2X7 receptor, cancer stem cell markers and immunological mediators in human high-grade gliomas. *BMC Neuroscience*, v. 26, n. 1, p. 59, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12868-025-00973-5>.

KAN, K. K.; WILLIAMS, D.; DRUMMOND, K.; O'BRIEN, T.; MONIF, M. The role of microglia and P2X7 receptors in gliomas. *Journal of Neuroimmunology*, v. 332, p. 138-146, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2019.04.010>.

MATYSNIAK, D.; CHUMAK, V.; NOWAK, N.; KUKLA, A.; LEHKA, L.; OSLISLOK, M.; POMORSKI, P. P2X7 receptor: the regulator of glioma tumor development and survival. *Purinergic Signalling*, v. 18, n. 1, p. 135-154, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11302-021-09834-2>.

RUI, X.; SUN, S.; DING, Y.; LI, Y.; ZHAO, X.; HU, F.; ZHOU, Z.; ZHANG, N.; ZHANG, C.; CHENG, C.; JI, B. Radioiodinated compound FJR01: a novel P2X7R-targeted SPECT tracer for visualizing glioma-associated microglia/macrophages in a rat glioblastoma model. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, v. 41, n. 1, p. 2659995, 2026. DOI: <https://doi.org/10.1080/14756366.2026.2659995>.

YAN, M.; ZHAO, R.; XUE, Y.; CAO, Y.; DU, Y.; PENG, X. P2X7R: a critical regulator and potential therapeutic target for glioma. *Journal of Neuroscience Research*, v. 103, n. 7, e70065, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1002/jnr.70065>.

Palavras-chave: Glioblastoma, Receptor P2X7, Neoplasia Neurológica, ATP, tumor cerebral, receptor purinérgico.

Nº de Registro no sistema Prisma: PES-2025-0293

Financiamento

EDITAL Nº 72/GR/UFFS/2025 - Concessão de Bolsas de Iniciação em Desenvolvimento Tecnológico e Inovação (PIBITI) - GRUPO 2



**UNIVERSIDADE
FEDERAL DA
FRONTEIRA SUL**