

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo deste documento será disponibilizado somente a partir de 26/08/2026.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA

Cristiane de Oliveira

**Avaliação do papel funcional de *ELAVL2* em
gliomas**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Doutor(a) em Patologia.

Orientador (a): Prof(a). Dr(a). Lucas Tadeu Bidinotto

Coorientador(a): Prof(a). Dr(a). Rui Manuel Reis

Botucatu

2026

Cristiane de Oliveira

Avaliação do papel funcional de *ELAVL2* em
gliomas

Tese apresentada à Faculdade
de Medicina, Universidade
Estadual Paulista “Júlio de
Mesquita Filho”, Câmpus de
Botucatu, para obtenção do
título de Doutor(a) em Patologia.

Orientador (a): Prof(a). Dr(a). Lucas Tadeu Bidinotto
Coorientador(a): Prof(a). Dr(a). Rui Manuel Vieira Reis

Botucatu

2026

O48a Oliveira, Cristiane de
Avaliação do papel funcional de ELAVL2 em gliomas /
Cristiane de Oliveira. -- Botucatu, 2026
98 p. : il., tabs.

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista
(UNESP), Faculdade de Medicina, Botucatu
Orientador: Lucas Tadeu Bidinotto
Coorientador: Rui Manuel Reis

1. Biologia Celular. 2. Biologia Molecular. 3. Câncer. 4.
Gliomas. 5. Glioma do tipo pediátrico de alto grau. I.
Título.

Avaliação do papel funcional de *ELAVL2* em Gliomas

Impacto científico esperado: O *ELAVL2* tem sido descrito na literatura como um potencial supressor tumoral em glioblastoma, além de estar associado à progressão tumoral e à taxa de sobrevivência favorável de pacientes com glioma e, portanto, pode ser usado como biomarcador prognóstico para glioma. Apesar disso, não há muitos trabalhos na literatura sobre a função desse gene em gliomas pediátricos. Portanto, analisar o papel funcional deste gene em glioma pediátrico através de análises *in vivo* e *in vitro*, bem como correlacioná-lo com sobrevida, pode proporcionar o melhor entendimento da gênese destes tumores.

Impacto social: Um melhor entendimento acerca do papel funcional de *ELAVL2* em gliomas pediátricos, possibilitará que novas estratégias terapêuticas sejam pesquisadas e desenvolvidas, no intuito de melhorar a sobrevida de pacientes acometidos com essa neoplasia.

Impacto econômico: O melhor direcionamento na conduta médica e tratamento e com isso, uso racional e direcionado dos recursos destinados à saúde.

ATA DA DEFESA PÚBLICA DA TESE DE DOUTORADO DE CRISTIANE DE OLIVEIRA SANTOS, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA, DA FACULDADE DE MEDICINA - CÂMPUS DE BOTUCATU.

Aos 26 de fevereiro de 2026, às 8h30min, por meio de Videoconferência, realizou-se a defesa de TESE DE DOUTORADO de CRISTIANE DE OLIVEIRA SANTOS, intitulada "Avaliação do papel funcional de ELAVL2 em gliomas". A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Prof. Dr. LUCAS TADEU BIDINOTTO (Orientador(a) - Participação Virtual) do(a) Departamento de Patologia / UNESP - FMB, Profa. Dra. MIRELLA BARONI MILAN (Participação Virtual) do(a) Departamento do Centro de Pesquisas em Oncologia Molecular / Hospital de Câncer de Barretos, Profa. Dra. FLAVIA KARINA DELELLA (Participação Virtual) do(a) Departamento de Biologia Estrutural e Funcional Setor de Morfologia / UNESP / Câmpus de Botucatu - IBB, Após a exposição pela doutoranda e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, a discente recebeu o conceito final: **APROVADO** . Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.

Prof. Dr. LUCAS TADEU BIDINOTTO

“Dedico esse trabalho ao meu companheiro de vida, Wellington Oliveira dos Santos, que tanto me apoiou e me amparou nos momentos de desespero. E à minha amada e saudosa mãe, por todo amor, esforço e dedicação para que eu tivesse uma boa educação e formação acadêmica.”

AGRADECIMENTOS

Todo esse trabalho só foi possível graças ao apoio de algumas pessoas e instituições, por essa razão, gostaria de começar agradecendo.

Meu mais profundo agradecimento ao meu marido por todo apoio emocional e por ter me emprestado um pouquinho do seu conhecimento científico. Amo você, **Wellington dos Santos**. Com isso, acrescento um agradecimento a minha **Família**, que me apoio desde sempre e permitiu que eu conseguisse trilhar todo esse caminho com determinação e coragem.

Meu agradecimento a todos aqueles que me orientaram, me deram dicas e me ajudaram na padronização dos meus experimentos, especialmente a **Dra. Paola Gyuliane** e a **Dra. Rhafaela Causin**, por todas as dicas, opiniões e principalmente pela amizade em todos esses anos. Aos biólogos e alunos do **CPOM** (Centro de Pesquisa em Oncologia Molecular), especialmente à **Dra. Izabela Faria** e **Dra. Marcela Nunes**, meu muito obrigada, vocês foram de grande importância no desenvolvimento desse trabalho. À **Natália Portruneli**, por ter me ajudado sempre que podia. E aos meus orientadores, sem os quais esse trabalho não teria nem mesmo começado, **Dr. Lucas Bidinotto** e **Dr. Rui Reis**, meu mais sincero agradecimento!

Gostaria de agradecer também, à toda equipe do **Biotério do CPOM**, principalmente a **Dra. Silvia Teixeira**, a **Vet. Letícia Tshikawa** e a **Dra. Carol Martins**, pela disponibilidade, atenção e orientação.

Também gostaria de expressar meu agradecimento a toda equipe da **PPG do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina de Botucatu**, vocês foram peça essencial para o desenvolvimento de todo esse doutorado.

Um agradecimento especial à **banca de qualificação e de defesa**, que se dispôs tão prontamente a avaliar esse trabalho.

Por fim, gostaria de agradecer a **CAPES** (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) que financiou esse trabalho através da bolsa de doutorado (Processo nº 88887.666615/2022-00). E à **FAPESP** (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo) pelo apoio financeiro concedido através de auxílio pesquisa (Processo nº 2021/14253-4). **Obrigada!**

“Não é o mais forte que sobrevive, nem o mais inteligente, mas o que melhor se adapta às mudanças.” (Leon C. Megginson)

ABSTRACT

Background: Gliomas represent approximately 30% of primary brain tumors and nearly 80% of malignant brain tumors. Our group previously identified a recurrent deletion at chr9p22.1–21.3 in ~50% of glioblastomas, a locus that includes the tumor suppressor genes *CDKN2A* and *CDKN2B*, as well as *ELAVL2* and members of the interferon and *MTAP* gene families. *ELAVL2* has been suggested as a potential tumor suppressor and prognostic biomarker in gliomas.

Methods: The functional role of *ELAVL2* was investigated using *in silico*, *in vitro*, and *in vivo* approaches. TCGA datasets from glioblastoma (GBM) and low-grade glioma (LGG) patients were analyzed. The KNS42 cell line was edited using CRISPR/Cas9 to generate a clone with reduced *ELAVL2* expression, followed by functional and *in vivo* assays comparing KNS42_{*ELAVL2*wt} and KNS42_{*ELAVL2*kd} cells.

Results: Low *ELAVL2* expression was associated with poor prognosis, particularly in grade 3 astrocytomas, and with the mesenchymal subtype. *In vitro*, reduced *ELAVL2* expression increased proliferation and migration but decreased invasion, suggesting partial activation of Epithelial-Mesenchymal Transition (EMT) related pathways, as confirmed by RT-PCR approach. *In vivo*, *ELAVL2*-deficient tumors displayed thinner, more organized collagen fiber bundles consistent with a TACS-2 pattern, whereas KNS42_{*ELAVL2*wt} tumors showed collagen alignment toward the tumor parenchyma (TACS-3), indicative of greater invasiveness.

Conclusion: *ELAVL2* may modulate glioma progression by influencing tumor cell behavior and extracellular matrix organization, supporting its potential as a prognostic biomarker.

RESUMO

Introdução: Os gliomas correspondem a aproximadamente 30% dos tumores cerebrais primários e a cerca de 80% dos tumores cerebrais malignos. Nosso grupo identificou previamente uma deleção recorrente em chr9p22.1–21.3 em aproximadamente 50% dos glioblastomas, região que abriga os genes supressores tumorais *CDKN2A* e *CDKN2B*, além de outros genes como *ELAVL2* e membros das famílias dos interferons e *MTAP*. *ELAVL2* tem sido descrito como um potencial supressor tumoral e possível biomarcador prognóstico em gliomas.

Métodos: O papel funcional de *ELAVL2* foi investigado por meio de análises *in silico*, *in vitro* e *in vivo*. Dados do TCGA de pacientes com glioblastoma (GBM) e gliomas de baixo grau (LGG) foram analisados. A linhagem KNS42 foi editada por CRISPR/Cas9 para gerar um clone com redução da expressão de *ELAVL2*, sendo realizados ensaios funcionais e *in vivo* comparando KNS42_{*ELAVL2*wt} e KNS42_{*ELAVL2*kd}.

Resultados: A baixa expressão de *ELAVL2* foi associada a pior prognóstico, especialmente em astrocitomas grau 3, e ao subtipo tumoral mesenquimal. *In vitro*, células com baixa expressão de *ELAVL2* apresentaram maior proliferação e migração, porém menor capacidade invasiva, sugerindo ativação parcial de vias relacionadas à transição epitélio-mesenquimal (EMT), confirmado por RT-PCR. *In vivo*, tumores com baixa expressão de *ELAVL2* apresentaram feixes de fibras colágenas mais finas e organizadas, compatíveis com o padrão TACS-2, enquanto tumores KNS42_{*ELAVL2*wt} mostraram fibras direcionadas ao parênquima tumoral (TACS-3), indicando maior potencial invasivo.

Conclusão: Os resultados sugerem que *ELAVL2* pode modular a progressão dos gliomas ao influenciar o comportamento celular e a organização da matriz extracelular, reforçando seu potencial como biomarcador prognóstico.

SUMÁRIO

CAPÍTULO I: REVISÃO DA LITERATURA	11
I. Tumores do Sistema Nervoso Central.....	11
II. Gliomas.....	13
1) Gliomas Difusos do Tipo Adulto.....	17
2) Gliomas Difusos do Tipo Pediátrico	20
III. Outras alterações em gliomas	30
IV. Proteínas de ligação ao RNA (RBPs) e ELAVL2 (HuB)	31
V. CONCLUSÃO	34
VI. OBJETIVOS	35
VII. REFERÊNCIAS	36
CAPÍTULO II: ARTIGO CIENTÍFICO	46
VIII. ABSTRACT	47
IX. RESUMO.....	48
X. INTRODUÇÃO	49
XI. MATERIAL E MÉTODOS	52
1. Análise <i>in silico</i>	52
2. Cultura Celular.....	52
3. Silenciamento das proteínas por CRISPR/Cas9	54
4. Western blot	55
5. Análises funcionais.....	56
6. Análise da expressão de genes envolvidos na Transição Eritróide-Mesenchimal (EMT) por RT-qPCR.....	60
7. Injeção subcutânea das linhagens celulares e análise histológica ..	61
8. Coloração com Picrosirius Red.....	63
9. Análise Estatística	64
XII. RESULTADOS	64
1. Análise <i>in silico</i>	64
2. Silenciamento das proteínas por CRISPR/Cas9	71
3. Western Blot.....	72
4. Análises funcionais.....	73
5. Análise de genes envolvidos na Transição Eritróide-Mesenchimal (EMT) – RT-qPCR	78
6. Modelo <i>in vivo</i>	79
7. Análise do padrão da matriz extracelular	80

XIII.	DISCUSSÃO	82
XIV.	CONCLUSÃO	89
XV.	REFERENCIAS	90
XVI.	ANEXOS	97

CAPÍTULO I: REVISÃO DA LITERATURA

I. Tumores do Sistema Nervoso Central

Os tumores cerebrais primários do Sistema Nervoso Central (SNC) referem-se a um grupo heterogêneo de tumores. São considerados raros, correspondendo a aproximadamente 1,6% dos casos de câncer no mundo, com uma estimativa anual de 321.731 novos casos e 248.500 óbitos. Esses valores correspondem a um risco estimado de 3,5 novos casos a cada 100 mil pessoas e de 2,6 de mortes a cada 100 mil pessoas (1,2). Em homens a incidência é de 173.699 novos casos (risco estimado 3,9 a cada 100 mil homens), e em mulheres a incidência de novos casos é de 148.032 (risco estimado de 3,1 a cada 100 mil mulheres) (1–3). No Brasil, a estimativa é de 11.490 casos para o triênio de 2023 a 2025, sendo 6.110 casos em homens (risco estimado de 5,8 a cada 100mil homens) e 5.380 em mulheres (risco estimado de 4,8 a cada 100 mil mulheres) (4). Em termos de mortalidade, em 2020, ocorreram 9.355 óbitos por câncer do SNC no Brasil (risco estimado de 4,42 a cada 100 mil). Entre os homens, foram 4.787 óbitos (risco estimado de 4,62 a cada 100 mil homens), e, entre as mulheres, 4.567 (risco estimado de 4,22 a cada 100 mil mulheres) (4). De acordo com as projeções globais, a incidência de tumores do SNC deverá aumentar progressivamente entre 2020 e 2045, passando de aproximadamente 322.000 casos em 2022 para cerca de 474.000 casos em 2045, refletindo o crescimento populacional e o envelhecimento da população mundial (1,5).

Apesar de raros, os tumores do SNC possuem alta malignidade, e a taxa de mortalidade dessas neoplasias é relativamente alta seja em pacientes adultos ou pediátricos. Em pacientes adultos a idade média de diagnóstico de tumores cerebrais primários é de aproximadamente 60 anos (3,6). Também se trata de uma das neoplasias mais comuns em crianças e adolescentes de 0 a 14 anos (7–9), sendo uma das maiores causas de morte por câncer em pacientes na idade pediátrica (7,10–12).

Os sintomas associados a esses tumores incluem convulsões, fadiga, comprometimento da memória de curto prazo, alterações cognitivas ou

comportamentais como, por exemplo, ansiedade e depressão, mobilidade prejudicada, comprometimento da fala e da compreensão, além de deficiência visual, bem como complicações como edema intracerebral, infecções, endocrinopatias e tromboembolismo venoso, que podem impactar seriamente a qualidade de vida dos pacientes (4,10).

Estes tumores se desenvolvem a partir do crescimento anormal de células localizadas nesses tecidos ou em estruturas anexas (4,7,13). Dentre os tecidos originários, incluem-se as células neuroepiteliais (glia e neurônios), meninges, nervos cranianos ou glândulas adjacentes (7), cada um com uma nomenclatura específica. Aqueles originados por células que acreditam-se ser precursoras das células da glia são chamados de gliomas. Os gliomas possuem diferentes graus e características, e vão desde astrocitoma pilocítico, que são menos comuns em adultos, não invasivos e cirurgicamente curáveis, ao glioblastoma, o tumor cerebral maligno mais comum em adultos, que é altamente invasivo e geralmente incurável (10,11). Os gliomas correspondem a cerca de 30% dos tumores cerebrais primários do SNC e 80% dos tumores cerebrais malignos (4,11).

Os tumores do SNC não apresentam estágios pré-malignos ou *in situ* identificáveis. Além disso, por causa da alta capacidade de infiltração de alguns subtipos, a ressecção cirúrgica completa é muitas vezes impedida, o que está associado a um prognóstico desfavorável (9,14).

Por muito tempo, a classificação dos tumores do SNC foi baseada em critérios histológicos sendo classificados de grau 1 a 4 pela Organização Mundial da Saúde (OMS). Recentemente, porém, biomarcadores foram descritos como importantes auxiliares no diagnóstico dessas neoplasias como, por exemplo, a presença ou ausência de mutações nos genes Isocitrato Desidrogenase 1 e 2 (*IDH1/IDH2*), além de codeleções e metilação no gene O6-metilguanina-DNA metiltransferase (*MGMT*) e alterações em outros genes importantes na carcinogênese (1,8,9). As várias formas de classificação dos tumores do SNC serão abordadas mais à frente.

dos tumores desses pacientes.

b. Silenciar a expressão de *ELAVL2* em linhagem de glioma de alto grau pediátrico (KNS42) através de CRISPR/Cas9;

c. Avaliar *in vitro* a função biológica (proliferação, apoptose, migração e invasão) e resposta terapêutica (temozolamida) do *knockdown* do *ELAVL2* comparando com a linhagem parental de KNS42.

d. Avaliar *in vivo* padrão de crescimento de xenógrafos das células com baixa expressão de *ELAVL2* em camundongos NSG (NOD/SCID IL2R γ null) e avaliar a morfologia dos tumores.

VII. REFERÊNCIAS

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. maio de 2024;74(3):229–63. doi:10.3322/caac.21834
2. Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. Cancer statistics, 2024. CA Cancer J Clin. janeiro de 2024;74(1):12–49. doi:10.3322/caac.21820
3. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Laversanne M, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. [Internet]. 2024. Disponível em: <https://gco.iarc.who.int/today>
4. Câncer IN de. Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro, RJ: Instituto Nacional De Câncer; 2023. 160 p.
5. World Health Organization (WHO). Cancer tomorrow - Estimated number of new cases from 2022 to 2045 [Internet]. [citado 14 de janeiro de 2026]. Disponível em: https://gco.iarc.fr/tomorrow/en/dataviz/isotype?cancers=31&single_unit=10000
6. Galbraith K, Snuderl M. Molecular Pathology of Gliomas. Clin Lab Med. junho

de 2024;44(2):149–59. doi:10.1016/j.cll.2023.08.009

7. Ostrom QT, Gittleman H, Xu J, Kromer C, Wolinsky Y, Kruchko C, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2009–2013. *Neuro-Oncol.* outubro de 2016;18(suppl_5):v1–75. doi:10.1093/neuonc/now207
8. Instituto Nacional de Câncer (Brasil), Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica, organizadores. Câncer na criança e no adolescente no Brasil: dados dos registros de base populacional e de mortalidade. Rio de Janeiro, RJ: Ministério da Saúde, Instituto Nacional de Câncer - INCA : Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica - SOBOPE; 2008. 220 p.
9. Kumar V. Robbins patologia básica. Elsevier; 2016.
10. Nabors LB, Portnow J, Ahluwalia M, Baehring J, Brem H, Brem S, et al. Central Nervous System Cancers, Version 3.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* novembro de 2020;18(11):1537–70. doi:10.6004/jnccn.2020.0052
11. Weller M, Wen PY, Chang SM, Dirven L, Lim M, Monje M, et al. Glioma. *Nat Rev Dis Primer.* 9 de maio de 2024;10(1):33. doi:10.1038/s41572-024-00516-y
12. Mignone C, Khuong-Quang DA. Diffuse Pediatric High Grade Gliomas. *Neuroimaging Clin N Am.* fevereiro de 2026;36(1):35–51. doi:10.1016/j.nic.2025.09.004
13. David N. Louis, Arie Perry, Pieter Wesseling , Daniel J. Brat , Ian A. Cree, Dominique Figarella-Branger, Cynthia Hawkins, H. K. Ng, Stefan M. Pfister, Guido Reifenberger,, Riccardo Soffietti, Andreas von Deimling, and David W. Ellison. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. doi:doi:10.1093/neuonc/noab106
14. Seker-Polat F, Pinarbasi Degirmenci N, Solaroglu I, Bagci-Onder T. Tumor Cell Infiltration into the Brain in Glioblastoma: From Mechanisms to Clinical

- Perspectives. *Cancers*. 17 de janeiro de 2022;14(2):443. doi:10.3390/cancers14020443
15. Lapointe S, Perry A, Butowski NA. Primary brain tumours in adults. *The Lancet*. agosto de 2018;392(10145):432–46. doi:10.1016/S0140-6736(18)30990-5
 16. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. *Acta Neuropathol (Berl)*. agosto de 2007;114(2):97–109. doi:10.1007/s00401-007-0243-4
 17. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro-Oncol*. 2 de agosto de 2021;23(8):1231–51. doi:10.1093/neuonc/noab106
 18. Sahm F, Brandner S, Bertero L, Capper D, French PJ, Figarella-Branger D, et al. Molecular diagnostic tools for the World Health Organization (WHO) 2021 classification of gliomas, glioneuronal and neuronal tumors; an EANO guideline. *Neuro-Oncol*. 3 de outubro de 2023;25(10):1731–49. doi:10.1093/neuonc/noad100
 19. Bagley SJ, Desai AS, Fraietta JA, Silverbush D, Chafamo D, Freeburg NF, et al. Intracerebroventricular bivalent CAR T cells targeting EGFR and IL-13R α 2 in recurrent glioblastoma: a phase 1 trial. *Nat Med*. agosto de 2025;31(8):2778–87. doi:10.1038/s41591-025-03745-0
 20. Cvitković J, Tan WL, Jiang T, Zhao Z. Glioma tumor microenvironment and immunotherapy: past, present, and future. *Biomark Res*. 21 de novembro de 2025;13(1):150. doi:10.1186/s40364-025-00863-2
 21. Weller M, Wen PY, Chang SM, Dirven L, Lim M, Monje M, et al. Glioma. *Nat Rev Dis Primer*. 9 de maio de 2024;10(1):33. doi:10.1038/s41572-024-00516-y

22. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, Von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol (Berl)*. junho de 2016;131(6):803–20. doi:10.1007/s00401-016-1545-1
23. Sahm F, Brandner S, Bertero L, Capper D, French PJ, Figarella-Branger D, et al. Molecular diagnostic tools for the World Health Organization (WHO) 2021 classification of gliomas, glioneuronal and neuronal tumors; an EANO guideline. *Neuro-Oncol*. 3 de outubro de 2023;25(10):1731–49. doi:10.1093/neuonc/noad100
24. Gaspar N, Marshall L, Perryman L, Bax DA, Little SE, Viana-Pereira M, et al. MGMT-Independent Temozolomide Resistance in Pediatric Glioblastoma Cells Associated with a PI3-Kinase–Mediated *HOX* /Stem Cell Gene Signature. *Cancer Res*. 15 de novembro de 2010;70(22):9243–52. doi:10.1158/0008-5472.CAN-10-1250
25. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, Hamou MF, De Tribolet N, Weller M, et al. *MGMT* Gene Silencing and Benefit from Temozolomide in Glioblastoma. *N Engl J Med*. 10 de março de 2005;352(10):997–1003. doi:10.1056/NEJMoa043331
26. Zhang X, Li T, Yang M, Du Q, Wang R, Fu B, et al. Acquired temozolomide resistance in MGMTlow gliomas is associated with regulation of homologous recombination repair by ROCK2. *Cell Death Dis*. 10 de fevereiro de 2022;13(2):138. doi:10.1038/s41419-022-04590-6
27. Shaw R, Basu M, Karmakar S, Ghosh MK. MGMT in TMZ-based glioma therapy: Multifaceted insights and clinical trial perspectives. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Cell Res*. março de 2024;1871(5):119673. doi:10.1016/j.bbamcr.2024.119673
28. Fragkouli A, Koukouraki P, Vlachos IS, Paraskevopoulou MD, Hatzigeorgiou AG, Doxakis E. Neuronal ELAVL proteins utilize AUF-1 as a co-partner to induce neuron-specific alternative splicing of APP. *Sci Rep*. 14 de março de 2017;7(1):44507. doi:10.1038/srep44507

29. Perazzoli G, Prados J, Ortiz R, Caba O, Cabeza L, Berdasco M, et al. Temozolomide Resistance in Glioblastoma Cell Lines: Implication of MGMT, MMR, P-Glycoprotein and CD133 Expression. Alonso MM, organizador. PLOS ONE. 8 de outubro de 2015;10(10):e0140131. doi:10.1371/journal.pone.0140131
30. Martin KC, Ma C, Yip S. From Theory to Practice: Implementing the WHO 2021 Classification of Adult Diffuse Gliomas in Neuropathology Diagnosis. Brain Sci. 18 de maio de 2023;13(5):817. doi:10.3390/brainsci13050817
31. Santosh V, Rao S. A review of adult-type diffuse gliomas in the WHO CNS5 classification with special reference to Astrocytoma, IDH-mutant and Oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q codeleted. Indian J Pathol Microbiol. maio de 2022;65(Supplement):S14–23. doi:10.4103/ijpm.ijpm_34_22 PubMed PMID: 35562130.
32. Cahill DP, Louis DN, Cairncross JG. Molecular background of oligodendroglioma: 1p/19q, IDH, TERT, CIC and FUBP1. CNS Oncol. 31 de outubro de 2015;4(5):287–94. doi:10.2217/cns.15.32
33. Sahm F, Koelsche C, Meyer J, Pusch S, Lindenberg K, Mueller W, et al. CIC and FUBP1 mutations in oligodendrogliomas, oligoastrocytomas and astrocytomas. Acta Neuropathol (Berl). junho de 2012;123(6):853–60. doi:10.1007/s00401-012-0993-5
34. Wesseling P, Van Den Bent M, Perry A. Oligodendroglioma: pathology, molecular mechanisms and markers. Acta Neuropathol (Berl). junho de 2015;129(6):809–27. doi:10.1007/s00401-015-1424-1
35. Brat DJ, Aldape K, Colman H, Holland EC, Louis DN, Jenkins RB, et al. cIMPACT-NOW update 3: recommended diagnostic criteria for “Diffuse astrocytic glioma, IDH-wildtype, with molecular features of glioblastoma, WHO grade IV”. Acta Neuropathol (Berl). novembro de 2018;136(5):805–10. doi:10.1007/s00401-018-1913-0
36. Lee SH, Kim TG, Ryu KH, Kim SH, Kim YZ. CDKN2A Homozygous Deletion

- Is a Stronger Predictor of Outcome than IDH1/2-Mutation in CNS WHO Grade 4 Gliomas. *Biomedicines*. 4 de outubro de 2024;12(10):2256. doi:10.3390/biomedicines12102256
37. Poon MTC, Sudlow CLM, Figueroa JD, Brennan PM. Longer-term (≥ 2 years) survival in patients with glioblastoma in population-based studies pre- and post-2005: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 15 de julho de 2020;10(1):11622. doi:10.1038/s41598-020-68011-4
 38. Minniti G, Niyazi M, Alongi F, Navarria P, Belka C. Current status and recent advances in reirradiation of glioblastoma. *Radiat Oncol*. dezembro de 2021;16(1):36. doi:10.1186/s13014-021-01767-9
 39. Grassl N, Poschke I, Lindner K, Bunse L, Mildenerberger I, Boschert T, et al. A H3K27M-targeted vaccine in adults with diffuse midline glioma. *Nat Med*. outubro de 2023;29(10):2586–92. doi:10.1038/s41591-023-02555-6
 40. Jakacki RI, Cohen KJ, Buxton A, Krailo MD, Burger PC, Rosenblum MK, et al. Phase 2 study of concurrent radiotherapy and temozolomide followed by temozolomide and lomustine in the treatment of children with high-grade glioma: a report of the Children's Oncology Group ACNS0423 study. *Neuro-Oncol*. outubro de 2016;18(10):1442–50. doi:10.1093/neuonc/now038
 41. Arrillaga-Romany I, Gardner SL, Odia Y, Aguilera D, Allen JE, Batchelor T, et al. ONC201 (Dordaviprone) in Recurrent H3 K27M–Mutant Diffuse Midline Glioma. *J Clin Oncol*. 1º de maio de 2024;42(13):1542–52. doi:10.1200/JCO.23.01134
 42. Gardner SL, Tarapore RS, Allen J, McGovern SL, Zaky W, Odia Y, et al. Phase I dose escalation and expansion trial of single agent ONC201 in pediatric diffuse midline gliomas following radiotherapy. *Neuro-Oncol Adv*. 1º de janeiro de 2022;4(1):vdac143. doi:10.1093/noajnl/vdac143
 43. Blasco-Santana L, Colmenero I. Molecular and Pathological Features of Paediatric High-Grade Gliomas. *Int J Mol Sci*. 3 de agosto de 2024;25(15):8498. doi:10.3390/ijms25158498

44. Schüller U, Iglauer P, Dorostkar MM, Mawrin C, Herms J, Giese A, et al. Mutations within FGFR1 are associated with superior outcome in a series of 83 diffuse midline gliomas with H3F3A K27M mutations. *Acta Neuropathol (Berl)*. fevereiro de 2021;141(2):323–5. doi:10.1007/s00401-020-02259-y
45. Gianno F, Giovannoni I, Cafferata B, Diomedi-Camassei F, Minasi S, Barresi S, et al. Paediatric-type diffuse high-grade gliomas in the 5th CNS WHO Classification. *Pathologica*. dezembro de 2022;114(6):422–35. doi:10.32074/1591-951X-830
46. Bale TA, Rosenblum MK. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: An update on pediatric low-grade gliomas and glioneuronal tumors. *Brain Pathol*. julho de 2022;32(4):e13060. doi:10.1111/bpa.13060
47. Biswas A, Rao HR, Wagner MW. Pediatric-type diffuse low-grade gliomas. *Childs Nerv Syst*. outubro de 2024;40(10):3003–6. doi:10.1007/s00381-024-06500-x
48. Vajapeyam S, Brown D, Ziaei A, Wu S, Vezina G, Stern JS, et al. ADC Histogram Analysis of Pediatric Low-Grade Glioma Treated with Selumetinib: A Report from the Pediatric Brain Tumor Consortium. *Am J Neuroradiol*. março de 2022;43(3):455–61. doi:10.3174/ajnr.A7433
49. Hwang EI, Jakacki RI, Fisher MJ, Kilburn LB, Horn M, Vezina G, et al. Long-term efficacy and toxicity of bevacizumab-based therapy in children with recurrent low-grade gliomas. *Pediatr Blood Cancer*. maio de 2013;60(5):776–82. doi:10.1002/pbc.24297
50. Fabbri VP, Caporalini C, Asioli S, Buccoliero A. Paediatric-type diffuse low-grade gliomas: a clinically and biologically distinct group of tumours with a favourable outcome. *Pathologica*. dezembro de 2022;114(6):410–21. doi:10.32074/1591-951X-828
51. Noushmehr H, Weisenberger DJ, Diefes K, Phillips HS, Pujara K, Berman BP, et al. Identification of a CpG Island Methylator Phenotype that Defines a

- Distinct Subgroup of Glioma. *Cancer Cell*. maio de 2010;17(5):510–22. doi:10.1016/j.ccr.2010.03.017
52. Rebhan M. GeneCards: integrating information about genes, proteins and diseases. *Trends Genet*. abril de 1997;13(4):163. doi:10.1016/S0168-9525(97)01103-7
 53. Bidinotto LT, Torrieri R, Mackay A, Almeida GC, Viana-Pereira M, Cruvinel-Carlioni A, et al. Copy Number Profiling of Brazilian Astrocytomas. *G3 GenesGenomesGenetics*. 1º de julho de 2016;6(7):1867–78. doi:10.1534/g3.116.029884
 54. Gonçalves PG, Reis RM, Bidinotto LT. Significance of Chr9p22.1-p21.3 Deletion in Cancer Development: A Pan-cancer *In Silico* Analysis. *Anticancer Res*. novembro de 2022;42(11):5291–304. doi:10.21873/anticancer.16036
 55. Mirisis AA, Carew TJ. The ELAV family of RNA-binding proteins in synaptic plasticity and long-term memory. *Neurobiol Learn Mem*. maio de 2019;161:143–8. doi:10.1016/j.nlm.2019.04.007
 56. Wutikeli H, Xie T, Xiong W, Shen Y. ELAV/Hu RNA-binding protein family: key regulators in neurological disorders, cancer, and other diseases. *RNA Biol*. 31 de dezembro de 2025;22(1):1–11. doi:10.1080/15476286.2025.2471133
 57. Kim Y, You JH, Ryu Y, Park G, Lee U, Moon HE, et al. Loss of ELAVL2 is associated with aggressive mesenchymal transition in glioblastoma [Internet]. In Review; 2023 [citado 11 de fevereiro de 2025]. Disponível em: <https://www.researchsquare.com/article/rs-2940854/v1> doi:10.21203/rs.3.rs-2940854/v1
 58. Kato Y, Iwamori T, Ninomiya Y, Kohda T, Miyashita J, Sato M, et al. ELAVL2-directed RNA regulatory network drives the formation of quiescent primordial follicles. *EMBO Rep*. 5 de dezembro de 2019;20(12):e48251. doi:10.15252/embr.201948251
 59. Ustaoglu P, Gill JK, Doubovetzky N, Haussmann IU, Dix TC, Arnold R, et

- al. Dynamically expressed single ELAV/Hu orthologue elavl2 of bees is required for learning and memory. *Commun Biol.* 28 de outubro de 2021;4(1):1234. doi:10.1038/s42003-021-02763-1
60. Yang C, Yao C, Ji Z, Zhao L, Chen H, Li P, et al. RNA-binding protein ELAVL2 plays post-transcriptional roles in the regulation of spermatogonia proliferation and apoptosis. *Cell Prolif.* setembro de 2021;54(9):e13098. doi:10.1111/cpr.13098
 61. Wu M, Deng Q, Lei X, Du Y, Shen Y. Elavl2 Regulates Retinal Function Via Modulating the Differentiation of Amacrine Cells Subtype. *Investig Ophthalmology Vis Sci.* 1º de junho de 2021;62(7):1. doi:10.1167/iovs.62.7.1
 62. Berto S, Usui N, Konopka G, Fogel BL. ELAVL2-regulated transcriptional and splicing networks in human neurons link neurodevelopment and autism. *Hum Mol Genet.* 3 de junho de 2016;ddw110. doi:10.1093/hmg/ddw110
 63. Scheckel C, Drapeau E, Frias MA, Park CY, Fak J, Zucker-Scharff I, et al. Regulatory consequences of neuronal ELAV-like protein binding to coding and non-coding RNAs in human brain. *eLife.* 19 de fevereiro de 2016;5:e10421. doi:10.7554/eLife.10421
 64. Cai H, Zheng D, Yao Y, Yang L, Huang X, Wang L. Roles of Embryonic Lethal Abnormal Vision-Like RNA Binding Proteins in Cancer and Beyond. *Front Cell Dev Biol.* 6 de abril de 2022;10:847761. doi:10.3389/fcell.2022.847761
 65. D'Alessandro V, Muscarella LA, Copetti M, Zelante L, Carella M, Vendemiale G. Molecular detection of neuron-specific ELAV-like-positive cells in the peripheral blood of patients with small-cell lung cancer. *Cell Oncol Off J Int Soc Cell Oncol.* 2008;30(4):291–7. doi:10.3233/clo-2008-0424 PubMed PMID: 18607064; PubMed Central PMCID: PMC4618425.
 66. Zhang CX, Huang RYJ, Sheng G, Thiery JP. Epithelial-mesenchymal transition. *Cell.* outubro de 2025;188(20):5436–86. doi:10.1016/j.cell.2025.08.033

67. Zybura-Broda K, Wolder-Gontarek M, Ambrozek-Latecka M, Choros A, Bogusz A, Wilemska-Dziaduszycka J, et al. HuR (Elavl1) and HuB (Elavl2) Stabilize Matrix Metalloproteinase-9 mRNA During Seizure-Induced Mmp-9 Expression in Neurons. *Front Neurosci.* 9 de abril de 2018;12:224. doi:10.3389/fnins.2018.00224