



18 A 22 DE AGOSTO DE 2025

## II CURSO DE INVERNO SOBRE ESTUDOS MOLECULARES EM SAÚDE: DO DIAGNÓSTICO À TERAPIA

DESENVOLVIMENTO

LE<sup>M</sup>TE Laboratório de Estudos  
Moleculares e Terapia  
Experimental

### IMUNOTERAPIA EM CARCINOMAS NEUROENDÓCRINOS: UMA REVISÃO SOBRE PD-L1 E BIOMARCADORES MOLECULARES RELEVANTES

*Eixo Temático: Estudos sobre biomarcadores e aplicações clínicas.*

*Laryssa Vitória Pires dos Santos Nóbrega<sup>1</sup>, Gabriela Teixeira Calmon<sup>2</sup>, Matheus Rodrigues Torres Farias<sup>3</sup>, Richard Guilherme Silva dos Santos<sup>4</sup>, Rayane Maria Castro da Silva<sup>5</sup>, Ariane Pereira da Costa<sup>6</sup>, Ivanna Carla de Melo Souza<sup>7</sup>, Iasmin Vitória Jade da Silva<sup>8</sup>, Victória Gomes de França Lima<sup>9</sup>, Gabriel Lúcio Guimarães dos Santos<sup>10</sup>*

*Centro Universitário Estácio de Sá, Recife, Pernambuco, Brasil<sup>1,8</sup>*

*Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, Pernambuco, Brasil<sup>2,9,10</sup>*

*Universidade de Pernambuco (UPE), Recife, Pernambuco, Brasil<sup>3,4,5,6,7</sup>*

[laryssaa.nobrega@gmail.com](mailto:laryssaa.nobrega@gmail.com)

#### RESUMO

A imunoterapia surge como estratégia promissora para carcinomas neuroendócrinos (CNEs), neoplasias heterogêneas que desafiam a definição de biomarcadores preditivos. Este estudo realizou revisão integrativa da literatura sobre a expressão do ligante 1 de morte celular programada (PD-L1), a funcionalidade do complexo de histocompatibilidade classe I (HLA-MHC) e a via do interferon-gama (IFN- $\gamma$ ) como biomarcadores preditivos da resposta imunoterapêutica em CNEs. A busca foi conduzida na base PubMed, utilizando os descritores “*Neuroendocrine carcinoma*”, “*PD-L1 protein*”, “*Immune checkpoint protein*”, “*HLA*”, “*MHC class I*”, “*IFN-gamma*”, “*Biomarkers*” e “*Immunotherapy*”. Como critério de inclusão foram selecionados artigos originais publicados em inglês no período 2018 a 2025. A busca resultou em 32 artigos, no qual 20 foram lidos por completo e 5 enquadraram-se nos critérios estabelecidos. Os trabalhos evidenciaram que a expressão isolada de PD-L1 se correlaciona com agressividade tumoral e resposta terapêutica, mas é insuficiente como preditor único. A infiltração de células T CD8<sup>+</sup> e a integridade do



18 A 22 DE AGOSTO DE 2025

## II CURSO DE INVERNO SOBRE ESTUDOS MOLECULARES EM SAÚDE: DO DIAGNÓSTICO À TERAPIA

DESENVOLVIMENTO

LE<sup>M</sup>TE Laboratório de Estudos  
Moleculares e Terapia  
Experimental

sistema HLA-MHC são determinantes para a apresentação antigênica eficaz e ativação citotóxica, impactando a eficácia da imunoterapia. A via do IFN- $\gamma$  desempenha papel bifásico, podendo induzir resposta antitumoral ou resistência via modulação de proteínas transcricionais, como YAP. A análise combinada desses biomarcadores viabiliza perfis moleculares mais precisos para individualização terapêutica. Conclui-se que abordagens multidimensionais são essenciais para superar a heterogeneidade dos CNEs e otimizar desfechos clínicos, recomendando-se estudos prospectivos para validação clínica.

**Palavras-chave:** PD-L1; Imunoterapia; Carcinoma neuroendócrino; linfócitos.

### INTRODUÇÃO

Os carcinomas neuroendócrinos (CNEs) são neoplasias malignas originadas de células neuroendócrinas com características funcionais do sistema endócrino e nervoso, distribuídas principalmente no trato gastrointestinal e pulmões. Essas células secretam peptídeos e hormônios reguladores, influenciando o comportamento clínico e biológico dos tumores (QIU *et al.*, 2024). Apresentam heterogeneidade morfológica, graus variados de diferenciação celular, potencial proliferativo e agressividade. São classificados em tumores bem diferenciados (grau 1 e 2) e pouco diferenciados (grau 3), sendo os carcinomas de alto grau os mais agressivos e de pior prognóstico. O curso clínico geralmente silencioso leva ao diagnóstico tardio, em estágios avançados, limitando as opções terapêuticas e reduzindo a sobrevida (LI *et al.*, 2024).

A imunoterapia, especialmente por meio de inibidores de checkpoint imunológico como anti-proteína de morte celular programada-1 (anti-PD-1) e o anti-ligante 1 de morte celular programada (anti-PD-L1), vem se consolidando como alternativa de tratamento (QIU *et al.*, 2024). Os checkpoints imunológicos regulam negativamente a atividade das células T, prevenindo danos teciduais, mas podem ser explorados por tumores para escapar da resposta imune (GULERIA *et al.*, 2020). O bloqueio da interação PD-1/PD-L1 restaura a atividade citotóxica, mas, nos CNEs, a eficácia é variável devido à baixa



18 A 22 DE AGOSTO DE 2025

## II CURSO DE INVERNO SOBRE ESTUDOS MOLECULARES EM SAÚDE: DO DIAGNÓSTICO À TERAPIA

DESENVOLVIMENTO

LE<sup>M</sup>TE Laboratório de Estudos  
Moleculares e Terapia  
Experimental

imunogenicidade, infiltração linfocitária reduzida e expressão inconsistente de biomarcadores (JI et al., 2021).

Alterações na expressão ou função do HLA-MHC representam mecanismo recorrente de evasão imune, reduzindo a eficácia terapêutica mesmo em tumores com alta expressão de PD-L1 (QIU et al., 2024). O IFN- $\gamma$ , citocina pró-inflamatória produzida por linfócitos T ativados e células NK, ativa a via JAK/STAT, induzindo genes ligados à resposta imune, incluindo PD-L1, MHC-I e quimiocinas CXCL9/CXCL10 (JI et al., 2021). Assinaturas gênicas dessa via correlacionam-se com eficácia terapêutica, enquanto mutações em JAK1/JAK2 podem indicar resistência.

Diante disso, este estudo revisa a expressão de PD-L1, a funcionalidade do HLA-MHC e a via do IFN- $\gamma$  como biomarcadores moleculares preditivos de resposta à imunoterapia em CNEs, contribuindo para compreender mecanismos e aplicações clínicas.

### MÉTODO

Esse resumo trata-se de uma revisão integrativa de literatura. A busca por artigos relacionados ao tema foi realizada no segundo semestre de 2025, a partir da base de dados bibliográficos on-line PubMed. Utilizou-se o idioma inglês na pesquisa dos descritores “*Neuroendocrine carcinoma*”, “*PD-L1 protein*”, “*Immune checkpoint protein*”, “*HLA*”, “*MHC class I*”, “*IFN-gamma*”, “*Biomarkers*” e “*Immunotherapy*”. Foram ativados filtros de tempo, que incluíram trabalhos publicados entre 2018 e 2025. Foi utilizado o operador booleano “AND” para auxiliar na combinação dos descritores e refinar a busca. Durante a seleção de artigos para avaliação crítica, foram aplicados os seguintes critérios de inclusão: (1) artigos escritos na língua inglesa; (2) estudos originais com abordagem experimental; (3) artigos que abordassem diretamente a temática da pesquisa. Ademais, foram considerados como parâmetros de exclusão: (1) artigos de revisão; (2) dissertações de mestrado; (3) teses de doutorado; (4) trabalhos de conclusão de curso (monografias). A análise bibliográfica resultou em 32 artigos no banco de dados PubMed. Destes, foram



18 A 22 DE AGOSTO DE 2025

## II CURSO DE INVERNO SOBRE ESTUDOS MOLECULARES EM SAÚDE: DO DIAGNÓSTICO À TERAPIA

selecionados 20 artigos para leitura completa, dos quais 5 se encaixaram em todos os critérios adotados e foram utilizados para a composição da análise final deste trabalho.

### RESULTADOS E DISCUSSÕES

A imunoterapia, especialmente por meio do bloqueio dos pontos de controle imune como PD-1/PD-L1, tem emergido como uma estratégia no tratamento dos carcinomas neuroendócrinos (CNEs). Os cinco artigos analisados trazem importantes contribuições para a compreensão dos biomarcadores moleculares que podem nortear a seleção de pacientes e otimizar resultados clínicos.

O artigo de Li *et al.* (2024) destaca o papel do microambiente tumoral e dos *checkpoints* imunes no prognóstico e na terapia dos carcinomas neuroendócrinos pancreáticos. A expressão de PD-L1 nesse contexto se correlaciona com características agressivas do tumor, sugerindo seu potencial como biomarcador de mau prognóstico, mas também como possível alvo terapêutico. Importante salientar que, de acordo com o estudo, o microambiente tumoral, incluindo infiltração de células T, modula a resposta imune e pode determinar a eficácia da imunoterapia.

Complementarmente, Wang *et al.* (2024), em um estudo retrospectivo sobre carcinoma neuroendócrino cervical de alto grau, comprovam que a imunoterapia anti-PD-1/PD-L1 apresenta eficácia variável, com melhor desempenho em tumores que expressam altos níveis de PD-L1. Isso reforça a importância do marcador na predição da resposta, embora ressaltem a heterogeneidade biológica entre os tumores neuroendócrinos, o que limita a universalização da imunoterapia.

No entanto, a eficácia da imunoterapia não depende apenas da expressão do checkpoint, mas também da complexidade das vias imunes. O artigo de Jiang *et al.* (2021) aprofunda esse aspecto ao demonstrar que o interferon-gama (IFN- $\gamma$ ), apesar de ser uma citocina crucial para a ativação imune antitumoral, pode paradoxalmente induzir resistência ao anti-PD-1 por meio da promoção da separação de fase da proteína YAP, um regulador da expressão gênica. Este achado indica que a via de sinalização do IFN- $\gamma$  pode



18 A 22 DE AGOSTO DE 2025

## II CURSO DE INVERNO SOBRE ESTUDOS MOLECULARES EM SAÚDE: DO DIAGNÓSTICO À TERAPIA

ser um biomarcador molecular duplo, com potencial para prever tanto resposta quanto resistência, dependendo do contexto molecular tumoral.

A relevância clínica da expressão de PD-L1 e PD-1 em tumores gastroenteropancreáticos neuroendócrinos é reforçada pelo estudo de Kawaguchi *et al.* (2019), disponível no *Annals of Clinical and Laboratory Science*. O estudo mostra que a presença desses biomarcadores está associada a respostas imunológicas adaptativas e pode indicar um microambiente tumoral inflamatório, condição favorável para o sucesso da imunoterapia. No entanto, apontam para a necessidade de avaliar conjuntamente outros fatores, como a apresentação antigênica mediada pelo complexo HLA-MHC.

Nesse sentido, o artigo de Zhao *et al.* (2018) destaca a importância da infiltração de células T CD8<sup>+</sup> em tumores neuroendócrinos pulmonares, correlacionando sua presença com melhor prognóstico e expressão de PD-L1. A expressão de PD-L1 foi observada em aproximadamente 43% dos casos avaliados, com impacto direto na sobrevida global e livre de progressão. Este estudo evidencia que a funcionalidade do complexo HLA-MHC, responsável pela apresentação antigênica e ativação das células T, é um componente crítico para a eficácia da imunoterapia, reforçando a hipótese de que a avaliação do HLA-MHC deve integrar a predição de resposta imunoterapêutica.

Os artigos convergem para a necessidade de abordagens multidimensionais que integrem a expressão de checkpoints imunes, o status funcional do HLA-MHC e a atividade das vias de citocinas, como a do IFN- $\gamma$ , para a construção de perfis moleculares mais robustos e precisos para a predição da resposta imunoterapêutica em carcinomas neuroendócrinos. Essa abordagem poderá contribuir significativamente para a personalização dos tratamentos, evitando a exposição desnecessária dos pacientes a terapias ineficazes e otimizando os desfechos clínicos.

### CONSIDERAÇÕES FINAIS

A predição de resposta à imunoterapia em CNEs não deve se basear apenas na expressão de PD-L1. É fundamental incluir a análise da integridade do HLA-MHC e da via IFN- $\gamma$ ,



18 A 22 DE AGOSTO DE 2025

## II CURSO DE INVERNO SOBRE ESTUDOS MOLECULARES EM SAÚDE: DO DIAGNÓSTICO À TERAPIA

DESENVOLVIMENTO  
LE<sup>M</sup>TE Laboratório de Estudos  
Moleculares e Terapia  
Experimental

considerando seu potencial tanto para ativar respostas antitumorais quanto para induzir resistência.

A infiltração de linfócitos T CD8<sup>+</sup> e a funcionalidade do HLA-MHC influenciam diretamente o reconhecimento tumoral. A integração de múltiplos biomarcadores em perfis moleculares detalhados aumenta a precisão na seleção de pacientes e favorece terapias personalizadas. Estudos clínicos prospectivos são necessários para validar esses parâmetros e ampliar o benefício clínico.

### REFERÊNCIAS

GULERIA, P.; KUMAR, S.; MALIK, P.S.; JAIN, D. (2020). PD-L1 Expression in Small Cell and Large Cell Neuroendocrine Carcinomas of Lung: an Immunohistochemical Study with Review of Literature. **Pathology & Oncology Research**, 26(4): 2363–2370. doi:10.1007/s12253-020-00832-0.

JI, X.; SUI, L.; SONG, K.; LV, T.; ZHAO, H.; YAO, Q. (2021). PD-L1, PARP1, and MMRs as potential therapeutic biomarkers for neuroendocrine cervical cancer. **Cancer Medicine**, 10(14): 4743–4751. doi:10.1002/cam4.4034

JIANG, Y.; ZHAO, X.; FU, L.; et al. Interferon- $\gamma$  induces tumor resistance to anti-PD-1 immunotherapy by promoting YAP phase separation. **Molecular Cell**, v. 81, n. 4, p. 1-15, 2021. DOI: 10.1016/j.molcel.2021.01.010. Acesso em: 05 ago. 2025.

KAWAGUCHI, S.; NAGASAKA, T.; NISHIMURA, Y.; et al. The clinical significance of PD-L1/PD-1 expression in gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasia. **Annals of Clinical and Laboratory Science**, v. 49, n. 4, p. 448-456, 2019. Disponível em: <https://www.annclinlabsci.org/content/49/4/448.long>. Acesso em: 05 ago. 2025.

LI, Y.; HUANG, X.; ZHENG, M.; et al. The prognostic and therapeutic value of the tumor microenvironment and immune checkpoints in pancreatic neuroendocrine neoplasms.



18 A 22 DE AGOSTO DE 2025

## II CURSO DE INVERNO SOBRE ESTUDOS MOLECULARES EM SAÚDE: DO DIAGNÓSTICO À TERAPIA

DESENVOLVIMENTO

LE<sup>M</sup>TE Laboratório de Estudos  
Moleculares e Terapia  
Experimental

**Scientific Reports**, v. 14, p. 1-14, 2024. DOI: 10.1038/s41598-024-75882-4. Acesso em: 05 ago. 2025.

QIU, H. et al. (2024). Efficacy of PD-1/PD-L1 blockade immunotherapy in recurrent/metastatic high-grade neuroendocrine carcinoma of the cervix: a retrospective study. **Heliyon**, 10(18): e37503. DOI:10.1016/j.heliyon.2024.e37503.

WANG, H.; ZHANG, R.; LIU, Y.; et al. Efficacy of PD-1/PD-L1 blockade immunotherapy in recurrent/metastatic high-grade neuroendocrine carcinoma of the cervix: A retrospective study. **Heliyon**, v. 10, e37503, 2024. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e37503. Acesso em: 05 ago. 2025.

ZHAO, Y.; JIN, L.; YANG, H.; et al. Prognostic significance of PD-L1 expression and CD8<sup>+</sup> T cell infiltration in pulmonary neuroendocrine tumors. **Diagnostic Pathology**, v. 13, n. 1, p. 1-10, 2018. DOI: 10.1186/s13000-018-0712-1. Acesso em: 05 ago. 2025.