



XXXII Encontro de Jovens Pesquisadores e XIV Mostra Acadêmica de Inovação e Tecnologia



PIBIC-UCS a

Avaliação da expressão do biomarcador PD-L1 no adenocarcinoma cólorectal metastático e no seu impacto na sobrevida

Logo Laboratório

Autores:

Luísa Stradioto Sartor,
Luciano da Silva Selistre

INTRODUÇÃO / OBJETIVO

O processo de carcinogênese em tumores coloretais é um processo complexo e desencadeado por fatores genéticos e epigenéticos e sua relação com o sistema imune. Cerca de 5-10% dos tumores são decorrentes de síndromes hereditárias, com identificação de alterações germinativas. Recentemente, estudos demonstraram que a imunossupressão está relacionada com o processo da oncogênese.

Historicamente o prognóstico do câncer de cólon baseava-se exclusivamente nas características clínicas e patológicas. Não obstante com o melhor entendimento da biologia molecular e imunogenicidade dos tumores, outros fatores apresentaram importância no prognóstico e predição para terapia alvo. O receptor de morte celular programada PD-1 (também chamado de checkpoint ou ponto de verificação), descrito pela primeira vez em 1992 é um receptor inibitório que pode ser encontrado em células T, linfócitos B e células natural Killer (NK). Em condições fisiológicas normais as células T circulam no organismo com vistas ao reconhecimento de patógenos na superfície das células apresentadoras de antígenos (APCs). Durante a ativação da célula T uma proteína chamada PD-1 é expressa na superfície das células T e através da ligação com uma proteína ligante chamada de PD-L1 (conhecida também como B7-H1 e CD274) ocorre a inibição da proliferação do linfócito, a diminuição da produção das citocinas, ocasionando uma exaustão dos linfócitos. As células tumorais podem aumentar a expressão do PD-L1 em sua superfície, suprimindo a atividade dos linfócitos T e comportando-se como um mecanismo de escape da resposta imune. O PD-L1 é expresso em alguns tipos de tumores, como melanoma, pulmão, rim, glioblastoma, mama, ovário, esôfago, estômago e cólon.

A expressão do PD-L1 em células tumorais pode indicar tumores ativamente imunes, que podem responder ao tratamento com inibidores do ponto de verificação (inibidores PD1 e PD-L1), já tendo sido demonstrado em alguns tumores como pulmão e rim. A evidência para o uso de inibidores de PD-L1 em câncer de cólon é menos clara, sendo estabelecido numa pequena parcela da população que apresenta instabilidade de microssatélite (cerca de 10% dos tumores metastáticos).

O prognóstico de alguns tumores também pode estar relacionado com a expressão de PD-L1 em células tumorais. Em melanoma, linfoma não Hodgkin a expressão do PD-L1 está relacionado com mau prognóstico. No que diz respeito ao câncer de cólon, existem poucos estudos que comprovam esta associação, apesar da sua expressão elevada não tem sido amplamente estudada como outras neoplasias, porém a expressão elevada. Liet et al, demonstraram que a expressão de PD-L1 é fator prognóstico reservado para a sobrevida dos pacientes. Outros estudos associam a expressão do PD-L1 com processo de imunodeficiência e, por consequência, piora do prognóstico nos casos de neoplasias de cólon.

Este estudo buscará avaliar a associação entre o PD-L1 e o prognóstico dos pacientes com neoplasia de cólon

Objetivos: Analisar a sobrevida dos pacientes com diferentes níveis de expressão do PD-L1. Avaliar a expressão do biomarcador PD-L1 e sua taxa em 4 categorias: ausência, fraco, moderado ou elevado.

RESULTADOS E CONCLUSÕES

O projeto ainda está em desenvolvimento, todavia a pesquisa oferecerá a possibilidade de conhecimento do biomarcador na população local e do país, relacionando com o prognóstico e permitindo posteriormente o melhor entendimento dessa doença e auxiliar na escolha das opções terapêuticas, na esperança de que o PD-L1 possa se tornar um marcador na escolha terapêutica.

MATERIAL E MÉTODOS

Estudo primário, analítico, longitudinal, unicêntrico e retrospectivo, com coleta de dados a partir de prontuário médico eletrônico e revisão dos materiais anatomopatológicos arquivados no Serviço de Anatomia Patológica do Hospital Geral de Caxias do Sul. A coleta de dados está sendo realizada através da análise dos prontuários e evoluções do sistema Tasy dos pacientes atendidos no ambulatório de oncologia e inseridos no banco de dados www.medbase.com.br/hgucs, no grupo de câncer de cólon.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, et al. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut*. 2017; 66:683–691.
2. Fernandez FG, Drebin JA, Lineham DC, Dehdashti F, Siegel BA, Strasberg SM. Five-year survival after resection of hepatic metastases from colorectal cancer in patients screened by position emission tomography with F-18 fluorodeoxyglucose (FDG-PET). *Ann Surg* 2004; 240: 438–47.
3. Tournigand C, Andre T, Achille E, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomised GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 229–37
4. Berger KN and Pu JJ. PD-1 pathway and its clinical application: a 20 year journey after discovery of the complete human PD-1 gene. *Gene* 2018; 638: 20-25.
5. Li Y, Liang L, Dai W, Cai G, Xu Y, Li X, Li Q, Cai S. Prognostic impact of programmed cell death-1 (PD-1) and PD-ligand 1 (PD-L1) expression in cancer cells and tumor infiltrating lymphocytes in colorectal cancer. *Mol Cancer*. 2016;15(1):55.
6. Lee KS, Kwak Y, Ahn S, Shin E, Oh HK, Kim DW, Kang SB, Choe G, Kim WH, Lee HS. Prognostic implication of CD274 (PD-L1) protein expression in tumor-infiltrating immune cells for microsatellite unstable and stable colorectal cancer. *Cancer Immunotherapy* 2017;66(7):927–39.
7. Nomi T, Sho M, Akahori T, Hamada K, Kubo A, Kanehiro H, Nakamura S, Enomoto K, Yagita H, Azuma M, et al. Clinical significance and therapeutic potential of the programmed death-1 ligand/programmed death-1 pathway in human pancreatic cancer. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2007;13(7):2151–7.
8. Ghitto M, Gauthier L, Serriari N, et al. PD-L1 and PD-L2 differ in their molecular mechanisms of interaction with PD-1. *Int Immunol* 2010; 22:651–60.
9. DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med*. 2015;372(26):2509–20.
10. Hamanishi J, Mandai M, Iwasaki M, et al. Programmed cell death 1 ligand 1 and tumor-infiltrating CD8+ T lymphocytes are prognostic factors of human ovarian cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104:3360–5.
11. Tao S, Shuo C, Tao W, Yi Y, Xi Chen. PD-L1 expression in colon cancer and its relationship with prognosis. *Int J Clin Exp Pathol* 2019; 12 (5):1764-1769.
12. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2012; 12: 252–64.