

Anais: 3º Simpósio de Especialidades Oncológicas e Seminário de Iniciação Científica do Instituto Mário Penna

## VALIDAÇÃO DE DADOS IN SILICO DE BIOMARCADORES IMUNOLÓGICOS E ALVOS DE IMUNOTERAPIA NO GLIOBLASTOMA IDH- WILDTYPE PELA IMUNO-HISTOQUÍMICA

### VALIDATION OF IN SILICO DATA ON IMMUNOLOGICAL BIOMARKERS AND IMMUNOTHERAPY TARGETS IN IDH-WILDTYPE GLIOBLASTOMA BY IMMUNOHISTOCHEMISTRY

**Matheus Bortolini Lima Muniz**  
Faculdade de Minas, Belo Horizonte, MG, Brasil.  
Laboratório de Pesquisa Translacional do Núcleo de Ensino, Pesquisa e Inovação do Instituto Mario Penna  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-5156-1130>  
E-mail: [matheusbortolini20@gmail.com](mailto:matheusbortolini20@gmail.com)

**Karla Cândida Parreira**  
Faculdade de Minas, Belo Horizonte, MG, Brasil  
Laboratório de Pesquisa Translacional do Núcleo de Ensino, Pesquisa e Inovação – NEPI  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9740-7581>  
E-mail: [karla.cp99@hotmail.com](mailto:karla.cp99@hotmail.com)

**Leonardo Augusto Wendling Henriques**  
Laboratório de Pesquisa Translacional do Núcleo de Ensino, Pesquisa e Inovação do Instituto Mario Penna  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6099-2038>  
E-mail: [leonardoawh@gmail.com](mailto:leonardoawh@gmail.com)

**Paulo Guilherme de Oliveira Salles**  
Médico patologista, no Hospital Luxemburgo  
Diretor científico Laboratório de Pesquisa Translacional do Núcleo de Ensino, Pesquisa e Inovação do Instituto Mario Penna  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8839-3491>

**Izabela Ferreira Gontijo de Amorim**  
Laboratório de Pesquisa Translacional do Núcleo de Ensino, Pesquisa e Inovação do Instituto Mario Penna  
Faculdade de Minas, Belo Horizonte, MG, Brasil.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3660-4167>  
E-mail: [Izabela.fga@gmail.com](mailto:Izabela.fga@gmail.com)

**Francisco Augusto Silva Mesquita**  
Laboratório de Pesquisa Translacional do Núcleo de Ensino, Pesquisa e Inovação do Instituto Mario Penna  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-8366-9509>

**Ramon de Alencar Pereira**  
Laboratório de Pesquisa Translacional do Núcleo de Ensino, Pesquisa e Inovação do Instituto Mario Penna  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8170-9171>  
e-mail: [ramon.pereira@mariopenna.org.br](mailto:ramon.pereira@mariopenna.org.br)

## RESUMO

**Palavras-chave:** Glioblastoma, Análise in silico, Imuno-histoquímica.

Data de submissão: 27/02/2025.

Data de aprovação: 14/03/2025.

## 1. INTRODUÇÃO

O glioblastoma (GBM) é um tumor cerebral agressivo, caracterizado por alta mortalidade e heterogeneidade, com mecanismos de evasão imunológica e expressão de proteínas como PD-L1 e PD-L2, associadas a prognósticos desfavoráveis<sup>(1,4-6,8)</sup>. Nesse contexto, a imunoterapia emerge como uma estratégia promissora para o tratamento<sup>(3,5,9)</sup>.

## 2. OBJETIVO

Validar biomarcadores *in silico* da resposta imune e identificar alvos terapêuticos candidatos para GBM.

## 3. METODOLOGIA

Foram realizadas análises nos bancos de dados do TISIDB<sup>(2)</sup>, que modelaram a sobrevida geral (SG) em relação à idade e expressão de CD4, CD8, para PD-L1 (CD247) e PD-L2 (PDCD1LG2) a análise foi realizada no Kaplan-Meier Plotter<sup>(7)</sup>. Para a validação dos dados obtidos *in silico*, realizou-se a análise de imuno-histoquímica e quantificação das células positivas por morfometria digital em uma coorte de 33 pacientes com GBM *IDH-wildtype* atendidos em um centro de referência em oncologia no Estado de Minas Gerais. Posteriormente, as análises estatísticas foram realizadas em Python.

## 4. RESULTADO

No TISIDB, a análise de regressão de Cox não demonstrou significância estatística para a infiltração de células TCD4 e TCD8 em relação à SG (HR=0,00, p=0,303 e HR=55,651, p=0,221, respectivamente). Entretanto, foi observada uma associação significativa entre a idade e o risco de morte para os pacientes com GBM, com aumento de 3% ao ano (HR=1,03, p<0,0001). No Kaplan-Meier Plotter, observou-se significância estatística entre a SG e a expressão do gene CD247 (p=0,0263, FDR=50%, HR=0,35) em uma coorte de 69 pacientes. No entanto, para o gene PDCD1LG2, a análise de SG não teve significância estatística (HR=1,43, p=0,4599) considerando uma coorte de 130 pacientes. A validação analítica desses dados revelou que apenas a expressão intensa de PD-L1 apresentou associação com a SG, com p<0,05 e HR=12,8.

## 5. CONCLUSÃO

Os resultados obtidos corroboram parcialmente os achados *in silico*. Diferentemente da análise *in silico*, a variável idade não apresentou significância estatística. Na avaliação das demais variáveis, os resultados foram semelhantes:

CD4, CD8 e PD-L2 não demonstraram efeitos significativos na SG, enquanto PD-L1 apresentou significância. Dessa forma, é possível concluir que o resultado obtido para PD-L1 destaca a importância desse biomarcador como possível alvo para imunoterapia e avaliação do prognóstico em pacientes com GBM, sublinhando sua relevância na prática médica.

## REFERÊNCIAS

1. Alzial G, Miquel C, Le Teuff G, Dorvault N, Chevassus H, Elie C, et al. Wild-type isocitrate dehydrogenase under the spotlight in glioblastoma. *Oncogene*. 2023;41(5):613-21.
2. Ru B, Wong CN, Tong Y, Zhong JY, Zhong SSW, Wu WC, et al. TISIDB: an integrated repository portal for tumor-immune system interactions. *Bioinformatics*. 2019;btz210.
3. Chan HY, Choo ZN, Zhang K, Ng WH, Kumar AP, Poon M-L, et al. Combination immunotherapy strategies for glioblastoma. *J Neurooncol*. 2021;151:375-91.
4. DeCordova S, Shamsaei E, Tsolaki AG, Pizarro C, Parkes J, Clark C, et al. Molecular heterogeneity and immunosuppressive microenvironment in glioblastoma. *Front Immunol*. 2020;11:1402.
5. Hodges TR, Ott M, Xiu J, Gatalica Z, Swensen J, Zhou S, et al. Mutational burden, immune checkpoint expression, and mismatch repair in glioma: implications for immune checkpoint immunotherapy. *Neuro Oncol*. 2017;19(8):1047-57. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nox026>
6. 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*. 2021;23(8):1231-51.
7. Kaplan-Meier Plotter [Internet]. [cited 2025 May 24]. Available from: <https://kmplot.com/analysis/index.php?p=background>.
8. Sareen H, Aggarwal P, Singh R, Jha S. Biomarcadores moleculares em glioblastoma: uma revisão sistemática e meta-análise. *Int J Mol Sci*. 2022;23(16):8835.
9. Vaddepally RK, Kharel P, Pandey R, Garje R, Chandra AB. Review of indications of FDA-approved immune checkpoint inhibitors according to NCCN guidelines with level of evidence. *Cancers (Basel)*. 2020;12(3):738.

## NOTAS

### CONFLITOS DE INTERESSE

Não se aplica.

### CONTRIBUIÇÃO

Concepção e elaboração do manuscrito: Pereira, R. A.

Coleta e Análise de dados: Muniz, M. B. L.; Pereira, R. A.; Parreira, K. C.

Discussão dos resultados: Muniz, M. B. L.; de Amorim, I. F. G.; Henriques, L. A. W.

Revisão e aprovação final do artigo: Mesquita, F. A. S.; Salles, P. G. O.

### FINANCIAMENTO

Não se aplica.