



NÍVEL DE IL-27 EM PACIENTES NO PÓS-CIRÚRGICO DE TUMORES NEUROENDÓCRINOS HIPOFISÁRIOS

Geile Fistarol

Mestranda no Programa de Pós-Graduação em Ciências Biomédicas da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS) e bolsista da DS-CAPES

Daiane Manica

Doutoranda no Programa de Pós-Graduação em Bioquímica, Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC).

Gilnei Bruno da Silva

Doutorando no Programa de Pós-graduação em Bioquímica e Biologia Molecular pela Universidade do Estado de Santa Catarina (UDESC).

Filomena Marafon

Técnica de laboratório da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), Doutorado em Bioquímica

Margarete Dulce Bagatini

Professora do Programa de Pós-Graduação em Ciências Biomédicas da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS)
margarete.bagatini@uffs.edu.br

1. Introdução

A hipófise é uma glândula mestre, responsável pela modulação de funções endócrinas importantes. Ela produz uma resposta delicada à sinalização celular dinâmica, resultando em um ajuste fisiológico para manter a homeostase (Sabatino; Grondona; De Paul, 2022). Segundo dados de 2022, os cânceres do Sistema Nervoso Central (SNC) ocupam a 19ª posição em número de novos casos no mundo, com 322.276 casos, sendo 1,6% do total. Se tratando de mortalidade fica em 12º lugar com 248.305 ocorrências e 2,6% do total de casos (Bray *et al.*, 2024). Como não há dados específicos relacionados à hipófise nas estimativas da Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer (IARC), os dados apresentados são de estudos epidemiológicos. Nos tumores neuroendócrinos hipofisários (PitNETs) é possível observar uma incidência entre 3,9 e 7,4 casos por 100.000 habitantes por ano e prevalência de 76 a 116 casos por 100.000 habitantes (Daly; Beckers, 2020). O



diagnóstico e o prognóstico destes tumores permanecem como desafios clínicos relevantes. Ainda que existam marcadores clínicos e histopatológicos validados que ajudam a prever o comportamento, alguns tumores evoluem para doença severa (Lenders *et al.*, 2023). Interleucinas e citocinas atuam como canais de comunicação entre células do sistema imunológico, tanto inatas quanto adaptativas, além de interagirem com células e tecidos que não fazem parte do sistema imunológico. Dessa maneira, as interleucinas desempenham uma função significativa no surgimento, avanço e regulação do câncer. Elas podem favorecer um cenário que possibilita e estimula a proliferação do câncer, enquanto são fundamentais para uma resposta imune eficaz voltada para o tumor (Briukhovetska *et al.*, 2021). A Interleucina 27 (IL-27) é uma citocina considerada pleiotrópica, pertencente às famílias das IL-6 e IL-12, produzida principalmente por macrófagos, células dendríticas (DCs) e monócitos (Beizavi *et al.*, 2021). Essa citocina tem demonstrado ação contra tumores em diversos modelos de câncer tanto em laboratório quanto em organismos vivos. A IL-27 pode funcionar através de diferentes mecanismos, como a promoção de reações imunes que combatem tumores e a inibição direta do crescimento de células cancerígenas, assim como de suas capacidades de sobrevivência, angiogênese e invasão. Contudo, a IL-27 pode ter efeitos ambivalentes na resposta imunológica, podendo levar a efeitos que favorecem o crescimento tumoral em seres humanos (Fabbi; Carbotti; Ferrini, 2017). Considerando sua importância associada ao problema de pesquisa do mestrado, que é investigar o estresse oxidativo nos pacientes que realizaram cirurgia, visando verificar se estes tumores mantêm um estado pró-oxidante, fato este que pode representar um indicador de pior prognóstico para os pacientes e estar associado com casos de recidivas e metástases. Este resumo descreve uma parte dos resultados encontrados, que é analisar os níveis de IL-27 em pacientes com PiTNETs após ressecção cirúrgica comparados com um grupo controle.

2. Metodologia

Refere-se a um estudo transversal, sendo que as coletas foram realizadas ao longo do mês de janeiro de 2024. Foram convidados, através de contato telefônico prévio, 39 pacientes que faziam tratamento no serviço de neuro-oncologia do Hospital Regional do Oeste (HRO), hospital público do município de Chapecó, oeste do estado



de Santa Catarina (SC). Desse total, 15 pacientes compareceram (entre homens e mulheres). Estes pacientes selecionados haviam sido submetidos à ressecção cirúrgica total ou parcial do tumor aproximadamente 12 a 24 meses antes desta pesquisa e eram maiores de 18 anos. Vinte e dois indivíduos saudáveis, sem qualquer doença de base, câncer, ou outra doença crônica transmissível ou não transmissível, também foram recrutados para compor o grupo controle. Os indivíduos controle foram pareados com os pacientes quanto à idade e sexo. Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEP) da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), *campus* Chapecó-SC, sob protocolo número 6.602.966. A coleta de informações e materiais biológicos foi realizada após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Foram coletadas amostras de sangue de pacientes e controles por profissionais habilitados. O material biológico coletado foi centrifugado a 3500 rpm por 15 minutos para obtenção do soro, o qual foi utilizado no ensaio. Os níveis de IL-27 foram avaliados por imunoenaios sanduíche utilizando kit ELISA humano (Invitrogen®), seguindo as instruções do fabricante. Os dados obtidos foram analisados pelo teste T.

3. Resultados e discussão

Os resultados da IL-27, obtidos em amostras de soro dos pacientes, foram expressos como média \pm desvio padrão, (n= 16) para indivíduos controles, (n= 15) para indivíduos PiTNETs, obtendo-se um valor de $p \leq 0.0001$, considerado de significância estatística, conforme mostra a figura 1. A IL-27 se apresentou reduzida nos pacientes neste estudo quando comparada ao grupo controle. Como citado anteriormente, essa pode atuar suprimindo de forma direta o crescimento do tumor, promovendo a inibição da ciclooxigenase-2 (COX-2), a citotoxicidade de células T e efeito antiangiogênese (Beizavi *et al.*, 2021). Porém também pode apresentar efeitos protumorais. Em leucemia mielóide aguda favoreceu a sobrevivência, diminuindo a apoptose induzida pelo fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), além de reduzir os efeitos dos agentes antineoplásicos (Jia *et al.*, 2016). Nas células cancerígenas de ovário humano a IL-27 induziu a expressão de moléculas imunorreguladoras como IL-18 e ligante de morte programada 1 (PD-L1) (Carbotti *et al.*, 2015). Em macrófagos de linfoma humano foi verificada a expressão de PD-L1/2 induzida por IL-27 por meio de um mecanismo dependente de



transdutor de sinal e ativador da transcrição 3 (STAT3) (Horlad *et al.*, 2016). Também promoveu a regulação positiva de PD-L1 em células tumorais como o glioma. Essas informações indicam que a IL-27 pode atuar como um potencial elemento imunorregulador nos gliomas (Maleki *et al.*, 2025).

4. Considerações finais

Desta forma, a diminuição dos níveis de IL-27 pode ser um indicador de ausência de supressão direta do tumor, ocasionando um pior prognóstico ao paciente. Todavia, a dualidade funcional dessa situação indica que são necessários mais estudos em outros tipos de cânceres, buscando maior entendimento da atuação da IL-27 em diferentes situações.

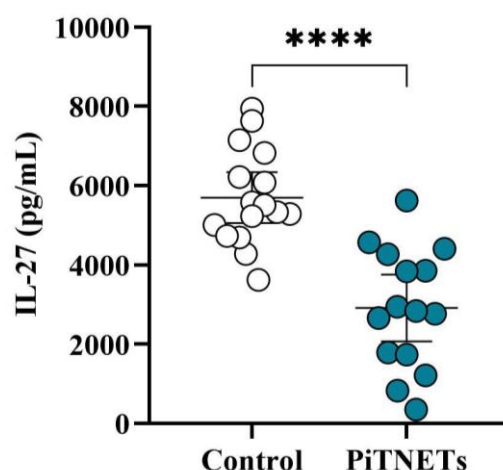


Figura 1: Nível de IL-27 em amostras de soro do grupo controle e do grupo com tumores neuroendócrinos hipofisários (PiTNETs)

Fonte: elaborado pela autora em GraphPad Prism (2024)

Referências

BEIZAVI, Z. *et al.* IL-27, a pleiotropic cytokine for fine-tuning the immune response in cancer. *International Reviews of Immunology*, v. 40, n. 5, p. 319–329, 3 set. 2021. Disponível em: 10.1080/08830185.2020.1840565. Acesso em: 16 ago. 2024.

BRAY, F. *et al.* Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, v. n/a, n. n/a, 4 abr. 2024. Disponível em: <https://acsjournals-onlinelibrary->



wiley.ez372.periodicos.capes.gov.br/doi/full/10.3322/caac.21834. Acesso em: 18 abr. 2024.

BRIUKHOVETSKA, D. et al. Interleukins in cancer: from biology to therapy. **Nature Reviews. Cancer**, v. 21, n. 8, p. 481–499, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8173513/>. Acesso em: 03 mar. 2025.

CARBOTTI, G. et al. IL-27 induces the expression of IDO and PD-L1 in human cancer cells. **Oncotarget**, v. 6, n. 41, p. 43267–43280, 9 dez. 2015. Disponível em: DOI: 10.18632/oncotarget.6530 Acesso em: 16 ago. 2024.

DALY, A. F.; BECKERS, A. The Epidemiology of Pituitary Adenomas. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**, Pituitary Disorders. v. 49, n. 3, p. 347–355, 1 set. 2020. DOI: 10.1016/j.ecl.2020.04.002. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0889852920300256>. Acesso em: 21 mar. 2024.

FABBI, M.; CARBOTTI, G.; FERRINI, S. Dual Roles of IL-27 in Cancer Biology and Immunotherapy. **Mediators of Inflammation**, v. 2017, p. 3958069, 2017. Disponível em: 10.1155/2017/3958069. Acesso em: 16 ago. 2024.

HORLAD, H. et al. An IL-27/Stat3 axis induces expression of programmed cell death 1 ligands (PD-L1/2) on infiltrating macrophages in lymphoma. **Cancer Science**, v. 107, n. 11, p. 1696–1704, nov. 2016. Disponível em: doi.org/10.1111/cas.13065. Acesso em: 16 ago. 2024.

JIA, H. et al. IL-27 Promotes Proliferation of Human Leukemic Cell Lines Through the MAPK/ERK Signaling Pathway and Suppresses Sensitivity to Chemotherapeutic Drugs. **Journal of Interferon & Cytokine Research**, v. 36, n. 5, p. 302–316, 1 maio 2016. Disponível em: doi.org/10.1089/jir.2015.0091. Acesso em: 16 ago. 2024.

LENDERS, N. F. *et al.* The evolution in pituitary tumour classification: a clinical perspective. **Endocrine Oncology**, v. 3, n. 1, p. e220079, 21 abr. 2023. DOI: 10.1530/EO-22-0079. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10305559/>. Acesso em: 27 dez. 2023.

MALEKI, A. H. et al. Harnessing IL-27: challenges and potential in cancer immunotherapy. **Clinical and Experimental Medicine**, v. 25, n. 1, p. 34, 2025. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11724803/>. Acesso em: 08 mar. 2025.

SABATINO, M. E.; GRONDONA, E.; DE PAUL, A. L. Architects of Pituitary Tumour Growth. **Frontiers in Endocrinology**, v. 13, p. 924942, 28 jun. 2022. DOI: 10.3389/fendo.2022.924942. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9273718/>. Acesso em: 26 dez. 2023.