

Oncologia e Hematologia

Capítulo 23

Edição XIX

CÉLULAS NATURAL KILLER NA IMUNOTERAPIA DO CÂNCER DE PULMÃO DE NÃO PEQUENAS CÉLULAS: REVISÃO INTEGRATIVA

TAUANE NUNES RIBEIRO¹

ANA PAULA DE VASCONCELOS ANGELIM¹

DEBORA EMANUELA SANTOS ROMÃO BATISTA¹

JÉSSICA DANIELLE DA COSTA NASCIMENTO BARRADAS²

MARCOS ANDRÉ ARRAIS DE SOUSA³

FRANCISCO LEANDRO PEREIRA DE ALMEIDA⁴

ANTÔNIO CARLOS LEAL CORTEZ⁵

ANDRÉ FURTADO DO RÊGO⁶

ÍTALO ARÃO PEREIRA RIBEIRO⁷

MARIA DO CARMO DE CARVALHO E MARTINS⁸

¹Discente – Medicina do Centro Universitário UNIFAESF. Floriano, Piauí, Brasil.

²Discente – Medicina do Centro Universitário UNICET. Teresina, Piauí, Brasil.

³Docente – Medicina do Centro Universitário UNIFAESF. Floriano, Piauí, Brasil.

⁴Médico – Hospital Estadual de Formosa. Formosa, Goiás, Brasil.

⁵Docente – Enfermagem do Centro Universitário UNIFSA. Teresina, Piauí, Brasil.

⁶Docente – Medicina do Centro Universitário UNIFAESF. Floriano, Piauí, Brasil.

⁷Docente – Enfermagem da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul. Coxim, Mato Grosso do Sul, Brasil.

⁸Docente – Medicina do Centro Universitário UNIFAESF. Floriano, Piauí, Brasil.

Palavras-chave: Células Natural Killer; Carcinoma de Não Pequenas Células do Pulmão; Imunoterapia.

DOI

10.59290/20696225020

EP EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

O câncer de pulmão permanece como uma das principais causas de morbimortalidade no mundo, representando importante problema de saúde pública devido à elevada incidência e ao diagnóstico frequentemente realizado em estágios avançados. Entre os diferentes tipos histológicos, o câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) corresponde a aproximadamente 85% dos casos, abrangendo principalmente os subtipos adenocarcinoma, carcinoma espinocelular e carcinoma de grandes células. Apesar dos avanços terapêuticos nas últimas décadas, incluindo cirurgia, quimioterapia, radioterapia e terapias-alvo, a sobrevida global dos pacientes ainda permanece limitada, especialmente nos casos metastáticos, o que impulsiona a busca por abordagens terapêuticas mais eficazes e específicas (VIVIER *et al.*, 2024; CHU *et al.*, 2022; TONG *et al.*, 2022).

Nesse contexto, a imunoterapia emergiu como uma das estratégias mais promissoras no tratamento oncológico contemporâneo. O desenvolvimento de inibidores de checkpoint imunológico, como os anticorpos direcionados contra *Programmed Cell Death Protein 1* (PD-1), *Programmed Death-Ligand 1* (PD-L1) e *Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4* (CTLA-4), revolucionou o manejo do CPNPC ao restaurar a capacidade do sistema imunológico de reconhecer e eliminar células tumorais. Contudo, embora muitos pacientes apresentem respostas clínicas significativas, uma parcela expressiva desenvolve resistência primária ou adquirida à imunoterapia convencional, evidenciando a complexidade do microambiente tumoral pulmonar e a necessidade de novas estratégias imunomoduladoras. Além disso, mecanismos de escape tumoral, imunossupressão local e heterogeneidade tumoral limitam a eficácia terapêutica em longo prazo (PAN *et al.*, 2024; TONG *et al.*, 2022).

As células Natural Killer (NK) destacam-se nesse cenário devido ao seu papel essencial na imunidade inata antitumoral. Essas células possuem capacidade citotóxica natural, permitindo a eliminação de células malignas sem necessidade de sensibilização prévia ou reconhecimento antigênico dependente do complexo principal de histocompatibilidade (MHC). A atividade das células NK ocorre por meio da liberação de perforinas e granzimas, produção de citocinas inflamatórias, como interferon-gama (IFN- γ), além da interação com receptores ativadores e inibitórios presentes na superfície celular. Tal mecanismo permite que as células NK exerçam importante função de vigilância imunológica contra tumores sólidos, incluindo o CPNPC (CHU *et al.*, 2022; PAN *et al.*, 2024).

Estudos recentes demonstram que pacientes com câncer de pulmão frequentemente apresentam disfunção quantitativa e funcional das células NK, favorecendo a progressão tumoral e a evasão imunológica. O microambiente tumoral do CPNPC promove alterações metabólicas e imunossupressoras capazes de reduzir a citotoxicidade dessas células, diminuindo a expressão de receptores ativadores e aumentando sinais inibitórios. Além disso, fatores como hipóxia tumoral, citocinas imunossupressoras e recrutamento de células reguladoras contribuem para o esgotamento funcional das células NK (PAN *et al.*, 2024; TONG *et al.*, 2022; LAMERS-KOK *et al.*, 2022). Esses achados têm motivado investigações voltadas ao desenvolvimento de terapias capazes de restaurar ou potencializar sua atividade antitumoral.

Nos últimos anos, diferentes abordagens terapêuticas envolvendo células NK vêm sendo exploradas no tratamento do CPNPC. Entre elas, destacam-se a transferência adotiva de células NK *ex vivo*, terapias com células *Chimeric Antigen Receptor Natural Killer* (CAR-NK) geneticamente modificadas, uso combinado com inibidores de checkpoint imunológico e associação

com anticorpos monoclonais. As terapias CAR-NK têm despertado grande interesse científico devido ao potencial de alta especificidade tumoral associado a menor risco de eventos adversos graves, como síndrome de liberação de citocinas e doença do enxerto contra hospedeiro, frequentemente observados em terapias CAR-T. Ademais, as células NK apresentam vantagens relacionadas à segurança biológica, menor potencial de toxicidade e possibilidade de utilização alogênica, favorecendo a produção de terapias “off-the-shelf” (ZHONG; LIU, 2024).

Adicionalmente, evidências recentes sugerem que a combinação entre células NK e imunoterapia baseada em checkpoint imunológico pode potencializar respostas clínicas em tumores sólidos. A interação entre receptores imunológicos e células tumorais tem demonstrado importante capacidade de amplificação da resposta antitumoral, sobretudo em pacientes refratários aos tratamentos convencionais. Além disso, avanços em engenharia genética, nanotecnologia e expansão celular têm contribuído para o desenvolvimento de terapias mais eficazes, capazes de superar barreiras impostas pelo microambiente tumoral do CPNPC (PAN *et al.*, 2024).

Embora os avanços sejam promissores, ainda existem desafios relevantes relacionados à persistência celular, infiltração tumoral, manutenção da atividade citotóxica e padronização dos protocolos terapêuticos envolvendo células NK. A compreensão aprofundada dos mecanismos imunológicos envolvidos na interação entre células NK e o microambiente tumoral pulmonar torna-se fundamental para o aprimoramento das estratégias terapêuticas e para ampliação das possibilidades de tratamento personalizado no CPNPC (VIVIER *et al.*, 2024; TONG *et al.*, 2022).

Dessa forma, a investigação científica acerca do papel dessas células na imunoterapia oncológica representa um campo emergente e de elevada relevância translacional. Assim, o

presente estudo teve como objetivo analisar as evidências científicas sobre o papel das células Natural Killer (NK) na imunoterapia do câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC).

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, método que possibilita a síntese do conhecimento científico disponível sobre determinada temática, permitindo a inclusão e análise de estudos com diferentes delineamentos metodológicos, de modo a ampliar a compreensão acerca do fenômeno investigado. A construção desta revisão seguiu as seis etapas propostas por Mendes, Silveira e Galvão (2008): identificação do tema e formulação da questão de pesquisa; estabelecimento dos critérios de inclusão e exclusão; definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados; avaliação dos estudos incluídos; interpretação dos resultados; e apresentação da revisão.

A questão norteadora da pesquisa foi elaborada a partir da estratégia PICO, considerando-se: P (População) = pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células; I (Interesse) = utilização de células Natural Killer (NK) na imunoterapia; e Co (Contexto) = tratamento imunoterapêutico oncológico. Assim, definiu-se a seguinte pergunta de pesquisa: “Quais as evidências científicas disponíveis sobre as células Natural Killer (NK) na imunoterapia do câncer de pulmão de não pequenas células?”

A busca dos estudos foi realizada em maio de 2026, nas bibliotecas virtuais e bases de dados MEDLINE via PubMed, Scopus, Web of Science, ScienceDirect e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), por serem amplamente reconhecidas na indexação de publicações científicas na área da saúde e ciências biomédicas. Para a construção da estratégia de busca, foram utilizados descritores controlados dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e Medical Subject Headings (MeSH), combinados por meio dos

operadores booleanos AND e OR. A estratégia de busca incluiu os seguintes termos: “Natural Killer Cells”, “NK Cells”, “Non-Small Cell Lung Cancer”, “NSCLC”, “Immunotherapy” e “Cancer Immunotherapy”. O **Quadro 23.1** apresenta os descritores de busca, assim como a expressão gerada na MEDLINE via PubMed, a qual foi adaptada para as especificidades das demais bases consultadas.

Foram incluídos artigos científicos originais disponíveis na íntegra, publicados nos idiomas

inglês, português ou espanhol, entre maio de 2020 e maio de 2026, considerando a necessidade de atualização científica acerca das terapias imunológicas envolvendo células NK no tratamento do CPNPC. Foram excluídos editoriais, cartas ao editor, resumos de eventos, dissertações, teses, revisões de literatura, estudos duplicados e pesquisas que não abordassem diretamente a temática proposta.

Quadro 23.1 Termos utilizados para operacionalização da estratégia de busca. Florianópolis, PI, Brasil, 2026

DeCS / MeSH	Operador booleano	Bibliotecas e bases de dados
Células Natural Killer / Natural Killer Cells	OR	MEDLINE (PubMed), Scopus, Web of Science, ScienceDirect e BVS
Imunoterapia / Immunotherapy	OR	MEDLINE (PubMed), Scopus, Web of Science, ScienceDirect e BVS
Inibidores de Checkpoint Imunológico / Immune Checkpoint Inhibitors	OR	MEDLINE (PubMed), Scopus, Web of Science, ScienceDirect e BVS
Receptor de Morte Programada 1 / Programmed Cell Death Protein 1 / PD-1	OR	MEDLINE (PubMed), Scopus, Web of Science, ScienceDirect e BVS
Ligante de Morte Programada 1 / Programmed Death-Ligand 1 / PD-L1	OR	MEDLINE (PubMed), Scopus, Web of Science, ScienceDirect e BVS
Câncer de Pulmão de Não Pequenas Células / Carcinoma, Non-Small-Cell Lung / Non-Small Cell Lung Cancer	AND	MEDLINE (PubMed), Scopus, Web of Science, ScienceDirect e BVS
Terapia Celular Adotiva / Adoptive Cell Transfer / Adoptive Immunotherapy	OR	MEDLINE (PubMed), Scopus, Web of Science, ScienceDirect e BVS
Receptores Antigênicos Quiméricos / Chimeric Antigen Receptors / CAR-NK Cells	OR	MEDLINE (PubMed), Scopus, Web of Science, ScienceDirect e BVS
EXPRESSÃO DE BUSCA – MEDLINE VIA PUBMED		
("Natural Killer Cells"[Mesh] OR "Natural Killer Cell" OR "NK cells") AND ("Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Mesh] OR "Non-Small Cell Lung Cancer" OR NSCLC) AND ("Immunotherapy"[Mesh] OR immunotherapy OR "immune checkpoint inhibitors" OR "PD-1" OR "PD-L1" OR pembrolizumab OR nivolumab OR atezolizumab)		

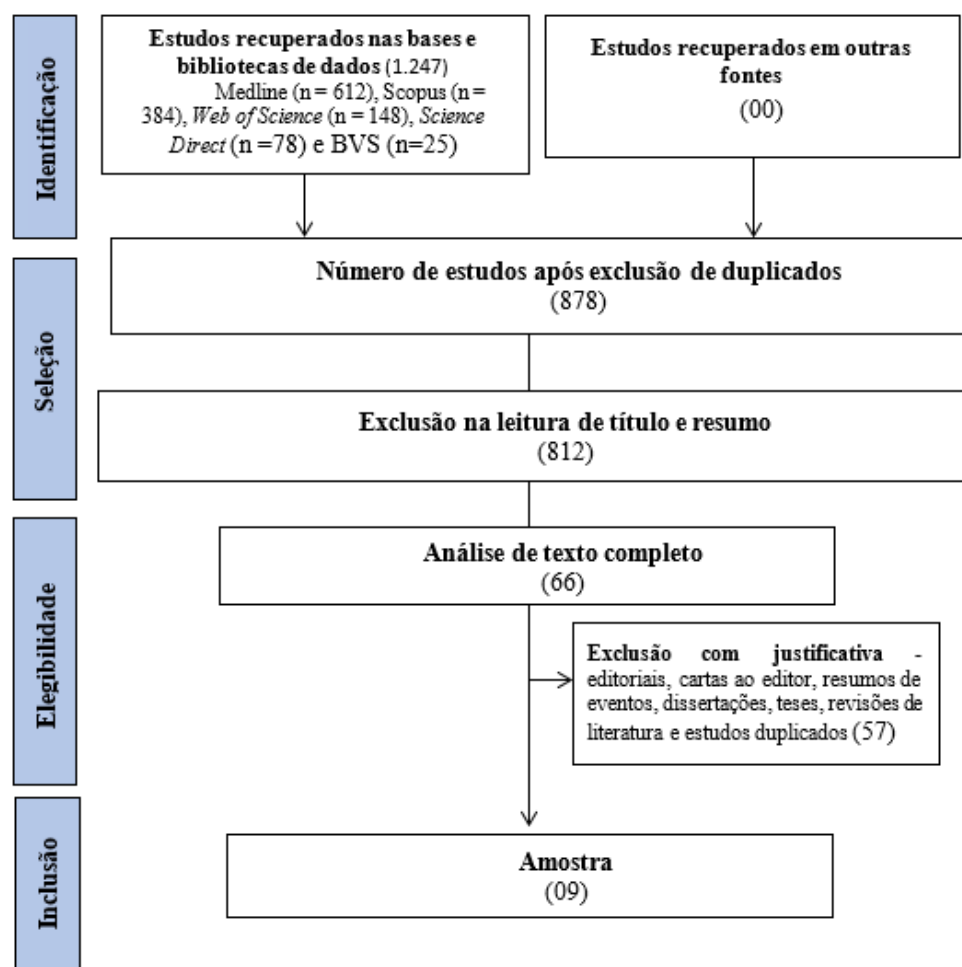
O processo de seleção dos estudos foi realizado conforme as recomendações do PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) (PAGE *et al.*, 2021),

utilizando-se fluxograma para descrição das etapas de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos estudos, conforme **Figura 23.1**. Inicialmente, foi realizada a leitura dos títulos e

resumos para identificação das publicações potencialmente elegíveis. Posteriormente, os estudos selecionados foram submetidos à leitura na íntegra para confirmação da elegibilidade. O

processo foi conduzido por dois revisores independentes, e eventuais divergências foram resolvidas por consenso.

Figura 23.1 Percurso de seleção dos estudos primários nas bases investigadas. Florianiano, PI, Brasil, 2026



Fonte: Elaborado pelos autores.

A extração dos dados ocorreu mediante instrumento elaborado pelos pesquisadores, contemplando informações referentes ao título do estudo, autores, ano de publicação, país de origem, objetivo, delineamento metodológico, amostra, principais resultados e contribuições relacionadas ao papel das células NK na imunoterapia do CPNPC.

Para avaliação da qualidade metodológica e categorização das evidências científicas, foi adotada a classificação dos níveis de evidência proposta por Melnyk e Fineout-Overholt (2019),

que organiza os estudos de acordo com o delineamento metodológico em sete níveis: Nível I – revisões sistemáticas ou metanálises de ensaios clínicos randomizados e diretrizes clínicas baseadas em revisões sistemáticas; Nível II – pelo menos um ensaio clínico randomizado bem delineado; Nível III – ensaios clínicos controlados sem randomização; Nível IV – estudos de coorte e caso-controle bem delineados; Nível V – revisões sistemáticas de estudos descritivos e qualitativos; Nível VI – estudos descritivos, qualitativos ou de método misto; e Nível VII – opiniões

de especialistas e relatos de comitês de especialistas.

Os dados foram analisados de forma descritiva e temática, permitindo a organização das evidências científicas em categorias analíticas relacionadas aos mecanismos de ação das células NK, aplicações terapêuticas, avanços recentes, benefícios clínicos e limitações da imunoterapia no câncer de pulmão de não pequenas células. Os resultados foram apresentados em quadros sinópticos e discutidos à luz da literatura científica contemporânea.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os estudos incluídos ($n = 9$) foram identificados nas bases de dados PubMed ($n = 5$; 55,6%), Scopus ($n = 2$; 22,2%), Web of Science ($n = 1$; 11,1%) e ScienceDirect ($n = 1$; 11,1%). As publicações ocorreram predominantemente em periódicos das áreas de oncologia, imunologia e medicina translacional, com destaque para estudos voltados à imunoterapia celular, imunologia tumoral e terapias avançadas para o câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC).

Todos os estudos foram publicados no idioma inglês ($n = 9$; 100%) e desenvolvidos entre os anos de 2020 e 2026, com distribuição equivalente nos anos de 2022, 2023 e 2024 ($n = 2$; 22,2% em cada ano). Em relação à distribuição geográfica, observou-se predomínio de pesquisas conduzidas na China ($n = 6$; 66,7%), seguida pela Dinamarca ($n = 2$; 22,2%) e pelo México ($n = 1$; 11,1%), evidenciando o protagonismo asiático no desenvolvimento de terapias imunológicas baseadas em células Natural Killer (NK).

Quanto aos aspectos metodológicos, identificaram-se ensaios clínicos randomizados ($n = 1$; 11,1%), ensaios clínicos não randomizados ($n = 2$; 22,2%), coortes prospectivas ($n = 2$; 22,2%), estudos translacionais ($n = 2$; 22,2%), estudos observacionais retrospectivos ($n = 1$; 11,1%) e estudos experimentais *in vitro*/*in vivo* ($n = 1$; 11,1%). No que se refere aos níveis de

evidência, observou-se predominância de estudos classificados como nível II ($n = 2$; 22,2%), nível III ($n = 1$; 11,1%), nível IV ($n = 5$; 55,6%) e nível V ($n = 1$; 11,1%).

As amostras analisadas incluíram pacientes com CPNPC avançado submetidos à imunoterapia, amostras tumorais humanas, sangue periférico, modelos experimentais animais e linhagens celulares tumorais. O tamanho amostral variou consideravelmente entre os estudos, refletindo a heterogeneidade metodológica característica das pesquisas translacionais e clínicas em imunoterapia.

A análise dos estudos demonstrou que as células NK desempenham papel fundamental na resposta imunológica antitumoral do CPNPC, atuando tanto como efetoras diretas da citotoxicidade tumoral quanto como moduladoras da resposta imune adaptativa. Os resultados evidenciaram associação entre maior atividade funcional das células NK e melhores desfechos clínicos, incluindo aumento da resposta aos inibidores de checkpoint imunológico, prolongamento da sobrevida livre de progressão e redução do risco de recorrência tumoral.

Observou-se ainda que alterações fenotípicas e funcionais das células NK presentes no microambiente tumoral podem comprometer a eficácia da resposta antitumoral, sendo frequentemente associadas à expressão de moléculas imunossupressoras, como TIGIT e CD155. Estudos translacionais identificaram subpopulações específicas de células NK relacionadas à resposta favorável aos bloqueadores de PD-1/PD-L1, sugerindo potencial aplicação dessas células como biomarcadores prognósticos e preditivos de resposta terapêutica.

No âmbito terapêutico, os ensaios clínicos incluídos demonstraram que a combinação de células NK autólogas ou alogênicas com inibidores de checkpoint imunológico apresentou perfil de segurança satisfatório e resultados promissores quanto ao controle tumoral.

Paralelamente, estudos experimentais e de fase inicial evidenciaram avanços significativos no desenvolvimento de células CAR-NK direcionadas a alvos específicos do CPNPC, como NKG2D, MUC-1 e PD-L1, reforçando o potencial dessas estratégias para superar mecanismos de escape imunológico e ampliar a eficácia da imunoterapia.

O **Quadro 23.2** apresenta a síntese dos estudos incluídos segundo autor principal, ano e país de publicação, objetivo, delineamento metodológico, amostra, nível de evidência e principais resultados.

A presente pesquisa reuniu evidências acerca do papel das células Natural Killer (NK) na imunoterapia do câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC), evidenciando avanços significativos na compreensão de seus mecanismos biológicos e aplicações terapêuticas. De modo geral, os estudos incluídos demonstraram que as células NK atuam como importantes biomarcadores prognósticos e preditivos de resposta à imunoterapia, uma vez que maiores níveis de atividade citotóxica foram associados a melhores desfechos clínicos e maior sobrevida dos pacientes.

Em contrapartida, verificou-se que o microambiente tumoral exerce papel determinante na modulação negativa da função dessas células, especialmente por meio de mecanismos imunossupressores relacionados ao eixo CD155/TIGIT, favorecendo a exaustão imunológica e a evasão tumoral. Adicionalmente, observou-se que estratégias terapêuticas baseadas na combinação de células NK com inibidores de checkpoint imunológico e no desenvolvimento de células CAR-NK direcionadas a alvos específicos apresentaram resultados promissores quanto à segurança e ao potencial antitumoral.

Contudo, desafios relacionados à heterogeneidade funcional das células NK, à persistência

celular após a infusão e à influência do microambiente tumoral ainda representam obstáculos para a consolidação dessas abordagens na prática clínica. A partir desses achados, a discussão foi organizada em três categorias temáticas: células NK como biomarcadores prognósticos e preditivos de resposta à imunoterapia; papel das células NK no microambiente tumoral do CPNPC; e aplicações terapêuticas das células NK, incluindo terapias adotivas e estratégias baseadas em células CAR-NK.

Células NK como biomarcadores prognósticos e preditivos de resposta à imunoterapia

As células Natural Killer (NK) possuem potencial significativo como biomarcadores prognósticos e preditivos de resposta terapêutica em pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC). Nesse contexto, Wen *et al.* (2023) demonstraram que níveis elevados de atividade das células NK estiveram associados a melhores desfechos clínicos em pacientes submetidos à imunoterapia baseada em inibidores de PD-1/PD-L1. Os autores observaram que indivíduos com maior atividade citotóxica das células NK apresentaram menor progressão tumoral e maior sobrevida, sugerindo que a funcionalidade dessas células pode representar um importante marcador de resposta terapêutica.

Corroborando esses achados, Fink *et al.* (2026) identificaram que a atividade das células NK também apresentou valor prognóstico em pacientes submetidos à radioterapia curativa, estando associada a menor risco de recorrência da doença. Tais resultados reforçam a hipótese de que a competência funcional das células NK reflète a capacidade do sistema imunológico em controlar a progressão tumoral, constituindo um parâmetro relevante para estratificação de risco e monitoramento clínico.

Quadro 23.2 Síntese dos estudos incluídos na amostra. Floriano, PI, Brasil, 2026 (n = 9).

Autor/Ano	País	Objetivo	Delineamento	Amostra	NE*	Principais Resultados
Yang <i>et al.</i> , 2020	China	Avaliar a eficácia e segurança da combinação de pembrolizumabe com células NK alogênicas em pacientes com CPNPC avançado	Ensaio clínico randomizado	Pacientes com CPNPC avançado	II	A combinação terapêutica apresentou perfil de segurança favorável e melhora das taxas de resposta clínica.
Jia <i>et al.</i> , 2022	China	Investigar a associação entre sintilimabe e células NK autólogas no tratamento de CPNPC avançado	Ensaio clínico	Pacientes com CPNPC avançado	III	A terapia combinada demonstrou potencial para aumentar a resposta antitumoral e a sobrevida livre de progressão.
Wen <i>et al.</i> , 2023	Dinamarca	Avaliar a atividade das células NK e o ctDNA metilado como biomarcadores prognósticos durante imunoterapia	Coorte prospectiva	Pacientes tratados com anti-PD-1/PD-L1	IV	Elevada atividade das células NK associou-se a melhor prognóstico e resposta terapêutica.
Shang <i>et al.</i> , 2023	China	Caracterizar a heterogeneidade das células NK durante terapia anti-PD-1	Estudo translacional	Amostras tumorais e sanguíneas de pacientes com CPNPC	VI	Identificou subpopulações de NK associadas à resposta clínica à imunoterapia.
Du <i>et al.</i> , 2023	China	Investigar a associação entre subpopulações linfocitárias e resposta à imunoterapia	Estudo retrospectivo	Pacientes com CPNPC	IV	Alterações nas populações de células NK correlacionaram-se com desfechos clínicos favoráveis.
Zhang <i>et al.</i> , 2024	China	Avaliar a eficácia antitumoral de células CAR-NK NKG2D potencializadas por IL-21	Experimental in vitro/in vivo	Modelos celulares e animais de CPNPC	VI	As CAR-NK apresentaram aumento significativo da citotoxicidade contra células tumorais.
Popa-Navarro <i>et al.</i> , 2024	México	Investigar a participação do eixo CD155/TIGIT na interação entre células NK e o microambiente tumoral	Estudo translacional	Amostras tumorais de pacientes com CPNPC	VI	O eixo CD155/TIGIT mostrou-se associado à supressão funcional das células NK.
Lin <i>et al.</i> , 2025	China	Avaliar segurança e eficácia preliminar de CAR-NK92MI direcionadas para MUC-1 e PD-L1	Ensaio clínico fase I	Pacientes com tumores sólidos refratários, incluindo CPNPC	III	A terapia apresentou perfil de segurança aceitável e sinais iniciais de atividade antitumoral.
Fink <i>et al.</i> , 2026	Dinamarca	Avaliar o valor prognóstico da atividade das células NK após radioterapia curativa	Coorte prospectiva	Pacientes com CPNPC submetidos à radioterapia	IV	A atividade das células NK mostrou associação com menor risco de recidiva tumoral.

Legenda: *NE – Nível de evidência.

Além disso, Yan *et al.* (2022) verificaram que alterações quantitativas e funcionais em subpopulações linfocitárias, incluindo células NK circulantes, estiveram relacionadas à resposta aos inibidores de checkpoint imunológico. Esses achados sugerem que a avaliação imunofenotípica das células NK pode contribuir para a identificação precoce de pacientes com maior probabilidade de benefício terapêutico. Em conjunto, as evidências indicam que a incorporação de biomarcadores imunológicos baseados em células NK poderá favorecer abordagens mais personalizadas e precisas no manejo do CPNPC.

A relevância prognóstica das células NK também encontra respaldo em estudos que demonstram sua capacidade de reconhecer e eliminar células tumorais independentemente da apresentação antigênica pelo complexo principal de histocompatibilidade (MHC), característica particularmente importante em tumores que desenvolvem mecanismos de evasão imunológica. Dessa forma, a preservação da atividade funcional dessas células pode representar um importante indicador da competência imunológica antitumoral do hospedeiro.

Embora a expressão de PD-L1 nas células tumorais permaneça como o principal biomarcador utilizado na prática clínica para orientar a indicação de imunoterapias no CPNPC, sua capacidade preditiva ainda apresenta limitações importantes, uma vez que pacientes com elevada expressão de PD-L1 podem não responder adequadamente ao tratamento, enquanto indivíduos com baixa expressão podem apresentar benefícios clínicos significativos (TONG *et al.*, 2022). Nesse cenário, a utilização de biomarcadores complementares relacionados à resposta imune inata, particularmente aqueles associados à funcionalidade das células NK, emerge como uma estratégia promissora para aprimorar a seleção dos pacientes candidatos à imunoterapia.

Estudos recentes têm demonstrado que não apenas a quantidade, mas principalmente o

estado funcional das células NK exerce influência sobre os desfechos clínicos dos pacientes oncológicos. Segundo Chu *et al.* (2022), parâmetros como capacidade citotóxica, produção de citocinas, expressão de receptores ativadores e perfil de exaustão celular podem fornecer informações prognósticas mais robustas do que a simples quantificação dessas células na circulação periférica. Assim, a caracterização funcional das células NK pode representar uma ferramenta relevante para o monitoramento da resposta terapêutica e para a identificação precoce de resistência aos tratamentos imunológicos.

Outro aspecto relevante refere-se ao potencial das células NK como biomarcadores dinâmicos. Diferentemente dos biomarcadores tumorais convencionais, cuja avaliação geralmente é realizada em amostras obtidas em único momento, a atividade das células NK pode ser monitorada longitudinalmente ao longo do tratamento, permitindo a avaliação contínua da resposta imunológica do paciente. Wen *et al.* (2023) demonstraram que alterações na atividade citotóxica das células NK ao longo da imunoterapia estiveram diretamente associadas à evolução clínica dos pacientes, sugerindo que a monitorização seriada dessas células pode auxiliar na tomada de decisão terapêutica.

Adicionalmente, evidências recentes apontam que determinadas assinaturas moleculares e imunofenotípicas das células NK podem estar associadas a diferentes padrões de resposta aos inibidores de checkpoint imunológico. Shang *et al.* (2023), ao analisarem subpopulações de células NK por sequenciamento de célula única, identificaram perfis celulares específicos relacionados à maior sensibilidade ao bloqueio de PD-1. Esses achados reforçam a existência de heterogeneidade funcional entre as células NK e sugerem que a identificação dessas assinaturas poderá contribuir para a implementação de estratégias terapêuticas mais individualizadas.

No contexto da oncologia de precisão, a integração de biomarcadores derivados das células NK com outros parâmetros clínicos, moleculares e imunológicos, tais como carga mutacional tumoral, expressão de PD-L1 e DNA tumoral circulante (ctDNA), pode ampliar significativamente a capacidade preditiva dos modelos atualmente utilizados. De acordo com Pan *et al.* (2024), abordagens multiparamétricas baseadas na combinação de biomarcadores têm potencial para aprimorar a estratificação prognóstica, otimizar a seleção terapêutica e reduzir a exposição desnecessária a tratamentos de alto custo e potencial toxicidade.

Entretanto, apesar do potencial clínico demonstrado, ainda persistem desafios importantes para a incorporação rotineira desses biomarcadores na prática assistencial. Entre as principais limitações destacam-se a ausência de padronização dos métodos de quantificação e avaliação funcional das células NK, a heterogeneidade dos ensaios laboratoriais empregados e a escassez de estudos multicêntricos com amostras representativas (VIVIER *et al.*, 2024).

Papel das células NK no microambiente tumoral do CPNPC

Os estudos analisados evidenciaram que o microambiente tumoral exerce influência direta sobre a função das células NK, favorecendo frequentemente a instalação de um estado de exaustão imunológica e comprometendo a resposta antitumoral. Shang *et al.* (2023), por meio de análises de sequenciamento de célula única, identificaram elevada heterogeneidade fenotípica das células NK presentes em pacientes com CPNPC submetidos à imunoterapia anti-PD-1. Os autores observaram que determinadas subpopulações de NK apresentavam perfil funcional mais ativo e estavam associadas à melhor resposta clínica, enquanto outras demonstravam características de exaustão imunológica.

Resultados semelhantes foram observados por Popa-Navarro *et al.* (2024), que investigaram a participação do eixo CD155/TIGIT na interação entre células NK e células tumorais. Os autores verificaram que a superexpressão de CD155 no microambiente tumoral favoreceu sinais inibitórios mediados por TIGIT, reduzindo a citotoxicidade das células NK e contribuindo para mecanismos de escape imunológico. Esses achados reforçam a importância dos checkpoints imunológicos não apenas para linfócitos T, mas também para a regulação funcional das células NK.

A interação entre células tumorais, células imunológicas e fatores solúveis presentes no microambiente tumoral tem sido reconhecida como um dos principais determinantes da eficácia imunoterapêutica. No CPNPC, diversos mediadores imunossupressores, incluindo fator de crescimento transformador beta (TGF- β), interleucina-10 (IL-10) e moléculas de checkpoint imunológico, podem comprometer a maturação, proliferação e atividade citotóxica das células NK. Consequentemente, o entendimento desses mecanismos torna-se fundamental para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas capazes de restaurar a funcionalidade dessas células.

Estudos recentes demonstram que o microambiente tumoral do CPNPC é constituído por uma complexa rede de interações celulares e moleculares capaz de modular profundamente a resposta imune antitumoral. Nesse cenário, além das células neoplásicas, participam ativamente células T reguladoras, macrófagos associados ao tumor, células supressoras derivadas da linhagem mieloide, fibroblastos associados ao câncer e células endoteliais, os quais atuam de forma coordenada para estabelecer um ambiente predominantemente imunossupressor (TONG *et al.*, 2022; CHU *et al.*, 2022). Essa rede celular promove a secreção de citocinas e fatores solúveis capazes de inibir diretamente a atividade

das células NK, reduzindo seu potencial citotóxico e favorecendo a progressão tumoral.

Entre os principais mediadores envolvidos nesse processo, o TGF- β tem sido amplamente reconhecido como um dos mais potentes supressores da atividade das células NK. Segundo Tong *et al.* (2022), elevados níveis dessa citocina no microambiente tumoral estão associados à redução da expressão de receptores ativadores, diminuição da produção de interferon-gama (IFN- γ) e comprometimento da capacidade citotóxica dessas células. Além disso, o TGF- β pode induzir alterações fenotípicas que convertem células NK citotóxicas em subpopulações menos efectoras, contribuindo para o estabelecimento de um estado de tolerância imunológica.

Outro mecanismo relevante refere-se às alterações metabólicas características do microambiente tumoral. O rápido crescimento tumoral promove condições de hipóxia, acidose e intensa competição por nutrientes, especialmente glicose e aminoácidos essenciais. Essas alterações metabólicas afetam diretamente a bioenergética das células NK, comprometendo processos fundamentais, como proliferação, ativação e secreção de citocinas (CHU *et al.*, 2022). A hipóxia, em particular, está associada à redução da expressão de receptores ativadores e à diminuição da capacidade de lise das células tumorais, constituindo um importante mecanismo de evasão imunológica.

Além das alterações metabólicas, a expressão diferencial de receptores ativadores e inibitórios desempenha papel central na regulação funcional das células NK. Em condições fisiológicas, a atividade citotóxica dessas células depende do equilíbrio entre sinais ativadores e inibitórios. Entretanto, no contexto tumoral, observa-se frequentemente redução da expressão de receptores ativadores, como NKG2D, NKp30, NKp44, NKp46 e DNAM-1, concomitantemente ao aumento da expressão de receptores inibitórios, incluindo TIGIT, NKG2A, TIM-

3 e PD-1 (TONG *et al.*, 2022; VIVIER *et al.*, 2024). Essa alteração no perfil de expressão favorece o desenvolvimento de um fenótipo funcionalmente exaurido, reduzindo a capacidade das células NK de reconhecer e eliminar células malignas.

De acordo com Vivier *et al.* (2024), a exaustão funcional das células NK representa um dos principais obstáculos para a eficácia das imunoterapias atuais. Células NK exauridas apresentam redução da citotoxicidade, menor produção de citocinas pró-inflamatórias e comprometimento da capacidade proliferativa. Esses achados reforçam a necessidade do desenvolvimento de estratégias capazes de restaurar a funcionalidade dessas células, especialmente em pacientes que apresentam resistência primária ou adquirida aos inibidores de checkpoint imunológico.

Nesse contexto, terapias combinadas têm emergido como uma abordagem particularmente promissora. Lamers-Kok *et al.* (2022) destacam que a associação entre bloqueadores de receptores inibitórios, citocinas imunoestimuladoras e terapias celulares baseadas em células NK pode potencializar significativamente a resposta antitumoral. O bloqueio simultâneo de múltiplos checkpoints imunológicos, incluindo TIGIT, NKG2A e PD-1, associado à modulação do microambiente tumoral, apresenta potencial para restaurar a atividade citotóxica das células NK e superar mecanismos de resistência tumoral.

Assim, Pan *et al.* (2024) ressaltam que abordagens inovadoras envolvendo nanotecnologia e engenharia genética têm sido exploradas com o objetivo de aumentar a infiltração tumoral, prolongar a persistência celular e proteger as células NK dos efeitos imunossupressores do microambiente tumoral. Essas estratégias incluem sistemas de liberação controlada de citocinas, nanopartículas direcionadas e modificações genéticas capazes de conferir maior resistência das células NK aos sinais inibitórios presentes no tumor.

Aplicações terapêuticas das células NK: terapias adotivas e estratégias CAR-NK

O avanço das estratégias terapêuticas envolvendo células NK representa um dos principais campos de inovação na imunoterapia do CPNPC. Os ensaios clínicos analisados demonstraram resultados promissores quanto à utilização de terapias celulares adotivas baseadas em células NK, especialmente quando combinadas aos inibidores de checkpoint imunológico.

Lin *et al.* (2020) demonstraram que a associação entre pembrolizumabe e células NK alogênicas apresentou perfil de segurança favorável e promoveu melhora das taxas de resposta clínica em pacientes com CPNPC avançado. De forma semelhante, Jia *et al.* (2022) verificaram que a combinação de sintilimabe com células NK autólogas resultou em benefícios clínicos relevantes, incluindo melhora do controle tumoral e prolongamento da sobrevida livre de progressão.

Esses resultados sugerem que as células NK podem atuar de forma sinérgica com os bloqueadores de PD-1/PD-L1, potencializando a resposta imunológica antitumoral. Tal efeito pode estar relacionado à capacidade das células NK de promover citotoxicidade direta contra células tumorais, além de modular a atividade de outras populações imunológicas envolvidas na resposta antitumoral. Segundo Vivier *et al.* (2024), a interação funcional entre células NK e linfócitos T constitui um dos principais mecanismos responsáveis pela amplificação da resposta imune induzida pelos inibidores de checkpoint imunológico, favorecendo maior infiltração tumoral e controle do crescimento neoplásico.

As terapias celulares adotivas com células NK apresentam vantagens importantes quando comparadas às terapias baseadas em linfócitos T, particularmente em relação à segurança clínica. Diferentemente das terapias com células CAR-T, as células NK estão associadas a menor risco de síndrome de liberação de citocinas

grave, neurotoxicidade e doença do enxerto contra hospedeiro, possibilitando a utilização de produtos celulares alogênicos "prontos para uso" (*off-the-shelf*) (LAMERS-KOK *et al.*, 2022). Essa característica amplia significativamente a viabilidade clínica e logística dessas terapias, favorecendo sua aplicação em larga escala.

Além disso, diferentes fontes celulares têm sido exploradas para obtenção de células NK terapêuticas, incluindo sangue periférico, sangue de cordão umbilical, células-tronco pluripotentes induzidas e linhagens celulares imortalizadas, como a NK-92. Cada uma dessas fontes apresenta vantagens e limitações relacionadas à capacidade proliferativa, persistência *in vivo*, potencial citotóxico e custo de produção (CHU *et al.*, 2022). O aperfeiçoamento dos métodos de expansão, ativação e criopreservação dessas células tem contribuído para o avanço dos protocolos clínicos atualmente em desenvolvimento.

Nos últimos anos, o desenvolvimento de células CAR-NK tem ampliado significativamente as perspectivas terapêuticas para o tratamento do CPNPC. Zhang *et al.* (2024) demonstraram que células CAR-NK direcionadas ao receptor NKG2D e potencializadas por interleucina-21 (IL-21) apresentaram aumento expressivo da atividade citotóxica contra células tumorais em modelos experimentais. Os autores observaram maior proliferação celular, aumento da produção de citocinas e intensificação da atividade antitumoral quando comparadas às células NK convencionais.

Complementarmente, Lin *et al.* (2025) avaliaram uma estratégia inovadora baseada em células CAR-NK92MI direcionadas simultaneamente para mucina-1 (MUC-1) e ligante do receptor de morte programada 1 (PD-L1) em pacientes com tumores sólidos refratários, incluindo CPNPC. Os resultados preliminares evidenciaram perfil de segurança satisfatório e sinais

promissores de atividade antitumoral, reforçando o potencial clínico dessa modalidade terapêutica.

As células CAR-NK têm despertado considerável interesse científico por aliarem a capacidade citotóxica natural das células NK à especificidade conferida pelos receptores quiméricos de antígenos. De acordo com Pan *et al.* (2024), essas células apresentam potencial para reconhecer simultaneamente múltiplos alvos tumorais, reduzindo a probabilidade de escape imunológico decorrente da perda antigênica. Além disso, novas gerações de CAR-NK têm incorporado modificações genéticas destinadas a aumentar a persistência celular, promover resistência aos efeitos imunossupressores do microambiente tumoral e intensificar a secreção de citocinas pró-inflamatórias.

Apesar dos avanços observados, importantes desafios ainda limitam a ampla implementação clínica dessas terapias. Entre eles destacam-se a persistência limitada das células NK após a infusão, a baixa infiltração em tumores sólidos, a imunossupressão induzida pelo microambiente tumoral e a necessidade de otimização dos protocolos de expansão e manufatura celular (TONG *et al.*, 2022; LAMERS-KOK *et al.*, 2022). Adicionalmente, a heterogeneidade biológica do CPNPC e a ausência de biomarcadores robustos capazes de prever a resposta às terapias baseadas em NK permanecem como obstáculos relevantes para a medicina personalizada.

Nesse contexto, estratégias inovadoras envolvendo edição gênica por CRISPR/Cas9, engenharia metabólica, expressão constitutiva de citocinas, combinação com nanopartículas e associação com outras modalidades terapêuticas têm sido investigadas com o objetivo de potencializar a eficácia antitumoral das células NK (PAN *et al.*, 2024). Essas abordagens poderão contribuir para superar mecanismos de resistência tumoral e ampliar a aplicabilidade clínica dessas terapias no futuro.

Embora os resultados sejam encorajadores, a maioria dos estudos disponíveis ainda corresponde a investigações pré-clínicas ou ensaios clínicos iniciais, evidenciando a necessidade de estudos multicêntricos randomizados, com maior número de participantes e seguimento prolongado. Tais investigações serão fundamentais para definir protocolos terapêuticos padronizados, estabelecer critérios de seleção de pacientes e consolidar a segurança e efetividade dessas estratégias no contexto do CPNPC.

De forma geral, as evidências reunidas demonstram que as células NK desempenham papel central tanto na biologia tumoral quanto na resposta terapêutica do CPNPC. Seu potencial como biomarcador prognóstico, sua participação na dinâmica do microambiente tumoral e os avanços nas terapias celulares baseadas em NK reforçam a relevância dessas células no cenário atual da imunoterapia oncológica e apontam perspectivas promissoras para futuras investigações clínicas e translacionais.

Esta revisão apresenta algumas limitações que devem ser consideradas. A principal refere-se ao número reduzido de estudos disponíveis sobre o papel das células NK na imunoterapia do CPNPC, refletindo o caráter ainda emergente da temática. Além disso, observou-se heterogeneidade metodológica entre os estudos incluídos, com diferentes delineamentos, amostras e estratégias terapêuticas, o que dificulta comparações diretas entre os resultados. Destaca-se também a predominância de pesquisas desenvolvidas em países asiáticos, especialmente na China, o que pode limitar a generalização dos achados para outras populações. Por fim, a inclusão de estudos pré-clínicos e ensaios clínicos iniciais evidencia a necessidade de investigações multicêntricas e de longo prazo para consolidar as evidências sobre a aplicação clínica das células NK no tratamento do CPNPC.

CONCLUSÃO

Evidenciou-se a crescente relevância dessas células no contexto da oncologia de precisão. Os estudos analisados demonstraram avanços significativos na compreensão dos mecanismos imunológicos mediados por células NK e no desenvolvimento de abordagens terapêuticas inovadoras direcionadas ao fortalecimento da resposta antitumoral.

Os achados indicam que a incorporação das células NK às estratégias imunoterapêuticas representa uma alternativa promissora para ampliar a eficácia do tratamento do CPNPC, especialmente diante dos desafios relacionados à resistência terapêutica e à heterogeneidade tumoral. Além disso, o crescente interesse em terapias celulares e na engenharia genética aplicada

às células NK tem impulsionado novas perspectivas para o manejo da doença.

Entretanto, a consolidação dessas estratégias na prática clínica ainda depende da ampliação das evidências científicas disponíveis. Nesse sentido, recomenda-se a realização de estudos clínicos multicêntricos, com amostras mais representativas e acompanhamento em longo prazo, a fim de aprimorar o conhecimento sobre a efetividade, segurança e aplicabilidade das terapias baseadas em células NK em diferentes cenários do CPNPC.

Dessa forma, este estudo contribui para a atualização do conhecimento científico sobre o tema e reforça a necessidade de investimentos contínuos em pesquisas translacionais e clínicas que possibilitem a incorporação segura e eficaz dessas estratégias no cuidado oncológico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- CHU, J. *et al.* Natural killer cells: a promising immunotherapy for cancer. *Journal of Translational Medicine*, v. 20, n. 1, p. 240, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12967-022-03437-0>
- FINK, Thomas Leth *et al.* The prognostic value of methylated ctDNA, soluble PD-L1, and NK-cell activity on the risk of relapse after curative radiotherapy of non-small cell lung cancer. *Clinical and Translational Oncology*, 2026. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12094-026-04317-5>
- JIA, Li *et al.* Sintilimab plus autologous NK cells as second-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer previous treated with platinum-containing chemotherapy. *Frontiers in Immunology*, v. 13, p. 1074906, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1074906>
- LAMERS-KOK, N. *et al.* Natural killer cells in clinical development as non-engineered, engineered, and combination therapies. *Journal of Hematology & Oncology*, v. 15, n. 1, p. 164, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13045-022-01382-5>
- LIN, Jing *et al.* A phase I trial of combination CAR-NK92MI immunotherapy by dual targeting MUC-1 and PD-L1 for patients with relapsed or refractory solid tumors: focus on non-small cell lung cancer. *BMC Pulmonary Medicine*, v. 25, p. 482, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12890-025-03944-y>
- LIN, Mao *et al.* Pembrolizumab plus allogeneic NK cells in advanced non-small cell lung cancer patients. *Journal of Clinical Investigation*, v. 130, n. 5, p. 2560–2569, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI132712>
- MELNYK, B. M.; FINEOUT-OVERHOLT, E. Evidence-based practice in nursing & healthcare: a guide to best practice. 4. ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2019.
- MENDES, K. D. S.; SILVEIRA, R. C. C. P.; GALVÃO, C. M. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto & Contexto – Enfermagem*, v. 17, n. 4, p. 758–764, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0104-07072008000400018>
- PAN, W. *et al.* Natural killer cells at the forefront of cancer immunotherapy with immune potency, genetic engineering, and nanotechnology. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, v. 193, p. 104231, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2023.104231>
- POPA-NAVARRO, Xitlally *et al.* Prognostic impact of nectin-like molecule-5 (CD155) expression in non-small cell lung cancer. *Journal of Translational Medicine*, v. 22, n. 1, p. 841, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12967-024-05471-6>
- SHANG, Jin *et al.* Single-cell profiling reveals the heterogeneity of NK cells during anti-PD-1 therapy in non-small-cell lung cancer. *International Immunopharmacology*, v. 124, pt. A, p. 110743, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2023.110743>
- TONG, Le *et al.* NK cells and solid tumors: therapeutic potential and persisting obstacles. *Molecular Cancer*, v. 21, n. 1, p. 206, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12943-022-01672-z>
- VIVIER, Eric *et al.* Natural killer cell therapies. *Nature*, v. 626, n. 8000, p. 727–736, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06945-1>
- WEN, Sara Witting Christensen *et al.* NK cell activity and methylated HOXA9 ctDNA as prognostic biomarkers in patients with non-small cell lung cancer treated with PD-1/PD-L1 inhibitors. *British Journal of Cancer*, v. 129, p. 135–142, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41416-023-02285-z>
- YAN, Y. *et al.* Association of lymphocyte subsets with efficacy and prognosis of immune checkpoint inhibitor therapy in advanced non-small cell lung carcinoma: a retrospective study. *BMC Pulmonary Medicine*, v. 22, n. 1, p. 166, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12890-022-01951-x>
- ZHANG, Y. *et al.* Co-expression of IL-21-enhanced NKG2D CAR-NK cell therapy for lung cancer. *BMC Cancer*, v. 24, n. 1, p. 119, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12885-023-11806-1>
- ZHONG, Yan; LIU, Jingfeng. Emerging roles of CAR-NK cell therapies in tumor immunotherapy: current status and future directions. *Cell Death Discovery*, v. 10, p. 318, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41420-024-02077-1>