



Avaliação do painel de biomarcadores moleculares de bom prognóstico identificados em pacientes leucêmicos: uma revisão de literatura

José Gabriel Santos de Almeida¹, Ana Beatriz Monteiro de Medeiros², Laíza Andrade Soares Diniz³, Fernanda Eduarda das Neves Martins⁴, João Vitor dos Santos Benjamin⁵, Mateus Almeida Castro⁶, Marcos Flávio Spínola Ambrósio⁷, Robson Salaroli⁸, Giovanna Ferreira Lopes⁹, Maria Eduarda da Motta Fernandes Pagnoncelli¹⁰, Benedito Leandro Francês de Castro¹¹, Aucelia Cristina Soares de Belchior¹², Lúcia Patrícia Bezerra Gomes da Silva¹³

ARTIGO ORIGINAL

RESUMO

A leucemia é caracterizada pelo acúmulo de células cancerígenas na medula óssea que substituem a celularidade sanguínea normal. Sua classificação depende da linhagem de células atingidas, sendo de origem mielóide ou linfóide, apresentam-se como leucemias agudas ou crônicas. Objetiva-se apresentar um painel de marcadores moleculares identificados nas leucemias linfóides e mielóides, através de uma revisão integrativa. Foram encontrados na base de dados Pubmed 512 artigos publicados em inglês entre os anos de 2015 e 2020. Após a submissão desses artigos aos critérios de inclusão e exclusão, foram eliminados 492 pesquisas, restando apenas 20. Os estudos demonstraram que os biomarcadores conseguem trazer uma melhor evolução do quadro do paciente, utilizando principalmente vias de sinalização para a inibição de alguns marcadores moleculares. Dessa forma, a utilização de biomarcadores no diagnóstico e prognóstico das leucemias, é de suma importância para o melhoramento do quadro clínico do paciente, diminuição da evolução da doença e menor recidivas de neoplasias hematológicas.

Palavras-chave: Leucemia, Biomarcadores, Prognóstico, Molecular.

Evaluation of the panel of molecular biomarkers of good prognosis identified in leukemic patients: a literature review

ABSTRACT

Leukemia is characterized by the accumulation of cancer cells in the bone marrow that replace normal blood cells. Its classification depends on the lineage of cells affected, whether they are of myeloid or lymphoid origin, and whether they are acute or chronic leukemias. The aim is to present a panel of molecular markers identified in lymphoid and myeloid leukemias, through an integrative review. The Pubmed database found 512 articles published in English between 2015 and 2020. After submitting these articles to the inclusion and exclusion criteria, 492 studies were eliminated, leaving only 20. The studies showed that biomarkers can improve patient outcomes, mainly by using signaling pathways to inhibit certain molecular markers. Thus, the use of biomarkers in the diagnosis and prognosis of leukemia is of paramount importance for improving the patient's clinical condition, reducing the progression of the disease, and reducing the recurrence of hematological neoplasms.

Keywords: Leukemia, Biomarks, Prognostic, Molecular.

Instituição afiliada – ¹ Biomédico, formado pelo Centro Universitário de Patos – UNIFIP. E-mail: josealmeida1@biomed.fiponline.edu.br. ² Biomédica, formada pela UNIFIP. E-mail: mmbiaana@gmail.com. ³ Graduanda em Biomedicina pela UNIFIP. E-mail: laizaecit@gmail.com. ⁴ Mestranda em Virologia, Instituto Evandro Chagas. E-mail: fernandamartinsbm4@gmail.com. ⁵ Graduado em Biomedicina pela faculdade Cosmopolita. E-mail: joaobenjamin.academico@gmail.com. ⁶ Mestrando em Biologia Parasitária na Amazônia pela Universidade do Estado do Pará (UEPA). E-mail: mateus.ac.academico@gmail.com. ⁷ Graduando em Medicina pelo Centro Universitário de Caratinga – UNEC. E-mail: marcosflaviomfa@gmail.com. ⁸ Graduando em Medicina pelo Centro Universitário de Caratinga – UNEC. E-mail: robsonsalaroli@hotmail.com. ⁹ Graduanda em Medicina pela Universidade Santo Amaro. E-mail: ngiovanna@estudante.unisa.br. ¹⁰ Graduanda em Medicina pela Universidade Santo Amaro. E-mail: meduardamotta@hotmail.com. ¹¹ Graduando em Medicina pela Faculdade de Ciências Médicas do Pará FACIMPA. E-mail: frances.audio@hotmail.com. ¹² Doutora, professora das Faculdades Integradas do Ceará – UNIFIC. E-mail: auceliacristinabelchior@gmail.com. ¹³ Doutora, professora da Universidade de Pernambuco – UPE. E-mail: lpbezerra33@gmail.com

Dados da publicação: Artigo recebido em 12 de Janeiro e publicado em 02 de Março de 2024.

DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n3p104-120>

Autor correspondente: Laíza Andrade Soares Diniz laizaecit@gmail.com

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



INTRODUÇÃO

O câncer é o principal problema de saúde pública, estando entre as quatro principais causas de morte prematura (antes dos 70 anos de idade) na maioria dos países. A incidência e a mortalidade por câncer vêm aumentando em todo globo, não somente pelo envelhecimento e crescimento populacional, mas também pela mudança na distribuição e na prevalência dos fatores de risco relacionados, especialmente associados ao desenvolvimento socioeconômico. Verifica-se uma transição dos principais tipos de câncer observados nos países em desenvolvimento, haja visto um declínio dos tipos de câncer associados a infecções e um aumento daqueles associados à melhoria das condições socioeconômicas com a incorporação de hábitos e atitudes associados à urbanização (sedentarismo, alimentação inadequada, entre outros) (INCA,2020).

As células cancerígenas são caracterizadas por alta proliferação, adaptando seu metabolismo celular para fornecer suporte constante. Essas células também evitam pontos de controle fisiológico, ou seja, em condições fisiopatológicas inibem as vias metabólicas normais (Sancho et al., 2016). As neoplasias hematológicas são as mais comuns entre os tipos de cânceres na sociedade. Na maioria dos casos, envolvem a transformação maligna de células progenitoras linfóides e menos comumente de células progenitoras mielóides (Cunha et al., 2018).

A leucemia é uma doença caracterizada pelo acúmulo de células malignas na medula óssea que substituem as células sanguíneas normais. O tipo da leucemia depende de qual linhagem celular é atingida e do tempo de crescimento celular, classificando a doença em aguda ou crônica. A leucemia ocorre mais frequentemente em adultos com mais de 55 anos, mas também é o câncer mais comum em crianças menores de 15 anos. Relativo à mortalidade, em 2017 ocorreram no Brasil 4.795 óbitos por leucemia com uma taxa bruta de mortalidade de 4,75/100 mil homens e 4.401 óbitos com uma taxa bruta de 4,25/100 mil em mulheres (INCA, 2020).

As leucemias podem ser do tipo linfóide (aguda e crônica) ou mielóide (aguda e crônica). A leucemia Linfóide aguda (LLA) é caracterizada pela presença de células imaturas e malignas da linhagem linfóide, os pacientes com esta neoplasia apresentam

conjuntamente contagem extremamente elevada de glóbulos brancos e insuficiência hematopoiética (Gianni et al., 2019). A leucemia mielóide aguda (LMA) é um câncer maligno hematológico caracterizado pela expansão clonal de células mielóides maduras e malignas no sangue periférico (Chen et al., 2019).

A leucemia mielóide crônica (LMC) é categorizada por uma alteração cromossômica denominada de cromossomo Filadélfia (PH). Ocorre devido à uma translocação do T (9,22) (q34,q11), esse rearranjo resulta na produção de um gene BCR-ABL híbrido (Mirza et al., 2019). A leucemia linfóide crônica (LLC) é um dos tipos mais comuns, principalmente em adultos, sendo caracterizada pela presença de células maduras e malignas da linhagem linfocítica no sangue periférico (Katsaraki et al., 2019).

Os biomarcadores são moléculas, genes ou outras características decorrentes de processos fisiológicos ou patológicos específicos que podem ser identificados. Na clínica, definir um biomarcador é útil, visto que pode auxiliar na tomada de decisões. O biomarcador ideal possui cinética rápida, alta sensibilidade e especificidade, podendo ser identificado por tecnologia totalmente automatizada (Van Engelen et al., 2018).

Embora já existam diversos marcadores (HOXA, tRNA, microRNA, entre outros) adotados na clínica, muitas lacunas ainda existem com relação ao diagnóstico, terapêutica e prognóstico dos diversos tipos de leucemias. Sendo assim, o objetivo desse estudo foi avaliar potenciais biomoléculas que são alvos de estudos genéticos e epigenéticos, visando fornecer maior compreensão a cerca de seu mecanismo de ação e correlação com as leucemias.

METODOLOGIA

O estudo trata-se de revisão integrativa da literatura, que compreende seis etapas bem delimitadas: a delimitação do tema; definição de critérios para inclusão e exclusão de estudos; a categorização de estudos; avaliação dos estudos selecionados para análise; interpretação dos resultados e apresentação da revisão. Com base nessas etapas, foi definido a temática alvo: Avaliação de painel de biomarcadores moleculares nas leucemias linfóides e mielóides: Uma revisão de literatura.

Foram selecionados os estudos na base de dados PUBMED, utilizando os descritores: “Leukemia”, “Biomarks”, “Prognostic” e “Molecular”. Com a aplicação dos critérios de inclusão, foram selecionados os artigos disponíveis com texto completo em

inglês, compreendidos no intervalo de 2015 e 2020, relacionados diretamente com a pesquisa. A coleta de dados foi feita através da leitura dos estudos, selecionando os dados de interesse que foram posteriormente analisados e discutidos.

RESULTADOS

Foram encontrados na base de dados do Pubmed 512 artigos na língua inglesa, entre os anos de 2015 e 2020. Após a análise e utilização dos critérios de inclusão e exclusão, foram eliminados 492 artigos, restando apenas 20 artigos. A (Tabela 1) apresenta os dados observados nos principais estudos selecionados, sendo achados compatíveis aos objetivos do estudo.

Tabela 1: Sistematização dos artigos analisados considerando as variáveis: autores, ano, marcadores, título, objetivo e principais resultados.

Autores/ano de publicação	Título	Marcador	Objetivo	Resultados
Zhang <i>et al.</i> 2019	Low expression of TET2 gene in pediatric acute lymphoblastic leukemia is associated with poor clinical	TET2	Analisar em crianças chinesas recém diagnosticadas com LLA os níveis de TET2, verificando o prognóstico desses pacientes	Um total de 136 pacientes com LLA na infância demonstraram menor expressão de TET2 do que o grupo controle. Os níveis de expressão de mRNA de TET2 foram correlacionados com o estado da doença. Além disso, os pacientes com baixa expressão de TET2 tinham menor quantidade de plaquetas e menores taxas de remissão. A análise de sobrevivência mostrou que a baixa expressão de TET2 em crianças com LLA foi associado com menor sobrevida global em 5 anos
Feng <i>et al.</i> 2019	TET2 function in hematopoietic malignancies, immune regulation and DNA repair	TET2	Apresentar uma mini revisão com foco na compreensão atual de TET2 na hematopoiese, neoplasias hematológicas e regulação imunológica	TET2 desempenha papéis importantes na regulação epigenética, células-tronco, diferenciação e desenvolvimento de doenças malignas hematopoiéticas. A perda de TET2 leva a hipermetilação do DNA e subsequente expressão gênica desregulada na haste hematopoiética celular e rem sido

				considerada como uma etapa inicial do tratamento mieloide, transformação maligna, incluindo MDS e AML. Enquanto a atividade de TET2 é bem estudada, pouco se sabe sobre outras funções biológicas como proteína-esqueleto para recrutar parceiros no reparo de danos do DNA
Bill <i>et al.</i> 2018	Revisiting CLEC12A as leukaemic stem cell marker in AML: highlighting the necessity of precision diagnostics in patients eligible for targeted therapy	CLEC12A	Revisar CLEC12A como marcador de células-tronco leucêmicas em AML: destacando a necessidade de diagnósticos de precisão em pacientes elegíveis para terapia direcionada	Para os pacientes com LMA, CLEC12A foi expresso em 59-89% das leucemias blásticas com o maior nível de expressão nos dois casos de AML CD34. Enquanto os subconjuntos de células CD34 + CD38 eram desprovidos de Expressão de CLEC12A nos casos de CD34
Morsink <i>et al.</i> 2018	Prognostic and therapeutic role of CLEC12A in acute myeloid leukemia	CLEC12A	Revisar o perfil de expressão de CLEC12A e avaliar seu potencial como um marcador de prognóstico, incluindo um possível papel para o monitoramento de doença residual (MRD)	CLEC12A pode ser detectado na superfície de blastos leucêmicos CD34+ na maioria dos pacientes com LMA diagnóstica, mas também em uma proporção de blastos leucêmicos CD34-, que são geralmente maus caracterizados por MFC. Seu perfil de expressão em blastos leucêmicos e LSCs prova ser bastante estável ao longo do diagnóstico, tratamento e recidiva, tornando-se um marcador robusto e confiável para avaliações de acompanhamento
Daver <i>et al.</i> 2019	Targeting FLT3 mutations in AML: review of current knowledge and evidence	FLT3	Revisar as mutações FLT3 na AML	Apesar do progresso significativo no desenvolvimento de novos Inibidores FLT3 com maior potência e especificidade, o surgimento de resistência representa um desafio significativo. Ambos os mecanismos inerentes e adquiridos contribuem para resistência a droga. WT FLT3 é sensível ao

				<p>ligante FLT3 e é relativamente resistente a inibidores FLT3; portanto, a presença de WT FLT3 na maioria dos pacientes com mutações no FLT3-ITD podem contribuir para a resistência aos inibidores de FLT3. Altos níveis de ligante FLT3 encontrados no microambiente BM durante a indução, bem como a consolidação terapia pode levar à atividade persistente do FLT3 / MAPK e fornecer sinais de sobrevivência para explosões leucêmicas. Ativação persistente de vias jusante de FLT3, como MAPK e STAT5, também foi mostrado para contribuir para a resistência inerente aos inibidores de FLT3</p>
Patnaik, 2017	The importance of FLT3 mutational analysis in acute myeloid leukemia	FLT3	Análise mutacional FLT3 na leucemia mieloide aguda	<p>FLT3 pode considerada como um marcador de prognóstico, a ser visto como um marcador de diagnóstico que pode guiar a escolha da terapia. As diretrizes de teste FLT3 estão começando a mudar, incluindo requisitos para tempos de resposta mais rápidos (48-72 h), teste para mutações ITD e TKD, e testes independentemente do cariótipo</p>
Chen <i>et al.</i> (2020)	Nucleophosmin 1 (NPM1) abnormality in hematologic malignancies, and therapeutic targeting of mutant NPM1 in acute myeloid leukemia	NPM1	Resumir o presente conhecimento sobre a origem, patogênese e intervenções terapêuticas do NPM1 em malignidades hematológicas.	<p>Células AML mutadas em NPM1 podem ser vulneráveis a Dactinomicina, e desencadeia um estresse nucleolar. Observaram que pacientes com AML mutado em NPM1 sem mutações na FLT3 interna de duplicação em tandem alcançaram CR morfológica e imunohistoquímica após dois ciclos de terapia com</p>

				dactinomicina
Gianni <i>et al.</i> 2019	The Genetics and Mechanisms of T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia	NOCTH1	A genética e os mecanismos das células T agudas Leucemia Linfoblástica	Anticorpos contra a região reguladora negativa de NOTCH1 (NRR1) demonstrou bloquear especificamente a sinalização de NOTCH1 e inibir o crescimento em linhas de células T- ALL e modelos de xenoenxerto com apenas pequenas alterações no intestino, sugerindo que a inibição seletiva baseada em anticorpos de NOTCH1 pode ser eficaz e desprovido de toxicidade intestinal. Mutações NOTCH1 predizem uma menor sobrevida global (sobrevida global mediana de 54,8 vs 74,6 meses), sobrevida livre de progressão (2,0 vs 26,4 meses). Mutações NOTCH1 também foram identificados como um marcador preditivo para pacientes que são menos propensos a responder à adição de rituximabe aos regimes terapêuticos à base de fludarabina
Ruvolo <i>et al.</i> 2019	LGALS3 is connected to CD74 in a previously unknown protein network that is associated with poor survival in patients with AML	LGALS3	Analisar a expressão da proteína de LGALS3 e CD74, bem como 229 outras proteínas em células de blast de AML derivadas de 231 pacientes usando uma ferramenta proteômica	Medido sozinho, a expressão da proteína LGALS3 foi importante para os pacientes que alcançaram remissão, A forte associação entre o nível de LGALS3 tem maior taxas recidivantes, e duração de remissão mais curta; combinadas com a falta de associação entre o nível de LGALS3 e a taxa de obtenção de remissão inicial ou a resposta à terapia de reindução, sugere um efeito biologicamente único para esta proteína
Rashed <i>et al.</i> 2019	MicroRNA as a prognostic	microRNA	MicroRNA como um biomarcador	Um total de 38 miRNAs em 15 estudos foram

	<p>biomarker for survival in childhood acute lymphoblastic leukemia: a systematic review</p>		<p>prognóstico para a sobrevivência na infância, na leucemia aguda linfoblástica</p>	<p>identificados. Apenas um estudo brasileiro não relatou efeito prognóstico significativo de 7 miRNAs. Assim, 32 miRNAs desregulados com impacto prognóstico significativo em pacientes pediátricos com LLA foram relatados em 14 estudos. Dos 14 estudos, apenas 10 estudos realizaram regressão cox multivariada, a análise relatou 25 miRNAs significativos como um biomarcador prognóstico independente na infância em LLA</p>
<p>Raiesi <i>et al.</i> 2020</p>	<p>Differential Expression Profile of miR-27b, miR-29a, and miR-155 in Chronic Lymphocytic Leukemia and Breast Cancer Patients</p>	<p>microRNA</p>	<p>Analisar a expressão de: miR-27b, miR-29a, and miR-155 na LLC e câncer de mama</p>	<p>miRNAs desempenham uma variedade de funções na iniciação do câncer, crescimento do tumor e metástase. Além disso, miRNAs podem ser biomarcadores valiosos para o diagnóstico e terapia do câncer; a expressão miR-155 em linfócitos B foi encontrada para diferenciar entre indivíduos normais, indivíduos com CLL e células B monoclonais linfocitose (MBL); sua superexpressão no último grupo foi associada a uma doença agressiva</p>
<p>Mirza <i>et al.</i> 2019</p>	<p>microRNA-21 Expression as Prognostic and Therapeutic Response Marker in Chronic Myeloid Leukaemia Patients</p>	<p>miRNA-21</p>	<p>Verificar a expressão de miRNA-21 como marcador de prognóstico e terapêutica de resposta em pacientes com LMC</p>	<p>O presente estudo avaliou a expressão do miR-21 em Pacientes com LMC e impacto da terapia com imatinibe na expressão do miR-21. Foi observado que a média de expressão aumentou 9,22 vezes, foi observada em pacientes com CML antes do tratamento de imatinibe. Antes do tratamento dos pacientes,</p>

				as fases da LMC tiveram diferenças significativas na expressão de miR-21 entre fase crônica, crise acelerada e explosão teve mais de Expressão aumentada de 3 e 5 vezes na expressão de miR-21 em comparação com a fase crônica
Chen <i>et al.</i> 2019	The Role of the HOXA Gene Family in Acute Myeloid Leukemia	HOXA	Este estudo identificou os genes HOXA3-10 como potenciais alvos terapêuticos de AML e marcadores de prognóstico	pacientes com LMA exibindo características citogenéticas favoráveis exibem níveis mais baixos de expressão do gene HOX, enquanto os casos de mau prognóstico de LMA estão associados à regulação positiva desses genes; aumento da expressão dos genes HOXA3-10 pode estar associado com a ocorrência de AML, e que o aumento da expressão de HOXA3-10 pode servir como um marcador para identificar pacientes com LMA com prognósticos adversos
Mechaal <i>et al.</i> 2019	EZH2, new diagnosis and prognosis marker in acute myeloid leukemia patients	EZH2	Neste estudo, foi investigado a prevalência e o impacto prognóstico de mutações somáticas de EZH2 e suas associações potenciais com outros marcadores de prognóstico em pacientes tunisianos com LMA. Os pacientes também foram analisados quanto à presença de mutações em 4 outros genes: NPM1, FLT3, DNMT3A e IDH2	Os resultados forneceram evidências de utilidade clínica ao considerar EZH2 como triagem de mutação para estratificar pacientes com LMA e para orientar o tratamento decisões. Uma validação prospectiva de nossas descobertas é necessária e nós acreditamos que nossos resultados podem contribuir para melhorar o prognóstico de pacientes com LMA e o desenho de ensaios clínicos
Safaei <i>et al.</i> 2018	Double sword role of EZH2 in leukemia	EZH2	visão geral do conhecimento atual das alterações epigenéticas associadas com PRC2, em particular	Regulação dependente de MiRNA de EZH2 está envolvido em vários tipos de câncer. Portanto, estratégias específicas para modulação de EZH2

			EZH2 em neoplasias leucêmicas. Também discutimos sobre os agentes terapêuticos direcionados ao EZH2 e os mecanismos nos quais os microRNAs (miRNAs) controlam a expressão de EZH2	pela manipulação de miRNAs que regulam a expressão e a função da proteína EZH2 pode levar à produção de mais agentes terapêuticos eficazes para alcançar uma terapia precisa. Apontando ao papel multifacetado de EZH2 em diferentes tipos de leucemia
Katsarakiet <i>al.</i> 2019	Identification of a novel, internal tRNA-derived RNA fragment as a new Prognostic and screening biomarker in chronic lymphocytic leukemia, using an innovative quantitative real-time PCR assay	tRNA	Identificação de um novo fragmento de RNA derivado de tRNA interno como um novo prognóstico e biomarcador de triagem em leucemia linfocítica crônica, usando um quantitativo inovador ensaio de PCR em tempo real	Em CLL, alguns tRFs apresentam níveis diferenciados em CLL. Mais precisamente, os níveis de ts-101 e ts-53 são regulados para baixo em CLL; além disso, ts-53 se liga ao 3' UTR de TCL1, um oncogene com um papel importante na CLL, e regula sua expressão de forma semelhante ao miRNA
Veneziano <i>et al.</i> 2019	Dysregulation of different classes of tRNA fragments in chronic lymphocytic leukemia	tRNA	Desregulação de diferentes classes de fragmentos de tRNA em Leucemia linfocítica crônica	tRNA em CLL, nós determinamos que um fragmento de tRNA maduro, especificamente um tRF-5 originado de tRNA ^{His} , é regulado negativamente em CLLs comparação com controles normais. Este resultado nos levou a investigar a expressão de todos os tRFs maduros em CLL. Determinou-se que a expressão de quase 1.000 tRFs maduros é drasticamente alterada em CLL. Assim, tsRNAs e tRFs maduros podem ser explorados como biomarcadores diagnósticos, prognósticos e preditivos em CLL

Fonte: dados obtidos das publicações estudadas.

Zhang *et al.* (2019) e Feng *et al.* (2019) indicaram que o prognóstico do paciente está diretamente correlacionado com a taxa de mutação do gene TET2. De acordo com

os autores, quanto mais grave a neoplasia (LMA) se apresentar e mais incisa for a mutação nesse gene, menor será a sobrevida e o prognóstico do paciente, pois a baixa ou não produção deste gene leva a uma hipermetilação do DNA, ocasionando maior proliferação de células neoplásicas na medula óssea. Consoante com os resultados anteriores, Shuai (2020) relata o processo de metilação e o agravamento da neoplasia, na qual TET2 ainda expressa níveis de subconjuntos em algumas células imunológicas.

Bill et al. (2018) caracteriza o CLEC12A como um bom marcador e de fácil detecção, entretanto em alguns casos pode não ser o suficiente para a erradicação da neoplasia, sendo a correlação entre os mais diversos marcadores a melhor opção. Os estudos de Morsink et al. (2018) e Kai et al. (2019) confirmam que o CLEC12A é bastante estável ao longo do diagnóstico e tratamento pelo seu perfil de expressão em blasto leucêmicos, mostrando que este marcador é de ótima valia no prognóstico do paciente. Apesar do CLEC12A aumentar a imunidade protetora (inata) em alguns casos (Kai et al., 2019), os autores destacam que este marcador precisa de mais estudos para o melhor entendimento de sua capacidade.

Daver et al. (2019) e Patnaik (2017) ressaltam que a mutação FLT3-ITD demonstra mau prognóstico, haja visto sua associação com o aumento na recidiva e baixa sobrevida do paciente. Em contrapartida o autor indica que as mutações do FLT3-ITD ainda não estão bem definidas, mostrando que em alguns casos houve uma associação fraca entre o desfecho clínico e essa mutação. Essa pesquisa expõem que o marcador ainda precisa de estudos para o entendimento dos mecanismos gênicos e fisopatológicos na neoplasia (LMA), apontando ainda sua utilização para o acompanhamento, tratamento, e prognóstico do paciente. Mei, Chuntuan e Xiongpeng (2018) discordam dos demais autores, uma vez que o FLT3-ITD mostra bastante eficácia na LMA mais agressiva, principalmente combinando com seus inibidores.

Chen e HU (2019) relatam que o uso da dactinomicina causa um estresse nucleolar, influenciando na biogênese do ribossomo por meio da inibição da RNA polimerase I. De acordo com os autores, as células neoplásicas com mutação na NPM1 em LMA são vulneráveis a dactinomicina, mostrando que o NPM1 tem boa utilização no tratamento, diagnóstico e acompanhamento. Gianni et al. (2019) e Emanuela et al. (2018) indicaram que o NOTCH1, embora não tem um prognóstico bem definido, o

bloqueio da sinalização através de anticorpos contra a região controladora que advém de regiões intestinais, pode ser extremamente eficaz, pois inibe o crescimento das células T-ALL.

Onaindia et al. (2017) mostra que o NOCTH1 na LLC é um marcador de mau prognóstico, visto que a mutação no mesmo resulta na degradação da proteína NOCTH e como consequência a desregulação do metabolismo celular e progressão do ciclo celular. Contudo, a inibição da sinalização do NOCTH1 pode ser uma estratégia, porém mais estudos são necessários para melhor compreensão e entendimento desse mecanismo (Gianni et al., 2018). Segundo Ruvolo et al. (2019) o LGALS3 tem potencial para diagnóstico, entretando o marcador está associado a reincidência da LMA, principalmente no ganho de quimioresistência; o presente autor indica a necessidade de mais estudos para explorar as vias de inibição da LGALS3.

Rashed et al. (2019) e Syeda et al. (2019) demonstram que o microRNA pode ser bastante importante no prognóstico da LLA, porém não há tantos estudos sobre o mesmo, tornando-o muito promissor. Consoante com Raeisi et al. (2020), o uso do microRNA para LLC é um marcador de grande potencial de diagnóstico e alvo terapêutico, principalmente o miR-27b, miR-29a e miR-155. Mirza et al. (2019) verificou que o miRNA-21 foi associado a diferentes tipos de estágios da LMC, pois sua superexpressão representa um marcador de prognóstico molecular, permitindo o monitoramento eficiente da resposta terapêutica.

Segundo Mechaal et al. (2019) o EZH2 é um bom marcador para o prognóstico, embora esse gene esteja ligado a um mau prognóstico, ele funciona com um oncogene e um gene supressor de tumor, dependendo da perda ou ganho de função, sendo o impacto do prognóstico ainda pouco elucidado. Jenny (2020) indica que o EZH2 está bastante ligado a resistência medicamentosa na LMA. Já Safaei et al. (2017) exemplifica que o EZH2 pode se apresentar tanto nas leucemias linfoides, quanto nas mieloides, comprovando sua complexidade, visto que varias moléculas regulam o EZH2. O principal gene modulador é o miRNAs que regula a expressão e a função da proteína EZH2, podendo servir para a produção de agentes terapêuticos eficazes para alcançar uma terapia precisa, apontando um papel multifacetado do EZH2 em diferentes tipos de leucemias.



Chen et al. (2019) identificou que o HOXA3-10 pode estar associado com a ocorrência de LMA, visto que o aumento da sua expressão está ligada a um mau prognóstico. Entretanto, apresenta-se como um ótimo alvo terapêutico, melhorando o diagnóstico e o prognóstico do paciente. Katsaraki et al. (2019) relata que o uso isolado de i-TRF é considerado como um marcador de baixo prognóstico, entretanto, se utilizado como multiparamétrico, também pode ser utilizado como marcador substituto para triagem, sendo capaz de distinguir com alta especificidade as populações leucêmicas. Já Veneziano et al. (2019) conclui que o tRFs pode se apresentar como um marcador valioso da progressão da LLC, da resistência medicamentosa e do prognóstico do paciente.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os biomarcadores são definidos como moléculas, genes ou proteínas que sinalizam o desenvolvimento de condições patológicas, sendo considerados importantes alvos para compreensão da fisiopatologia das doenças. Considerando a hipo/hiperexpressão e função inibida ou exacerbada, estes podem ser mensurados e analisados a partir de técnicas clínicas. Apesar da disponibilidade de vários marcadores na condução diagnóstica e terapêutica dos diversos tipos de leucemias, ainda existem inúmeros casos de doenças leucêmicas pouco compreendidas e conseqüentemente tratadas de maneira ineficiente, comprometendo a possibilidade de cura e sobrevivência desses pacientes. Dessa forma, é relevante considerar a importância de estudos que tratem de investigações dos aspectos moleculares dessas doenças, objetivando identificar moléculas com potenciais para fornecer informações quanto ao diagnóstico, terapêutica e prognóstico das leucemias.

REFERÊNCIAS

- ALI SYEDA, Zainab et al. Regulatory mechanism of MicroRNA expression in cancer. **International journal of molecular sciences**, v. 21, n. 5, p. 1723, 2020.
- BILL, Marie et al. Revisiting CLEC 12A as leukaemic stem cell marker in AML: highlighting the necessity of precision diagnostics in patients eligible for targeted therapy. **British Journal of Haematology**, v. 184, n. 5, p. 769-781, 2019.



CHEN, Si-Liang *et al.* The role of the HOXA gene family in acute myeloid leukemia. **Genes**, v. 10, n. 8, p. 621, 2019.

CHEN, Yingyu; HU, Jianda. Nucleophosmin1 (NPM1) abnormality in hematologic malignancies, and therapeutic targeting of mutant NPM1 in acute myeloid leukemia. **Therapeutic advances in hematology**, v. 11, p. 2040620719899818, 2020.

DAVER, Naval *et al.* Targeting FLT3 mutations in AML: review of current knowledge and evidence. **Leukemia**, v. 33, n. 2, p. 299-312, 2019.

FENG, Yimei *et al.* TET2 function in hematopoietic malignancies, immune regulation, and DNA repair. **Frontiers in oncology**, v. 9, p. 210, 2019.

GIANNI, Francesca; BELVER, Laura; FERRANDO, Adolfo. The genetics and mechanisms of T-cell acute lymphoblastic leukemia. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, v. 10, n. 3, p. a035246, 2020.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER – **INCA**, 2020. Estimativa 2020: incidênciade câncer no Brasil. MINISTÉRIO DA SAÚDE. INSTITUTO NACIONAL DO CANCER.

KATSARAKI, Katerina *et al.* Identification of a novel, internal tRNA-derived RNA fragment as a new prognostic and screening biomarker in chronic lymphocytic leukemia, using an innovative quantitative real-time PCR assay. **Leukemia Research**, v. 87, p. 106234, 2019.

MECHAAL, Amal *et al.* EZH2, new diagnosis and prognosis marker in acute myeloid leukemia patients. **Advances in medical sciences**, v. 64, n. 2, p. 395-401, 2019. SAFAEI, Sahar *et al.* Double sword role of EZH2 in leukemia. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, [S. l.], ano 2018, v. 98, p. 626-635, 14 dez. 2017.

MIRZA, Masroor Ali Beg *et al.* microRNA-21 expression as prognostic and therapeutic response marker in chronic myeloid leukaemia patients. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP**, v. 20, n. 8, p. 2379, 2019.

MORSINK, Linde M.; WALTER, Roland B.; OSSENKOPPELE, Gert J. Prognostic and therapeutic role of CLEC12A in acute myeloid leukemia. **Blood Reviews**, v. 34, p. 26-33, 2019.

ONAINDIA, Arantza; MEDEIROS, L. Jeffrey; PATEL, Keyur P. Clinical utility of recently identified diagnostic, prognostic, and predictive molecular biomarkers in mature B-cell neoplasms. **Modern Pathology**, v. 30, n. 10, p. 1338-1366, 2017.

PATNAIK, Mrinal M. The importance of FLT3 mutational analysis in acute myeloid leukemia. **Leukemia & lymphoma**, v. 59, n. 10, p. 2273-2286, 2018.

RAEISI, Farzaneh *et al.* Differential expression profile of miR-27b, miR-29a, and miR-155 in chronic lymphocytic leukemia and breast cancer patients. **Molecular Therapy-Oncolytics**, v. 16, p. 230-237, 2020.

RASHED, Wafaa M. *et al.* MicroRNA as a prognostic biomarker for survival in childhood acute lymphoblastic leukemia: a systematic review. **Cancer and Metastasis Reviews**, v. 38, p. 771-782, 2019.



- RINKE, Jenny et al. EZH2 in myeloid malignancies. **Cells**, v. 9, n. 7, p. 1639, 2020.
- ROSATI, Emanuela et al. NOTCH1 aberrations in chronic lymphocytic leukemia. **Frontiers in Oncology**, v. 8, p. 229, 2018.
- RUVOLO, Peter P. et al. LGALS3 is connected to CD74 in a previously unknown protein network that is associated with poor survival in patients with AML. **EBioMedicine**, v. 44, p. 126-137, 2019.
- SANCHO, Patrícia; BARNEDA, David; HEESCHEN, Christopher. Hallmarks of cancer stem cell metabolism. **British Journal of Cancer**, v. 12, pág. 1305-1312, 2016.
- SARAIVA, Danúbia da Cunha Antunes; SANTOS, Sabrina da Silva; MONTEIRO, Gina Torres Rego. Tendência de mortalidade por leucemias em crianças e adolescentes nas capitais dos estados brasileiros: 1980-2015. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 27, p. e2017310, 2018.
- VAN ENGELEN, Tjitske SR et al. Biomarkers in sepsis. **Critical care clinics**, v. 34, n. 1, p. 139-152, 2018.
- VENEZIANO, Dario et al. Dysregulation of different classes of tRNA fragments in chronic lymphocytic leukemia. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 116, n. 48, p. 24252-24258, 2019.
- SHUAI, Jiang. Tet2 at the interface between cancer and immunity.
- WU, Mei; LI, Chuntuan; ZHU, Xiongpeng. FLT3 inhibitors in acute myeloid leukemia. **Journal of hematology & oncology**, v. 11, n. 1, p. 1-11, 2018.
- ZHANG, Ping et al. Low expression of TET2 gene in pediatric acute lymphoblastic leukemia is associated with poor clinical outcome. **International journal of laboratory hematology**, v. 41, n. 5, p. 702-709, 2019.