MEDICINA DE PRECISÃO PARA LEUCEMIA: TRATAMENTO PERSONALIZADO BASEADO EM PERFIL GENÉTICO E MOLECULAR

PRECISION MEDICINE FOR LEUKEMIA: PERSONALIZED TREATMENT BASED ON GENETIC AND MOLECULAR PROFILE

Lisandra Oliveira Neto, Júlia Saracene Alexandre, Diogo Correa Dias, Fabiana Henriques Machado de Melo

Universidade Santa Cecília, Faculdade de Ciências da Saúde, Curso de Biomedicina
E-mail para contato: lisandra.neetto@gmail.com

RESUMO – A leucemia é uma neoplasia hematológica que compromete a produção e função das células sanguíneas, se origina na medula óssea e é caracterizada pela proliferação descontrolada de células progenitoras, o que prejudica a produção de glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas. Os principais subtipos incluem a leucemia linfoide e a leucemia mieloide, que se distinguem pela linhagem celular afetada e pela progressão clínica. A leucemia mieloide, em particular, apresenta uma variedade significativa, sendo classificada em aguda (leucemia mieloide aguda - LMA) e crônica (leucemia mielóide crônica - LMC), cada uma com suas particularidades clínicas e biológicas. Portanto, a compreensão dessas distinções é crucial para o diagnóstico e tratamento eficaz da doença.

Palavras-chave: leucemia mielóide crônica 1; biomarcadores 2; ferroptose 3; circHIP3 4; medicina de precisão 5.

ABSTRACT – Leukemia is a hematological neoplasm that compromises the production and function of blood cells, originating in the bone marrow. It is characterized by the uncontrolled proliferation, which impairs the production of red blood cells, white blood cells, and platelets. The main subtypes include lymphoid leukemia and myeloid leukemia, which differ in the affected cell lineage and clinical progression. Myeloid leukemia presents significant variety, being classified as acute (acute myeloid leukemia - AML) and chronic (chronic myeloid leukemia - CML), each with its own clinical and biological characteristics. Understanding these distinctions is crucial for the effective diagnosis and treatment of the disease.

Keywords: chronic myeloid leukemia 1; biomarkers 2; ferroptosis 3; circHIP3 4; precision medicine 5.

Tipo do trabalho: (x) Iniciação científica ( ) Iniciação tecnológica ( ) Extensão

1 INTRODUÇÃO

A leucemia mieloide crônica (LMC) é caracterizada pela proliferação descontrolada de células da linhagem mielóide, mas sua progressão é mais lenta que a da leucemia mieloide aguda (LMA). A LMC resulta da translocação entre os cromossomos 9 e 22, formando o cromossomo Filadélfia (t(9;22)) e gerando o gene de fusão BCR-ABL1, que promove atividade desregulada de tirosina quinase e impulsiona a doença. A medicina de precisão tem transformado o tratamento da LMC ao usar o perfil genético do paciente para ajustar o uso de inibidores de tirosina quinase (TKIs), como o imatinibe, tornando a LMC uma condição crônica manejável. Assim, a medicina de precisão aumenta a eficiência médica e reduz custos [1]. Biomarcadores de ferroptose (FRG), um tipo de morte celular causada pelo acúmulo de lipídeos peroxidados que leva à ruptura celular, têm emergido como uma área promissora na LMC. A indução de FRG pode sensibilizar as células leucêmicas a essa forma de morte, oferecendo novas perspectivas terapêuticas [2] [3].
Além disso, o circHIPK3, um RNA circular derivado do gene HIPK3, destaca-se como biomarcador na LMC. Ele atua como uma esponja de miRNAs, regulando vias celulares, como a via de sinalização PI3K/AKT, que promovem proliferação e resistência à apoptose. O circHIPK3 pode estar relacionado à resistência ao imatinibe, sugerindo seu potencial como marcador para identificar essa resistência na LMC [7].

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo foi baseado em revisão de literatura utilizando como banco de dados os sites Pubmed e Scielo, onde foram utilizadas como palavras-chave os descritos a seguir: leucemia mieloide crônica, biomarcadores, RNA circular e ferroptose. Foram selecionados artigos publicados nos últimos oito anos que apresentaram resultados de maneira clara e consistente.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Biomarcadores de ferroptose na leucemia mieloide crônica

Por meio de experimentos *in vitro*, constatou-se que as células tumorais desenvolvem mecanismos de escape que dificultam a ação de TKIs e levam ao desenvolvimento de resistência aos medicamentos em pacientes com LMC. O cromossomo Filadélfia confere

resistência à quimioterapia. No entanto, ao utilizar o imatinibe, a célula torna-se suscetível ao tratamento. Com essa descoberta, houve melhora do prognóstico e da eficácia terapêutica para pacientes portadores de LMC. Para avaliar os níveis de FRG nas amostras de LMC, foram utilizados dados de sequenciamento de múltiplos transcriptomas, que indicam um conjunto de transcritos (ou RNAs) produzidos a partir de diferentes tipos celulares ou em diferentes condições. Essa análise ajuda a identificar quais genes estão ativos e como a expressão gênica muda entre células saudáveis e cancerígenas. No início da análise, a bioinformática foi utilizada para identificar subtipos moleculares associados à FRG em amostras clínicas, revelando que os níveis de FRG eram significativamente mais baixos em pacientes com LMC do que em indivíduos saudáveis. Essa redução está relacionada à progressão da doença, mas não à resposta ao tratamento *[2] [3].*

Quando as células da LMC entram em crise blástica, a medula produz excessivamente células mielóides imaturas, transicionando da fase crônica para a aguda, o que resulta em resistência ao tratamento com TKIs, embora as células em crise blástica apresentem maior sensibilidade. A presença de níveis elevados de FRG está associada a um aumento na supressão do sistema imunológico. Isso significa que, apesar de algumas células cancerígenas serem eliminadas, a resposta imunológica do paciente pode ficar enfraquecida, permitindo a progressão da doença. Além disso, a expressão dos genes LAG3 (relacionado à ativação dos linfócitos) e TNFRSF9 (parte de uma família de receptores envolvidos na resposta imunológica) indica uma regulação que dificulta a ativação do sistema imunológico. Portanto, embora a FRG possa destruir células cancerígenas, sua associação com a imunossupressão pode favorecer o avanço da LMC [4]. Foi observado que as células tumorais de pacientes com LMC na fase crônica apresentam diminuição nos níveis de FRG, que subsequentemente aumentam após tratamento com TKI. A indução de FRG em células tumorais e a redução de sua proteção são clinicamente relevantes na terapia do câncer, com o objetivo de aumentar a morte celular ou desenvolver abordagens contra a resistência à apoptose [2] [3].

Biomarcador de circHIPK3 na LMC

O circHIPK3 é um circRNA derivado do gene que codifica a proteína quinase HIPK3. As HIPKs participam de mecanismos regulatórios celulares, fosforilando moduladores transcricionais e influenciando a expressão de genes em várias vias biológicas. Esses fatores de transcrição são fundamentais em processos carcinogênicos, como modificação de cromatina, proliferação, apoptose, resposta a danos no DNA e estresse oxidativo. A interação com vias de

sinalização evidencia o potencial dos circRNAs como biomarcadores para diagnóstico precoce, detecção de metástases, prognóstico e resistência ao tratamento em diversos tipos de tumores. Diferentes isoformas e variações de expressão do circHIPK3 foram identificadas em tecidos como cardíaco, pulmonar e intestinal, sendo associadas a distúrbios neurológicos, câncer e doenças inflamatórias [7].Seu mecanismo de ação envolve a regulação gênica por meio da inibição de miRNAs. Utilizando o CircInteractome, prevê-se que o circHIPK3 pode inativar até 42 miRNAs. Essa inativação pode ocorrer mesmo sem completa complementaridade de nucleotídeos, o que demanda confirmação experimental. Assim, vias celulares são alteradas, promovendo proliferação descontrolada e resistência à apoptose. A LMC tornou-se um modelo importante no estudo do câncer com a descoberta do cromossomo Filadélfia. Em cerca de 98% dos casos, a proteína BCR é a principal causadora, ativando diversas vias de sinalização. Alguns miRNAs-alvo do circHIPK3 interferem na regulação de proteínas dessas vias. Em pacientes com LMC, o eixo miR-326/PPFIA1 tem papel crucial na resistência ao tratamento com imatinibe, sugerindo que o circHIPK3 pode ser um biomarcador promissor para identificar resistência à quimioterapia na LMC [7].

Medicina de precisão

Além dos fatores genéticos, também são considerados o estilo de vida, a alimentação e os dados clínicos do paciente, que são integrados em mapas corporais para uma análise mais abrangente da saúde ao longo da vida. Contudo, é importante notar que são utilizados principalmente dados estruturados (quantitativos), que podem ser analisados em grandes bases de dados, ao contrário dos dados qualitativos, que consideram mais a vida cotidiana e o contexto pessoal do paciente. Os médicos avaliam o estágio da doença com base em padrões precisos de anormalidades nas células sanguíneas. Por exemplo, observam a proporção de células que contêm uma especificação molecular visível por técnicas específicas, bem como a quantidade de uma proteína anormal chamada BCR-ABL. Essa proteína é medida por uma técnica sensível chamada de reação em cadeia da polimerase (PCR). Em crises blásticas graves, a quimioterapia com drogas citotóxicas é uma opção. O perfil genético de cada pessoa pode influenciar a resposta aos medicamentos, o que gerou interesse em analisar esses dados em pacientes com câncer. Estudando variações genéticas, como polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs), haplótipos e alterações cromossômicas, cientistas identificam fatores que afetam a resposta aos medicamentos, permitindo prever resultados e ajustar terapias para maior eficácia e segurança. A medicina de precisão tem contribuído significativamente para pacientes não curados [8].

4 CONCLUSÃO

A pesquisa destacou circHIPK3 é um biomarcador promissor na LMC, especialmente na resistência ao imatinibe, destacando a importância da medicina de precisão. A indução da ferroptose, que sensibiliza células leucêmicas, oferecendo uma abordagem terapêutica complementar. A medicina de precisão adapta terapias ao perfil genético do paciente, otimizando intervenções. Estudos futuros devem investigar as interações moleculares do circHIPK3 e seu potencial em terapias combinadas.

5 REFERÊNCIAS

1. Minciacchi, V. R., Kumar, R., & Krause, D. S. (2021). Chronic myeloid leukemia: A model disease of the past, present and future. Cells (Basel, Switzerland), 10(1).
2. Jiang, X., Stockwell, B. R., & Conrad, M. (2021). Ferroptosis: mechanisms, biology and role in disease. Nature Reviews. Molecular Cell Biology, 22(4), 266–282.
3. Zhong, F., Zhang, X., Wang, Z., Li, X., Huang, B., Kong, G., & Wang, X. (2024). The therapeutic and biomarker significance of ferroptosis in chronic myeloid leukemia. Frontiers in Immunology, 15, 1402669.
4. Crise blástica. ([s.d.]). Bmj.com. Recuperado 25 de setembro de 2024.
5. Zaker, E., Nouri, N., Sorkhizadeh, S., Ghasemirad, H., Hajijafari, A. H., & Zare, F. (2023). The importance of personalized medicine in chronic myeloid leukemia management: a narrative review. Egyptian Journal of Medical Human Genetics, 24(1).
6. Norsa, A. (2017, março 13). Personalised medicine at a glance: Chronic myeloid leukaemia (CML). Esmo.org; European Society for Medical Oncology (ESMO).
7. Gomez, E. W., De Paula, L. B., Weimer, R. D., Hellwig, A. H. da S., Rodrigues, G. M., Alegretti, A. P., & de Oliveira, J. R. (2024). The potential of circHIPK3 as a biomarker in chronic myeloid leukemia. Frontiers in Oncology, 14, 1330592.
8. Iriart, J. A. B. (2019). Medicina de precisão/medicina personalizada: análise crítica dos movimentos de transformação da biomedicina no início do século XXI. Cadernos de saude publica, 35(3), e00153118.