

CENTRO UNIVERSITÁRIO SAGRADO CORAÇÃO

JÚLIA PASCOLATO LIZZABELLO

MUTAÇÕES DOS GENES RELACIONADOS A LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA E  
SEUS POSSÍVEIS EXAMES

BAURU

2023

JÚLIA PASCOLATO LIZZABELLO

MUTAÇÕES DOS GENES RELACIONADOS A LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA E  
SEUS POSSÍVEIS EXAMES

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado como parte dos requisitos  
para obtenção do título de bacharel em  
Biomedicina - Centro Universitário  
Sagrado Coração.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Ma. Daniela Barbosa  
Nicolielo

BAURU

2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) de acordo  
com ISBD

L789m Lizzabello, Júlia Pascolato  
Mutações dos genes relacionados a leucemia mieloide aguda e  
seus possíveis exames / Júlia Pascolato Lizzabello. -- 2023.  
24f.  
Orientadora: Prof.<sup>a</sup>M.<sup>a</sup> Daniela Barbosa Nicolielo  
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina)  
- Centro Universitário Sagrado Coração - UNISAGRADO - Bauru -  
SP  
1. LMA. 2. Gene. 3. Diagnóstico. 4. NPM1. 5. FLT3. I.  
Nicolielo, daniela Barbosa. II. Título.

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) de acordo  
com ISBD

JÚLIA PASCOLATO LIZZABELLO

MUTAÇÕES DOS GENES RELACIONADOS A LEUCEMIA MIELOIDE AGÚDA E  
SEUS POSSÍVEIS EXAMES

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado como parte dos requisitos  
para obtenção do título de bacharel em  
Biomedicina - Centro Universitário  
Sagrado Coração.

Aprovado em: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_.

Banca examinadora:

---

Prof.<sup>a</sup> Dra. \_\_\_\_\_ (Orientadora)  
Centro Universitário Sagrado Coração

---

Titulação, Nome  
Instituição

---

Titulação, Nome  
Instituição

Dedico este trabalho aos meus pais e a  
minha irmã, com carinho.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente a Deus e Nossa Senhora por ter permitido a conclusão desse trabalho mesmo perante a todas as dificuldades desenvolvidas durante todo esse semestre. Agradeço aos meus pais que foram de extrema importância no desenvolvimento da minha vida acadêmica e sempre me apoiaram em todas as minhas decisões. Agradeço a minha irmã que foi a pessoa que mais me ajudou em todos os processos desse trabalho e em toda a minha graduação.

Aos meus amigos de Biomedicina e aos amigos feitos durante todo esse período de faculdade, que sempre estiveram ao meu lado e passaram por todos os processos e dificuldades desenvolvidas não só para a elaboração desse TCC, mas por toda a graduação.

Agradeço a minha orientadora prof.<sup>a</sup> Daniela Nicolielo que me orientou perfeitamente em todas as etapas desse TCC e sempre se fez disponível para sanar todas as dúvidas que surgiram.

Agradeço a coordenadora do curso prof.<sup>a</sup> Andrea Figueiredo e a todos os professores que participaram dessa jornada, que nos incentivaram e nos ajudaram em todos os aspectos, juntamente com o Centro Universitário do Sagrado Coração que disponibilizou todos os tipos de auxílio para o desenvolvimento desse trabalho e no desenvolvimento dos 4 anos de graduação.

“Feliz aquele que transfere o que sabe e aprende o que ensina” (Coralina, 1997, p. 151).

## **RESUMO**

A Leucemia Mieloide Aguda (LMA) se caracteriza pela proliferação anormal de células da origem mieloide. Essa proliferação anormal se dá por conta de mutações genéticas desenvolvidas nessas células, sendo que os principais genes mutados são NPM1 e FLT3. A faixa etária mais atingida pela LMA é de 60 anos. Essa mutação genética pode ocorrer por diversos fatores como exposição à radiação e agentes químicos ou tóxicos, heranças genéticas e hábitos de tabagismo. Para o diagnóstico da LMA podem ser realizados vários exames como hemograma, mielograma, citoquímica e citogenética, imunofenotipagem e biologia molecular. Esse trabalho tem como objetivo geral identificar os genes mutados responsáveis pelo desenvolvimento da leucemia mieloide aguda e os possíveis exames para a identificação desses genes e dessa doença e como objetivos específicos identificar o que é leucemia mieloide aguda, descrever a mutação dos genes NPM1 e FLT3, relacionar as mutações ao desenvolvimento da doença e relatar os possíveis exames para o diagnóstico da LMA. Para isso a metodologia utilizada foi a pesquisa de artigos científicos em bases de dado como SCIELO, BIREME, LILACS, PUBMED, juntamente com pesquisa em livros e dissertações. Com isso o resultado obtido foi a importância de um diagnóstico correto dessa doença e a pesquisa dos genes responsáveis pelo desenvolvimento da LMA para a determinação do prognóstico do paciente.

Palavras-chave: LMA. Genes. Diagnóstico. NPM1. FLT3.

## **ABSTRACT**

Acute Myeloid Leukemia (AML) is characterized by the abnormal proliferation of cells of myeloid origin. This abnormal proliferation is due to genetic mutations developed in these cells, the main mutated genes being NPM1 and FLT3. The age group most affected by AML is 60. This genetic mutation can occur due to various factors such as exposure to radiation and chemical or toxic agents, genetic inheritance and smoking habits. To diagnose AML, various tests can be carried out, such as a blood count, myelogram, cytochemistry and cytogenetics, immunophenotyping and molecular biology. The general objective of this study is to identify the mutated genes responsible for the development of acute myeloid leukemia and the possible tests for identifying these genes and this disease. The specific objectives are to identify what acute myeloid leukemia is, describe the mutation of the NPM1 and FLT3 genes, relate the mutations to the development of the disease and report the possible tests for diagnosing AML. To this end, the methodology used was a search for scientific articles in databases such as SCIELO, BIREME, LILACS, PUBMED, together with research into books and dissertations. The result obtained was the importance of a correct diagnosis of this disease and research into the genes responsible for the development of AML in order to determine the patient's prognosis.

Keywords: AML. Genes. Diagnosis. NPM1. FLT3.

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

LMA	Leucemia Mieloide Aguda
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
qPCR	Reação em Cadeia da Polimerase em Tempo Real
MPO	Mieloperoxidase

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>12</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>14</b>
2.1	OBJETIVO GERAL .....	14
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	14
<b>3</b>	<b>METODOLOGIA .....</b>	<b>15</b>
<b>4</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA .....</b>	<b>16</b>
4.1	O QUE É A LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA .....	16
4.2	MUTAÇÃO DOS GENES DA LMA .....	17
4.1	RELAÇÃO ENTRE AS MUTAÇÕES GENÉTICAS E A LMA .....	18
4.2	DIAGNÓSTICO PARA LMA .....	19
<b>5</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>22</b>
	<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>23</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A leucemia mieloide aguda (LMA) se caracteriza pela proliferação anormal de células da origem mieloide. Essa proliferação ocorre a partir de uma célula precursora neoplásica, que dará origem a alguma das células de origem mieloide. Essas células neoplásicas substituem as células normais na medula óssea conforme sua divisão exacerbada, e com o acúmulo delas na medula óssea há uma invasão para corrente sanguínea. No caso da LMA a maturação das células é totalmente ou parcialmente bloqueada, essa determinação irá depender do tipo de LMA (Nakamura, 2017).

A faixa etária mais atingida pela LMA são de adultos acima de 40 anos, em crianças a prevalência dessa doença é menor, sendo a leucemia linfóide aguda (LLA) a mais presente na área infantil (Weber et al, 2020).

O comprometimento da diferenciação das células neoplásicas está relacionado com o gene responsável pela replicação dessas células (Nakamura, 2017). Com isso a LMA pode ter um caráter genético, com alterações estruturais do cromossomo como também mutações pontuais. As alterações do gene NPM1 são as mais encontradas em pacientes adultos. Juntamente com a mutação do gene NPM1 também pode ser encontrada a mutação do gene FLT3, as duas mutações combinadas podem piorar o prognóstico do paciente (Costa Junior, 2019).

Os casos de LMA podem estar relacionados a fatores de risco como exposição à radiação e agentes químicos ou tóxicos, heranças genéticas e hábitos de tabagismo. Todos esses fatores podem levar a uma mutação genética que dará o início a uma neoplasia (Santos, 2019).

O gene NPM1 localizado no cromossomo 5q35 transcreve uma fosfoproteína que é responsável por várias funções dentro de uma célula, como a manutenção e estabilidade genômica, reparo do DNA, duplicação dos centríolos, e regulação da transcrição por meio da condensação e descondensação da cromatina. Quando esse gene é mutado todas essas funções são comprometidas. Já o gene FLT3 localizado no cromossomo 13q12 transcreve uma proteína transmembrana, que faz contato com o lado extracelular e o lado intracelular, essa proteína quando estimulada induz a multiplicação celular e inibe o processo de apoptose da célula, quando esse gene é mutado essa proteína, sem estímulo nenhum, induz a proliferação celular e redução da apoptose, gerando então uma neoplasia. (Licínio, 2010)

Para um bom diagnóstico e detecção de mutações genéticas primeiramente pode ser realizado um hemograma de sangue periférico e um mielograma, para a detecção de células morfológicamente diferentes. Porém somente essa análise pode ser considerada superficial,

se fazendo necessário as técnicas da biologia molecular. A implementação desses exames de biologia molecular, como PCR (reação em cadeia da polimerase), qPCR (reação em cadeia da polimerase em tempo real), melhoraram no diagnóstico precoce dessa doença e na forma de tratamento de pessoas com leucemia (Bezerra, 2021).

Segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA) em uma pesquisa realizada em 2022, a taxa estimada de leucemia para o sexo masculino no ano de 2023 no estado de São Paulo é de 5,39% casos para cada 100.000 homens. Para o sexo feminino o estado de São Paulo tem uma taxa estimada de 3,27% casos de leucemia para cada 100.000 mulheres.

O objetivo desse trabalho é relacionar a mutação desses genes com o desenvolvimento da doença e os possíveis exames para a identificação e fechamento do diagnóstico de LMA.

Com base nas informações apresentadas referente aos problemas causados por conta de mutações genéticas e os dados coletados sobre a incidência de leucemia no estado de São Paulo, visualizamos a importância do estudo dos diferentes diagnósticos realizados para a detecção desses genes mutados e a sua importância em um diagnóstico precoce para desenvolver um melhor tratamento para o paciente.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 2.1 OBJETIVO GERAL**

Este trabalho tem como objetivo geral identificar os genes mutados responsáveis pelo desenvolvimento da leucemia mieloide aguda e os possíveis exames para a identificação desses genes e dessa doença.

### **2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Identificar o que é a Leucemia Mieloide Aguda;
- Descrever a mutação dos genes NPM1 e FLT3;
- Relacionar as mutações ao desenvolvimento da doença;
- Relatar os possíveis exames para o diagnóstico da LMA.

### **3 METODOLOGIA**

Relaciona-se com o estudo da revisão de literatura existente nas bases de dados SCIELO, BIREME, LILACS, PUBMED, nos quais foram revisados em artigos completos, capítulos de livros, dissertações, nos idiomas português e inglês. Utilizamos os termos obtidos nos descritores em saúde (DECS): LMA, NPM1, FLT3 e diagnóstico. O período selecionado para a revisão foi de 2013 até 2023. Como critérios de exclusão não foram analisados artigos incompletos, site inapropriado e resumos.

## 4 REVISÃO DE LITERATURA

### 4.1 O QUE É A LEUCEMIA

Segundo o Instituto Nacional do Câncer (2022), a neoplasia é uma doença que está cada dia mais presente na vida das pessoas, a doença começa com um crescimento desordenado de células que sofreram algum tipo de mutação, essas células agora não correspondem a estímulos do próprio corpo, sendo muito agressivas com um crescimento rápido e contínuo, alguns tipos de câncer tem a característica de se desprender de seu local de origem e atingir novos tecidos, causando novos tumores. Os nomes dados aos diferentes tipos de câncer dependem do tipo de tecido atingido por ele. No caso da leucemia o nome é dado pois atingem os leucócitos e é um câncer que está presente no tecido sanguíneo, dando origem ao nome.

A leucemia é considerada um câncer de sangue, sendo muito agressivo por afetar células importantes para o nosso corpo que são formadas na medula óssea. A leucemia pode ter caráter mieloide ou linfoide, crônica ou aguda. O que define o tipo de leucemia será a célula afetada e o quanto essa célula consegue maturar mesmo sendo uma célula mutada. As leucemias do tipo linfoide são responsáveis por atingir especificamente os linfócitos, já as do tipo mieloide são responsáveis por atingir todas as outras células da medula óssea exceto os linfócitos. Nas leucemias do tipo crônica existem células em todas as fases de maturação, principalmente células completamente maduras. Já as leucemias agudas não têm processo de maturação, sendo o tipo mais agressivo de leucemia. Neste trabalho abordaremos as leucemias do tipo mieloide aguda (Pfizer, 2023).

A leucemia mieloide aguda (LMA) se caracteriza pela proliferação anormal de células da origem mieloide, podendo ser plaquetas, hemácias e alguns tipos de leucócitos. Essa proliferação ocorre a partir de uma célula precursora neoplásica, que dará origem a alguma das células mieloides mutadas, levando ao desenvolvimento do câncer (Nakamura, 2017).

Tudo começa com uma célula tronco mutada geneticamente, dando origem a uma célula neoplásica na medula óssea. Essa célula cancerígena tem seus próprios estímulos, pois os proto-oncogenes e os genes supressores de tumor estarão mutados, que são genes responsáveis pelo estímulo da proliferação das células e responsáveis pela parada da divisão celular, respectivamente. Essa célula mutada é incapaz de respeitar os estímulos do corpo humano, levando a uma divisão exacerbada dessa célula, que dará origem a outras células mutadas que serão incapazes de se maturar e se tornarem células adultas, sendo acumuladas na medula óssea. Essas células imaturas são chamadas de blastos e não tem

funções na corrente sanguínea por serem muito jovens, causando muitos problemas para o indivíduo quando liberadas no sangue (Abreu, 2021).

Na LMA existem oito diferentes subtipos o que caracteriza o prognóstico bom ou ruim do paciente. Os subtipos são M0 também chamada de indiferenciada, M1 ou com maturação mínima, M2 com maturação, M3 promielocítica, M4 ou mielominocítica, M5 ou monocítica, M6 eritroide e M7 megacarioblástica (Oliveira et al, 2021).

Na medula óssea somente as células completamente maduras e funcionais conseguem ser liberadas para a corrente sanguínea, com o desenvolvimento da LMA não haverá maturação de células, então os blastos serão acumulados na medula, interferindo na produção dos outros tipos celulares, como hemácias, plaquetas e leucócitos, gerando algumas alterações, sendo elas, plaquetopenia, neutropenia e anemia (Santos, 2019).

Essas alterações nos levam a alguns dos sintomas da LMA. A plaquetopenia é uma alteração na formação de plaquetas, que são responsáveis principalmente por fazer parte da cascata de coagulação, com a LMA há uma queda na produção das plaquetas por conta da invasão dos blastos na medula, com essa queda alguns dos sintomas que podem estar presente na LMA é o aparecimento de hematomas pelo corpo, sangramento das mucosas e hemorragias espontâneas. O mesmo acontece com a neutropenia e a anemia, por conta da invasão dos blastos na medula óssea a produção de leucócitos e hemácias diminuem, levando a altos riscos de infecção bacteriana, fúngica e viral recorrentes, fadiga, fraqueza, mal-estar e palidez (Emadi, 2022).

#### 4.2 MUTAÇÃO DOS GENES DA LMA

Durante o processo de divisão celular, uma das partes mais importantes é a replicação do material genético presente no interior das células. O material genético está presente no núcleo e é responsável por carregar os genes pertencentes à uma pessoa. Os genes são sequências de ácidos nucleicos que quando lidos e transcritos em proteína desenvolverão uma função dentro do organismo, quando o gene é afetado por mutações sua função é comprometida. É necessário que esse material seja copiado perfeitamente para que as informações genéticas contidas nele sejam passadas corretamente para a nova célula a ser formada. Porém, esse processo assim como todos os outros, está sujeito a sofrer algumas alterações. Essas alterações podem ser insignificantes e não ter um efeito posterior no organismo ou serem alterações que levem ao desenvolvimento de doenças (Snustad, 2013).

Para o desenvolvimento da LMA é necessário a combinação de uma ou mais mutações genéticas em genes específicos e o estilo de vida que uma pessoa leva, como

exposição a radiações, agentes químicos ou tóxicos, infecções e hábitos de tabagismo. Esses fatores combinados facilitam o desenvolvimento da LMA (Abreu, 2021).

O fator genético ligado a LMA está em mutações podendo ser do tipo estruturais ou pontuais dos cromossomos. Os tipos de mutações mais prevalentes encontrados na LMA são as mutações dos genes NPM1 que está localizado no cromossomo 5q35 e no gene FLT3 localizado no cromossomo 13q12 (LICÍNIO, 2010). Outras mutações genéticas também foram descritas na LMA como, CEPBA (CCAAT/enhancer binding protein  $\alpha$ ), MLL PTD (myeloid lymphoid ou mixed-lineage leukemia), NRAS- (neuroblastoma RAS viral oncogen), BAALC (brain and acute leukemia gene), ERG (v-ets erythroblastosis virus E26 oncogene like). Alguns estudos nos mostram que certas combinações entre as mutações encontradas podem piorar ou melhorar o diagnóstico da doença. Mutações combinadas entre os genes NPM1 e CEBPA possuem um prognóstico mais favorável ao paciente enquanto uma mutação somente no gene FLT3 tem um prognóstico ruim. A combinação entre as mutações genéticas no gene NPM1 e FLT3, mais comumente encontradas tem um prognóstico considerado intermediário (Abreu, 2021).

#### 4.3 RELAÇÃO ENTRE AS MUTAÇÕES GENÉTICAS E A LMA

As mutações genéticas são mudanças que podem ocorrer no material genético presente no núcleo das células durante o processo de divisão. Essas mudanças podem acontecer por diversos fatores como o estilo de vida de uma pessoa, seus hábitos, convivência com substâncias químicas e tóxicas ou até mesmo por agentes biológicos. Existem vários tipos de mutações já descritas na literatura como aneuploidias e euploidias (alteram o número de cromossomos), aberrações cromossômicas (mudanças estruturais do cromossomo) ou podem ocorrer modificações em genes individuais. No momento da replicação do material genético para a divisão celular podem acontecer mudanças na ordem das bases nitrogenadas do DNA, levando a uma mutação no gene. Essas mutações podem não ter efeitos no organismo ou também podem levar a sérias doenças como a leucemia mieloide aguda (Rodrigues, 2020).

A mutação genética na LMA pode ocorrer de várias maneiras, sendo elas a translocação, inversão ou deleção. Dependendo do tipo de mutação afetará o prognóstico da doença. A translocação é um tipo de mutação em que ocorre a mudança de um determinado gene para outro local do cromossomo. Na deleção, pedaços do gene é perdida, ocorrendo a perda do material genético. Já na inversão ocorre a uma troca na sequência de pares de bases dentro de um cromossomo, invertendo seus lugares com outros (Nakamura, 2017).

Na LMA ocorrem dos tipos de mutações que são frequentemente encontradas, são elas as mutações do gene NPM1 e FLT3. O gene NPM1 é uma fosfoproteína multifuncional que está presente no núcleo das células e é responsável por fazer transportes entre o núcleo e o citoplasma da célula, além de participar do processo de transcrição, reparo do DNA e manutenção genômica. A mutação mais frequentemente encontrada nesse gene é a duplicação de quatro pares de base no éxon 12, que ocorre em 85% dos casos. Quando há a mutação desse gene, podem acontecer modificações nas funções dessa fosfoproteína (Nakamura, 2017).

Já o gene FLT3 é uma proteína receptora, que está localizado no cromossomo 13q12, é o gene responsável pela proliferação e diferenciação das células presentes no sangue, quando modificado ocorre a super expressão dessa proteína, esse problema irá levar a ativação dessa proteína independente de ligante, aumentando assim a proliferação celular e impedindo o processo de apoptose da célula que sofreu a mutação desse gene. A mutação desses dois genes combinados leva a uma piora no quadro da LMA (Nakamura, 2017).

#### 4.4 DIAGNÓSTICO PARA LMA

Para o diagnóstico da LMA é preciso se atentar aos sintomas, que não são sintomas específicos que caracterizam a doença. Eles podem se manifestar algumas semanas ou até mesmo dias antes do diagnóstico. Os sintomas mais relatados da doença são, anemia, trombopenia, granulocitopenia. Esses sintomas são decorrentes da invasão dos blastos na medula, fazendo com que a produção das outras células diminua. A anemia é causada pela diminuição das hemácias na medula óssea e conseqüentemente na corrente sanguínea, essa queda dos eritrócitos faz com que haja fraqueza, fadiga, mal-estar, dispneia e taquicardia por esforço (Emadi, 2022).

A trombocitopenia é causada pela queda do número de plaquetas. As plaquetas estão relacionadas diretamente com a coagulação sanguínea, quando há rompimento de vasos sanguíneos as plaquetas junto com outros agentes fazem o processo de tamponamento do vaso para que haja o estancamento do sangue. Com a queda do número de plaquetas sua função fica comprometida, podendo causar sangramento de mucosas, hematomas podem surgir com mais facilidade, petéquias, sangramento menstrual mais intenso e podem apresentar também hemorragias espontâneas (Emadi, 2022).

Já na granulocitopenia, também chamada de neutropenia acontece a queda dos granulócitos, como os neutrófilos, basófilos e eosinófilos. Essas células têm uma importante função no sistema imunológico, são elas que fazem a defesa do corpo humano. Com a

queda desses granulócitos o organismo fica mais susceptível a infecções mais severas, podendo ser bacterianas, virais ou fúngicas, podendo ser fatal (Emadi, 2022).

Para compor o diagnóstico da LMA, juntamente com os sintomas do paciente são feitos alguns exames laboratoriais como hemograma, mielograma, exames de imunofenotipagem, citogenética, biologia molecular e citoquímica (Souza, 2021).

O hemograma é um dos principais exames que podem ser realizados em um laboratório, é ele que nos dá uma visão geral da saúde dos pacientes, sendo assim um dos principais exames para o diagnóstico de doenças como LMA. O hemograma é um exame que compõe a gama de exames realizados em casos de LMA, normalmente o primeiro a ser pedido, com ele é possível identificar as consequências causadas pela LMA como anemia e trombocitopenia, juntamente com o esfregaço, em que, dependendo o estágio da doença é possível a identificação dos blastos na corrente sanguínea (Souza, 2021).

O mielograma é um exame que compreende fazer um esfregaço de medula óssea, que é puncionada do paciente, normalmente do osso ilíaco. Esse exame tem como função analisar a produção das células sanguíneas na medula óssea. A medula óssea é uma região considerada hiper celular, por conta da sua alta produção de todas as células de origem linfóide e mielóide, nela se encontram todos os tipos celulares em todas as fases de maturação. Em casos de LMA ocorre a invasão de blastos de origem mielóide por toda a medula, impedindo a produção dos outros tipos celulares como os linfócitos. Esse exame da a visibilidade de produção da medula, conseguindo assim identificar doenças como LMA pois nessas pessoas os blastos estarão entre 25% e 95% presentes (Lopes, 2020).

Os exames citoquímicos são exames complementares que ajudam na diferenciação das células de origem mielóide das células de origem linfóide, principalmente os blastos que quando estão nessa fase é difícil realizar a distinção de suas origens. Esse exame consiste principalmente em detectar a mieloperoxidase (MPO) presente nos leucócitos de origem mielóide. Quando MPO positiva há a confirmação das células de origem mielóide, uma vez que a MPO só estará presente em células de linhagem de granulócitos (Braga, 2019).

A imunofenotipagem também é um exame complementar que detecta a presença dos blastos por citometria de fluxo em sangue periférico. Esse exame é realizado com anticorpos marcados específicos para identificar moléculas que também são específicas de blastos. Primeiramente é realizada uma suspensão de células de sangue periférico marcadas com os anticorpos, a suspensão é colocada no equipamento que irá realizar a leitura através de um laser. Os anticorpos reconhecem moléculas como CD117, CD34, CD13 e CD33, que são moléculas que estão presentes em células hematopoiéticas jovens (Braga, 2019).

Os exames citogenéticos são exames que compreendem analisar o cariótipo do paciente, permitindo a observação dos cromossomos e podendo identificar possíveis alterações que podem acontecer na LMA. Com a análise de cariótipo é possível identificar a linhagem da LMA. Já os exames de biologia molecular, principalmente o de reação em cadeia da polimerase (PCR) tem a função de detectar genes presentes nas células da LMA, esse exame é capaz de amplificar esses genes várias vezes até que possam ser detectados pela máquina (Lopes, 2020).

## **5 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Com o levantamento de dados e informações para a realização desse trabalho conclui-se que a pesquisa é de grande importância, pois a detecção precoce de uma leucemia mieloide aguda juntamente com os possíveis exames realizados para diferenciação dos genes responsáveis pelo desenvolvimento da doença nos permitem analisar o prognóstico do paciente e tratá-lo da maneira mais adequada possível. As informações contidas nessa pesquisa ajudam o leitor a entender um pouco mais sobre o que é essa doença, seus sintomas e como é possível descobri-la.

Das pesquisas realizadas para a escrita desse projeto houve uma certa limitação nos achados de artigos para o desenvolvimento dos genes responsáveis pela leucemia mieloide aguda.

## REFERÊNCIAS

- ABREU, Gabriella Morais; SOUSA, Sarah Campos de; GOMES, Eriston Vieira. Leucemia Linfóide e Mieloide: uma breve revisão narrativa / lymphoid and myeloid leukemia. **Brazilian Journal Of Development**, [S.L.], v. 7, n. 8, p. 80666-80681, 13 ago. 2021. South Florida Publishing LLC. <http://dx.doi.org/10.34117/bjdv7n8-333>.
- BEZERRA, Jamille Maria Mendes; GOMES, Amanda de Oliveira; FONSECA Raysssa da Silva; MARQUES, Gabriele Teixeira; DE OLIVEIRA, Edimilson Matias Ferreira; FROTA, Samuel de Souza; DE AQUINO, Pedro Everson Alexandre. Diagnóstico molecular das leucemias. **Revista Arquivos Científicos (Immes)**, Macapá, v. 5, n. 1, p. 20-34, ago. 2021.
- BRAGA, Giovanna Alves de Araújo. **LEUCEMIA MIELÓIDE AGUDA: REVISÃO DE LITERATURA**. 2019. 12 f. Monografia (Especialização) - Curso de Hematologia Laboratorial e Banco de Sangue, Academia de Ciências e Tecnologia em São José do Rio Preto, Novo Horizonte, 2019.
- Brasil, Ministério da Saúde. “Leucemia (Taxas Ajustadas).” *Instituto Nacional do Câncer – INCA*, out. 2022, [www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estimativa/por-neoplasia-taxas-ajustadas/leucemias](http://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estimativa/por-neoplasia-taxas-ajustadas/leucemias). Acessado em: 26 de abril de 2023.
- BRASIL. INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. **O que é câncer**. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/o-que-e-cancer>. Acesso em: 07 ago. 2023.
- EMADI, Ashkan; LAW, Jennie York. **Leucemia mieloide aguda (LMA)**. 2022. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/hematologia-e-oncologia/leucemia/leucemia-mieloide-aguda-lma>. Acesso em: 10 ago. 2023.
- LICÍNIO, Marley Aparecida *et al.* Importância da detecção das mutações no gene FLT3 e no gene NPM1 na leucemia mieloide aguda – Classificação da Organização Mundial de Saúde 2008. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, Florianópolis, v. 32, n. 6, p. 476-481, mar. 2010.
- LOPES, Antonia de Jesus Rosa. **EXAMES LABORATORIAIS PARA DIAGNÓSTICO E ACOMPANHAMENTO TERAPÊUTICO EM PACIENTES COM LEUCEMIA MIELÓIDE AGUDA**. 2020. 16 f. TCC (Graduação) - Curso de Biomedicina, Centro Universitário do Sul de Minas, [S.L], 2020.
- NAKAMURA, André Hideaki Hosaka. **LEUCEMIA MIELÓIDE AGUDA: MUTAÇÃO NOS GENES FLT3 E NPM1**. 2017. 15 f. Monografia (Especialização) - Curso de Biomedicina, Academia de Ciência e Tecnologia de São Jose do Rio Preto Sp, São José do Rio Preto, 2017.
- OLIVEIRA, CAROLINE C.; CASTRO, CAROLINA Q.; HÖRNER, ROSMARI. Perfil epidemiológico de pacientes com leucemia mieloide aguda: Uma revisão integrativa. *Revista Saúde (Sta. Maria)*. 2021; 47 (1).
- PFIZER (Brasil). **Leucemia Mieloide Aguda**. Disponível em: <https://www.pfizer.com.br/sua-saude/oncologia/leucemia-mieloide-aguda-e-o-tipo-mais-comum-e-agressivo-em-adultos>. Acesso em: 25 jul. 2023.
- REVISTA SAÚDE EM FOCO**. [S.L]: [S.N], v. 11, 2019.
- RODRIGUES, Flávio Ibiapina. **UNIVERSIDADE ESTADUAL DO PIAUÍ CENTRO DE CIÊNCIAS DA NATUREZA MESTRADO PROFISSIONAL EM ENSINO DE BIOLOGIA MUTAÇÕES GENÉTICAS: PERCEPÇÃO DOCENTE/DISCENTE E PRÁXIS EM ESCOLA PÚBLICA NA PLANÍCIE LITORÂNEA DO PIAUÍ**. 2020. 103 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Biologia, Universidade Estadual do Piauí, Teresina, 2020.
- S. D. COSTA JUNIOR *et al.* LEUCEMIA MIELÓIDE AGUDA: O PAPEL DO NPM1 COMO MARCADOR DE PROGNÓSTICO. In: ANAIS DO 5º ENCONTRO BRASILEIRO PARA INOVAÇÃO TERAPÊUTICA, 2017, Recife. **Anais eletrônicos...** Campinas, Galoá, 2017. Disponível em: <https://proceedings.science/ebit/ebit-2017/trabalhos/leucemia-mieloide>

[aguda-o-papel-do-npm1-como-marcador-deprognostico?lang=pt-br](#)>. Acesso em: 24 abr. 2023.

Salvaro, MM; Frassetto MD; Just, MS; Furtado, J; Macarini, VH; Schuck, FW; Rocha, LM; Frassetto, MEG; Tomilin, EA; Mattia, MR. "LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA: PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO NO BRASIL ENTRE 2009 E 2019." *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*, vol. 43, 1 Oct. 2021, pp. S505–S506, [www.sciencedirect.com/science/article/pii/S253113792101018X](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S253113792101018X), <https://doi.org/10.1016/j.htct.2021.10.871>. Acesso em 24/04/2023.

SANTOS, M. M. F; DE JESUS, Gabriela Paiva; FERREIRA, Livia Penna; FRANÇA, Rafaela Ferreira. LEUCEMIA MIELOIDE, AGUDA E CRÔNICA: diagnósticos e possíveis tratamentos. *Revista Saúde em Foco*, 11ª ed., 2019.

SNUSTAD, D. Peter; SIMMONS, Michael J. **Fundamentos de Genética**: DNA como material genético. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013. Cap. 1. p. 8-9.

SOUZA, Amanda Naves, GONDIN, Amanda de Paiva. **Leucemia linfóide aguda**: uma revisão sobre classificação, investigação e diagnóstico. 2021. Monografia (Trabalho de conclusão de curso) – Catalão, 2021.

TRESSO, Milena. **MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA**. 2015. 8 f. Monografia (Especialização) - Curso de Hematologia e Banco de Sangue, Academia de Ciências e Tecnologia, São José do Rio Preto, 2015.

WEBER, Douglas Mroginski; ROCHA, Marcia Juciele da; SANTOS, Karina Oliveira dos; SOUZA, Maríllia Gomes de. LEUCEMIA MIELOIDE E LINFOIDE: TAXA DE MORTALIDADE NO ESTADO DO PARÁ - BRASIL ENTRE OS ANOS DE 2000 E 2017. **Revista Saber Científico**, Porto Velho, v. 9, n. 2, p. 43-61, jul. 2020.