

FARMACOGENÉTICA ALIADA À EPIGENÉTICA NO CÂNCER INFANTIL

Data de aceite: 01/11/2023

Izabela Pereira Dall’Orto

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória – Espírito Santo
<https://lattes.cnpq.br/9244035885836883>

Raquel Furlani Rocon Braga

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória – Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/3846712826649367>

Érica Abeldt Nepomoceno

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória – Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/4767569860256461>

Vingrid Caroline Vargas Silva

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória – Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/6079240845672655>

Felipe Rodrigues Paganini

Universidade Nove de Julho
São Paulo - São Paulo
<http://lattes.cnpq.br/2923289914135077>

Matheus Correia Casotti

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória – Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/6184046265391814>

Lúri Drumond Louro

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória – Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/3817361438227180>

Eldamária V. W. Santos

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória – Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/4688343262832362>

Débora Dummer Meira

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória – Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/7199119599752978>

RESUMO: O câncer é um conjunto heterogêneo de doenças que afetam crianças e adultos em diferentes proporções. Apesar de sua origem ser similar, advinda de alterações no DNA, existem diferenças nos perfis neoplásicos das diferentes idades e fases da infância, demonstrando a atuação de fatores genéticos e epigenéticos diversos. Sendo o câncer uma das principais causas de morbimortalidade infantil, a farmacogenética surge no campo da terapia oncológica individualizada, buscando integrar a compreensão desses fatores para um tratamento direcionado e mais eficaz. Além disso, a eficiência da terapia depende também da compreensão de outros fatores, como a resistência aos antitumorais. Diante desse contexto, o presente estudo visa revisar conceitos genéticos e epigenéticos

relacionados ao câncer na infância e como isso pode impactar no tratamento frente à elucidação das assinaturas genéticas tumorais.

PALAVRAS-CHAVE: Câncer infantil; Epigenética; Farmacogenética.

PHARMACOGENETICS ALLIED WITH EPIGENETICS IN CHILDHOOD CANCER

ABSTRACT: Cancer is a heterogeneous group of diseases that affect children and adults in varying proportions. Despite having a similar origin, stemming from DNA alterations, there are differences in the neoplastic profiles across different ages and stages of childhood, indicating the involvement of diverse genetic and epigenetic factors. As cancer stands as a leading cause of pediatric morbidity and mortality, pharmacogenetics emerges within the realm of personalized oncology therapy, aiming to integrate the understanding of these factors for targeted and more effective treatment. Furthermore, the efficacy of therapy also relies on comprehending other factors, such as resistance to antitumor agents. Given this context, the present study aims to review genetic and epigenetic concepts related to childhood cancer and how this can impact treatment through the elucidation of tumor genetic signatures.

KEYWORDS: Childhood cancer; Epigenetics; Pharmacogenetics.

1 | INTRODUÇÃO

O câncer é um conjunto heterogêneo de doenças cuja origem comum são alterações no DNA. Os mecanismos para sua gênese são similares em adultos e crianças, no entanto, existem diferenças em características teciduais e comportamentos biológicos com o avanço da idade, reflexos de fatores genéticos e epigenéticos que atuam no surgimento e progressão das neoplasias. (PETRILLI *et al.*, 1997)

A identificação de biomarcadores moleculares surge, nesse cenário, como mecanismo para determinação de prognóstico, detecção do câncer e direcionamento da terapia. São variantes genéticas, assinaturas epigenéticas, alterações transcricionais e assinaturas proteômicas usadas na oncologia de precisão importantes para a sobrevivência dos pacientes e que permitem a identificação de assinaturas genéticas características a determinados subconjuntos de neoplasias. (SARHADI; ARMENGOL, 2022)

Dados apontados por Force *et al.*, 2019 apresenta o câncer infantil como a nona causa de doença em crianças em um contexto global. A estimativa atual de remissão em pacientes pediátricos com câncer é de 80%, dado este que teve aumento significativo com os progressos nas pesquisas e ensaios clínicos após a década de 40 (BUTLER *et al.*, 2021). No entanto, em contrapartida houve redução da sobrevivência de crianças com a doença, até então justificada pelos efeitos tardios resultantes das terapias atuais. (BUTLER *et al.*, 2021). As estimativas de sobrevivência em 5 anos para pacientes pediátricos com câncer segundo LEONG *et al.*, 2020 foram maiores para cânceres epiteliais malignos (84,2%) e tiveram a menor taxa para tumores do SNC (44,1%). Dentre os sobreviventes, a incidência de efeitos ao longo dos anos é superior a 50%. (BUTLER *et al.*, 2021).

Dessa maneira, o determinado estudo tem como objetivo abordar e trazer relevância para a relação entre o câncer pediátrico e a epigenética em prol de agregar aos estudos em desenvolvimento dessa temática uma vez compreendida sua indiscutível importância.

2 | METODOLOGIA

Foram selecionados artigos, segundo a abordagem de cada subtópico previamente determinado com relação com o tema proposto por meio das plataformas SCIELO e PUBMED, utilizando como chave de pesquisa: “*pharmacogenetics*” AND “*pediatric cancer*”; “*childhood cancer*”; “*resistance*” AND “*childhood*” AND “*cancer*”.

Os critérios para inclusão envolveram discussão abrangente de pelo menos um dos seguintes pontos: câncer infantil e epigenética. Dentro dessa lógica, foram excluídos os artigos que não apresentavam profundidade significativa para o assunto e construção do texto.

3 | ASSINATURA GENÉTICA CARACTERÍSTICA DO CÂNCER INFANTIL

Estudos a respeito da biologia particular de tumores infantis permitiu avanços terapêuticos significativos (WEISER *et al*, 2019), de forma a demonstrar a importância dos estudos aprofundados e direcionados a essa faixa etária em específico. Uma vez que muitos tumores apresentam altos níveis de anormalidades genéticas e cromossômicas, caracterizando determinada instabilidade genômica, é possível verificar uma importância na determinação desses tumores para compreensão de mecanismos de sobrevivência celular e proliferação (SOUTHGATE *et al*, 2020).

No contexto de câncer na infância, percebe-se que a tal instabilidade está relacionada a mutações mais recorrentes relacionadas a replicação do DNA e a superexpressão de oncogenes envolvidos com a verificação da fase G1, assim como com a ausência de expressão de telomerase e relações com os genes Regulador transcricional *ATRX* e *MYCN* (SOUTHGATE *et al*, 2020).

Associado a isso, tem-se o epigenoma. Este, por sua vez, é coordenado por diversos mecanismos como metilação do DNA, modificações de histonas e RNAs não codificantes, de forma a manter o equilíbrio transcricional e a saúde da célula. Aberrações decorrentes desses mecanismos alteram o equilíbrio promovendo progressão tumoral (FETAHU; TASCHNER-MANDL, 2021). Dentro dessa lógica, alguns estudos apontam uma possível relação entre tumores na infância e a regulação positiva e à regulação negativa da expressão gênica e protéica, em que poucos deles apresentam um alvo terapêutico identificável (OLLAURI-LBÁÑEZ; ASTIGARRAGA, 2021).

As diferenças entre as respostas terapêuticas específicas entre tumores na infância e idade adulta estão possivelmente relacionadas ao fato de que o câncer pediátrico apresenta mais alterações epigenéticas, enquanto o adulto demonstra um perfil maior de

mutações genéticas (ABEDALTHAGAFI *et al.*, 2021). No contexto de tumores de SNC, por exemplo, a presença de alterações recorrentes em variantes de histonas se torna um marco a ser analisado e avaliado no desenvolvimento terapêutico (ABEDALTHAGAFI *et al.*, 2021). Nessa avaliação também são considerados fatores intrínsecos da idade como a plasticidade cerebral e bioquímica tumoral, de forma que o estudo de tumores na infância devem ser criteriosos e avaliar o contexto específico e inerente a cada idade (BRAGA *et al.*, 2022).

4 | COMPARATIVO: UMA ANÁLISE DA ASSINATURA GENÉTICA EM CÂNCER NAS DIFERENTES IDADES DA INFÂNCIA

O câncer infantil representa um grupo diversificado de tumores de diferentes características genéticas, comportamento clínico e tipo histológico, que são classificados com base em sua morfologia (STELIAROVA-FOUCHER *et al.*, 2005). Em geral, as neoplasias infantis estão associadas ao sistema sanguíneo e aos tecidos de sustentação, com destaque para as leucemias, os tumores do sistema nervoso central (SNC) e os linfomas (INCA, 2023; STELIAROVA-FOUCHER *et al.*, 2017). Entretanto, embora existam muitos tipos diferentes de câncer infantil, algumas tendências gerais podem ser observadas nas diferentes faixas etárias (STELIAROVA-FOUCHER *et al.*, 2017). Dessa forma, a análise da assinatura genética em câncer infantil tem como objetivo identificar as mutações específicas que ocorrem nas células cancerígenas de crianças e adolescentes com idade de 0 a 14 anos (LITTLE, 1999).

I. Neoplasias fetais e neonatais

As neoplasias fetais e neonatais são aquelas detectadas durante o período gestacional ou nos primeiros meses de vida (ZAPATA-TARRÉS *et al.*, 2014). Elas são raras, representando uma pequena porcentagem de todos os tumores pediátricos, que corresponde a aproximadamente 1-2% dos casos (ESCUDERO *et al.*, 2021).

A causa do desenvolvimento dessas neoplasias é controversa e tem sido associada a alterações genéticas hereditárias ou mutações genéticas e epigenéticas adquiridas durante o desenvolvimento embrionário (SYLVESTER *et al.*, 2018; YIU; LI, 2015). Além disso, diversas anomalias genéticas congênitas, como a síndrome de Noonan, síndrome de Down e a síndrome de Beckwith-Wiedemann, estão associadas a predisposição de câncer neonatal (CHINTON *et al.*, 2019; PENNELLA *et al.*, 2018; BORJAS; MENDEZ, 2023).

Os principais tumores para essa faixa etária incluem teratomas extracranianos, neuroblastoma, tumores de partes moles, leucemia, tumores do SNC, tumores renais e hepáticos (ALAMO *et al.*, 2011).

Os teratomas extracranianos podem se desenvolver a partir de células dos três folhetos germinativos, sendo sua maior incidência na região sacrococcígea (CASS, 2021). A análise genômica de teratomas sacrococcígeos (TSC) apresentou baixa carga mutacional, indicando que o início e a progressão dessa neoplasia não estão associada a mutações condutoras (PHI, 2021). Sua origem tem sido relacionada a reprogramação epigenética das células germinativas, polimorfismos ou ganhos de mutações (PHI, 2021).

O desenvolvimento de neuroblastoma, um câncer do sistema nervoso simpático, é decorrente de alterações, como mutação, amplificação, deleção e rearranjo, nos genes *MYCN*, *ALK*, *ATRX*, *TP53*, *TERT*, e das vias *RAS/MAPK* e *TERT*, além de alterações no número de cópias e aberrações cromossômicas numéricas e segmentares. A progressão dessa neoplasia sofre, além disso, influência de fatores epigenéticos, de modo que, tanto o diagnóstico quanto o tratamento devem ser avaliados com base nos perfis de metilação do DNA, composição e/ou arquitetura da cromatina, que podem estar alteradas, padrões interrompidos de modificações pós-traducionais de histonas e expressão aberrante de RNAs não codificantes. (FETAHU; TASCHNER-MANDL, 2021)

Nessa faixa etária, também foram observados tumores renais, em menor proporção, cuja frequência foi reduzida nas idades mais avançadas. Desses, o mais frequente é o nefroma mesoblástico, um tumor benigno cujo prognóstico é mais severo para neonatos do que fetos. A variante celular associada à maioria dos casos surge de um rearranjo gênico e da fusão sequencial em *ETV6* a *NTRK3*, nos cromossomos 12p13 e 15q25. (ALAMO *et al.*, 2011; CASS, 2021)

II. Câncer infantil

Os tipos de tumores recorrentes durante a infância têm incidência variável entre as faixas etárias. Enquanto no câncer neonatal o destaque é para os teratomas extracranianos e neuroblastoma (ALAMO *et al.*, 2011), em crianças de até 4 anos o que se observa é a prevalência de leucemia e tumores do SNC, sendo ainda o mais comum o neuroblastoma. Em idades de 5-9 anos e 10-14 anos, destaca-se o aumento dos casos de tumores ósseos e linfomas, sendo, ainda, o tipo de câncer mais comum a leucemia (STELIAROVA-FOUCHER *et al.*, 2017).

Cheung *et al.*, 2012 realizaram um estudo comparativo das mutações genéticas em neuroblastoma entre grupos de lactantes (0 - <18 meses), crianças (18 meses - <12 anos), e adolescentes (≥ 12 anos). Observaram a prevalência de mutações somáticas em *ATRX* em adolescentes e adultos jovens (≥ 12 anos), 44% em neuroblastoma de estágio 4, ao passo que nunca detectaram alterações nesse gene em lactantes.

A leucemia linfoblástica aguda (LLA) é o tipo de leucemia pediátrica mais comum. Diversas alterações genéticas foram identificadas como precursoras de LLA, dentre as quais se destacam alterações cromossômicas numéricas e estruturais. Hiperploidia e translocação em $t(12;21)(p13;q22)$, $t(1;19)(q23;p13)$, $t(9;22)(q34;q11)$, com consequente

fusão dos genes ETV6-RUNX1, TCF3-PBX1 e BCR-ABL1, respectivamente, são as alterações genéticas mais frequentes. A transformação leucêmica, no entanto, é dependente de alterações epigenéticas, principalmente, metilação do DNA, acetilação de histonas e regulação por microRNAs (NAVARRETE-MENESES; PÉREZ-VERA, 2017).

5 | RESISTÊNCIA NO CÂNCER NA INFÂNCIA

A assinatura genética das neoplasias infantis é uma importante característica associada à resistência das células cancerosas aos tratamentos convencionais (YADAV *et al.*, 2016). Os mecanismos tumorais promotores desse cenário podem se manifestar após o início do tratamento ou se expressar antes, através da atuação de fatores inerentes à doença, que se ilustram na genética (CHAN *et al.*, 1995).

A resistência às terapias anti-neoplásicas pode ser dividida em duas categorias: extrínseca, que envolve baixa efetividade dos tratamentos ao falharem na atuação em sua forma ativa sobre o alvo molecular, ou intrínseca, a qual estão associados vários processos que provém da própria célula tumoral (FRUCI *et al.*, 2016). Em uma abordagem mais específica à resistência intrínseca, é válido ressaltar alguns dos mecanismos pelos quais ela se desenvolve, os quais, em grande maioria, possuem conexão estreita à genética, uma vez que os eventos moleculares dependem de proteínas que, por sua vez, são vinculadas ao perfil de expressão gênica (KUTTESCH, 1996).

De início, discute-se acerca do metabolismo alterado dos fármacos antitumorais, mecanismo pelo qual a variabilidade genética das enzimas que metabolizam o medicamento impede a transformação de um precursor no princípio ativo, portanto, tornam-se menos eficazes de acordo com o perfil de expressão dessas proteínas (SHAH, 2019). Outro mecanismo importante é o controle do efluxo dos quimioterápicos nas células-alvo, que é mediado nos cânceres pediátricos, principalmente, pela glicoproteína P. Essa proteína tem sua ativação promovida por vias oncogênicas e sua superexpressão ocasiona maior excreção do fármaco, o que confere resistência (CHAN *et al.*, 1995).

Ademais, as vias que coordenam as respostas a danos ao DNA, quando obtêm mutações de inibição de suas proteínas mediadoras ou silenciamento genético dessas, se tornam inviabilizadas para a indução da apoptose, portanto, a morte da célula tumoral pelo fármaco se torna, mais uma vez, dificultada (SHAH, 2019). Outra alteração que ocorre frequentemente é no gene que codifica os receptores de glicocorticóides, muito utilizados na terapia adjunta aos quimioterápicos. A mutação, polimorfismo ou variações epigenéticas nesse gene são alguns dos responsáveis por modificar a resposta à citotoxicidade de medicamentos, além de poder afetar a atividade transcricional de outros fatores por meio de interações proteína-proteína, logo, têm ação na proliferação celular do câncer e mecanismos de resistência (JEDRASZEK *et al.*, 2022). Além desses processos descritos, alguns outros podem ser citados, a exemplo da regulação da expressão de microRNA,

atuação de células-tronco carcinogênicas, ativação da telomerase, regulagens anormais de alvos de terapias imunológicas, mutações na tirosina quinase e efeitos do microambiente tumoral, como hipóxia, privação de glicose, aumento de pH e moléculas inflamatórias (GUIHO *et al.*, 2015; MCNEER *et al.*, 2019; SHAH, 2019;).

De maneira geral, a exposição à quimioterapia pode dar origem a rearranjos genômicos e mutações, selecionando, dessa forma, clones genéticos que possuem as alterações na assinatura genética que propiciam a sobrevivência da célula cancerígena, simultaneamente à inativação de clones que são sensíveis ao tratamento, dando continuidade à doença (MCNEER *et al.*, 2019). Em suma, uma variação genética pode afetar a atividade de proteínas que possuem efeitos em vias patológicas, alterando, desse modo, o comportamento celular diante dos tratamentos existentes (JEDRASZEK *et al.*, 2022).

Além disso, dentre as aberrações genômicas encontradas em posições específicas de cromossomos, a depender do tipo de neoplasia que se refere, há a possibilidade de ocorrência de eventos de variação no número de cópias, intimamente relacionados com a promoção de resistência para os cânceres pediátricos. A partir disso, a designação da presença desse tipo de variação genética é, potencialmente, um meio para a verificação de grupos populacionais que apresentariam resistência já durante o diagnóstico, funcionando como um biomarcador, permitindo assim uma avaliação individual e, portanto, maior índice de sucesso na terapia (CHENG *et al.*, 2019). Sendo assim, caracterizar a assinatura genética como forma de prognóstico pode ser benéfico aos pacientes. No entanto, trata-se de uma tarefa difícil, tendo em vista que, para grande parte dos cânceres pediátricos, são contabilizados mais de cem genes envolvidos na promoção da resistência (MINTZ *et al.*, 2005).

Desse modo, contemplando que o surgimento de mecanismos promotores da resistência tumoral ainda não é completamente esclarecido, buscam-se novas artefatos para que seja possível identificar e quantificar a expressão genética característica de cânceres infantis resistentes, a fim de conceder perspectivas no desenvolvimento de biomarcadores para facilitar o diagnóstico bem como de agentes terapêuticos minuciosamente específicos, associados a uma terapia multimodal a fim de se obter progressos no desfecho clínico para os pacientes pediátricos (KUTTESCH, 1996).

6 | FARMACOGENÉTICA E AS PERSPECTIVAS NO TRATAMENTO DE CÂNCER PEDIÁTRICO

Os avanços no tratamento do câncer pediátrico levaram ao aumento da porcentagem de crianças e adolescentes em remissão (INCA, 2023). Apesar disso, a quimiorresistência e a toxicidade associada aos tratamentos convencionais são responsáveis pelas taxas de mortalidade entre os pacientes pediátricos de câncer (GAÁL, 2022).

Existem ainda outros aspectos a serem considerados no contexto do tratamento de câncer pediátrico. No tratamento de tumores cerebrais, o desenvolvimento cerebral ainda está em conclusão, de modo que é preciso se atentar para que o tratamento não afete o desenvolvimento normal do cérebro, o que causaria efeitos gravíssimos a longo prazo. Por essa percepção, observa-se um número inferior de desenvolvimento de terapias voltadas ao câncer infantil, uma vez que resultados a longo prazo e efeitos colaterais precisam ser analisados de maneira mais criteriosa (OLLAURI-LBÁÑEZ; ASTIGARRAGA, 2021).

Diante desse cenário, a farmacogenética (PGx) surge como ferramenta para adequação do melhor tratamento disponível a cada paciente, visando maximizar a eficácia e diminuir a toxicidade e os efeitos tardios (OLIVEIRA *et al.*, 2021). A PGx é responsável por estudar como as variações genéticas individuais podem alterar a resposta de um indivíduo aos medicamentos. Essa alteração está relacionada ao DNA constitutivo de cada paciente (QUIÑONES *et al.*, 2017).

No contexto do câncer infantil, a PGx pode ser influenciada por variantes genéticas tumorais somáticas e polimorfismos de nucleotídeo único, dentre esses os que mais se destacam são inserções, deleções, variações no número de cópias genéticas e repetições genômicas. (OLIVEIRA *et al.*, 2021)

Outras mudanças no padrão de expressão gênica, como as alterações epigenéticas, são marcadores que podem ser aplicados na predição de quimiorresistência e estratificação de risco (GAÁL, 2022). A metilação do DNA na posição C₅ em resíduos de citosina é um mecanismo de silenciamento epigenético, estabilizado por DNA metiltransferases (DNMTs), a metilação aberrante de ilhas CpG é característica da carcinogênese. Acetilação, fosforilação, metilação e ubiquitinação em histonas são modificações epigenéticas bem definidas, assim como alterações em microRNAs (XU *et al.*, 2021).

As principais alterações genéticas em casos de LLA pediátrica são aneuploidia cromossômica, mutações pontuais e rearranjos, associados à metilação aberrante do DNA (XU *et al.*, 2021). Outros marcadores são mutações de oncohistona em tumores cerebrais e ósseos e em *SETD2* no carcinoma de células renais de células claras (GAÁL, 2022). Em neuroblastomas é analisada a presença de genes no tumor, dentre esses *ABL1*, *BCR*, *PML* e *RARA* (OLIVEIRA *et al.*, 2021).

CONCLUSÃO

Em conclusão, é possível notar a relevância do estudo epigenético entre as neoplasias pediátricas. Em geral, as alterações genéticas - mutações em genes como *MYCN*, *ALK*, *ATRX*, *TP53* - não são suficientes para a promoção e manutenção do câncer nessa faixa etária, sendo necessárias a ocorrência de alterações epigenéticas para tal, como metilação do DNA, modificações de histonas e RNAs não codificantes. O estudo dessas alterações corrobora para a compreensão de outros fatores como os mecanismos tumorais promotores de resistência às terapias convencionais e permite a individualização da terapia.

REFERÊNCIAS

- ABEDALTHAGAFI, Malak *et al.* **Epigenomics and immunotherapeutic advances in pediatric brain tumors.** NPJ Precision Oncology, v. 5, n. 1, p. 34, 2021.
- ALAMO, Leonor *et al.* **Congenital tumors: imaging when life just begins.** Insights into imaging, vol. 3, p. 2, 2011.
- BORGENVIK, Anna *et al.* **Targeting MYCN in molecularly defined malignant brain tumors.** Frontiers in oncology, v. 10, p. 626751, 2021.
- BORJAS, Mendoza Paulo A.; MAGDA D. Mendez. **Beckwith-Wiedemann Syndrome.** StatPearls, StatPearls Publishing, 6 February 2023.
- BRAGA, Raquel Furlani Rocon *et al.* **Importância Dos Estudos Genéticos Para A Compreensão Da Singularidade Do Tratamento Dos Gliomas Pediátricos De Alto Grau.** Pesquisas E Avanços Em Genética E Biologia Molecular, p. 54. 2022.
- BUTLER, Erin *et al.* **Recent progress in the treatment of cancer in children.** CA: a Cancer Journal for Clinicians, v. 71, n. 4, p. 315-332, 2021.
- CASS, Darrell L. **Fetal abdominal tumors and cysts.** Translational pediatrics, vol. 5, p. 10, 2021.
- CHAN, H S *et al.* **Multidrug resistance in pediatric malignancies.** Hematology/oncology clinics of North America, vol. 9, p. 275-318, 1995.
- CHENG, Lijun *et al.* **Integration of genomic copy number variations and chemotherapy-response biomarkers in pediatric sarcoma.** BMC medical genomics, vol. 12, p. 23, 2019.
- CHEUNG, Nai-Kong V. *et al.* **Association of age at diagnosis and genetic mutations in patients with neuroblastoma.** JAMA, vol. 10. p. 307, 2012.
- CHINTON, Josefina *et al.* **Caracterización clínica y molecular de niños con síndrome de Noonan y otras RASopatías en Argentina.** Archivos argentinos de pediatría, vol. 5, p. 117, 2019.
- Escudero, A. *et al.* **Genetic predisposition to fetal and neonatal cancer.** Clin Transl Oncol. vol. 6, p. 23, 2021.
- FETAHU, Irfete S.; TASCHNER-MANDL, Sabine. **Neuroblastoma and the epigenome.** Cancer and Metastasis Reviews, v. 40, n. 1, p. 173-189, 2021.
- FORCE, Lisa M. *et al.* **The global burden of childhood and adolescent cancer in 2017: an analysis of the Global Burden of Disease Study 2017.** The Lancet Oncology, v. 20, n. 9, p. 1211-1225, 2019.
- FRUCI, Doriana *et al.* **“Drug Transporters and Multiple Drug Resistance in Pediatric Solid Tumors.”** Current drug metabolism vol. 17, p. 308-16, 2016.
- GAÁL, Zsuzsanna. **Targeted Epigenetic Interventions in Cancer with an Emphasis on Pediatric Malignancies.** Biomolecules vol. 13, p. 61, 2022.

GUIHO, Romain *et al.* **TRAIL-based therapy in pediatric bone tumors: how to overcome resistance.** Future oncology (London, England), vol. 11, p. 535-42, 2015.

Instituto Nacional de Câncer (Brasil). INCA. **Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer.** – Rio de Janeiro: INCA, 2023.

Instituto Nacional do Câncer. INCA. **Tipos de Câncer: Câncer infantojuvenil.** Modificado em janeiro de 2023. [Acesso em 15 Jun 2023]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-infantojuvenil>.

JĘDRASZEK, Krzysztof *et al.* **Resistance Mechanisms in Pediatric B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia.** International journal of molecular sciences, vol. 6 p. 23, 2022.

KUTTESCH, J F Jr. **Multidrug resistance in pediatric oncology.** Investigational new drugs, vol. 14, p. 55-67, 1996.

LEONG, Elvynna *et al.* **Childhood Cancer Survival in Brunei Darussalam.** Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP, v. 21, n. 11, p. 3259, 2020.

LITTLE, J. 1999. **Epidemiology of Childhood Cancer IARC Scientific Publications 149.** Lyon: International Agency for Research on Cancer.

MCNEER, Nicole A. *et al.* **Genetic mechanisms of primary chemotherapy resistance in pediatric acute myeloid leukemia.** Leukemia, vol. 8. p. 33, 2019.

MINTZ, Michelle B. *et al.* **An expression signature classifies chemotherapy-resistant pediatric osteosarcoma.** Cancer research, vol. 5, p. 65, 2005.

NAVARRETE-MENESES, María del Pilar; PÉREZ-VERA, Patricia. **Alteraciones epigenéticas en leucemia linfoblástica aguda.** Boletín Médico del Hospital Infantil de México, vol. 74, p. 243-264, 2017.

Olivera, Gladys G *et al.* **Pharmacogenetics in Neuroblastoma: What Can Already Be Clinically Implemented and What Is Coming Next?.** International journal of molecular sciences, vol. 18, p. 22, 2021.

OLLAURI-IBÁÑEZ, Claudia; ASTIGARRAGA, Itziar. **Use of antiangiogenic therapies in pediatric solid tumors.** Cancers, v. 13, n. 2, p. 253, 2021.

PENNELLA, Carla L. *et al.* **Leucemia linfoblástica aguda en niños con síndrome de Down: análisis comparativo con pacientes sin síndrome de Down.** Archivos argentinos de pediatría, vol. 4, p. 116, 2018.

PETRILLI, A. S. *et al.* **Diferenças clínicas, epidemiológicas e biológicas entre o câncer na criança e no adulto.** Rev. Bras. Cancerol, vol. 3, p. 43, 2022.

PHI, Ji Hoon. **Sacroccocygeal Teratoma : A Tumor at the Center of Embryogenesis.** Journal of Korean Neurosurgical Society, vol. 3, p. 64, 2021.

Quiñones, Luis *et al.* **Clinical applications of pharmacogenomics.** Revista medica de Chile, vol. 4, p. 483-500, 2017.

- SARHADI, V. K.; ARMENGOL, G. **Molecular Biomarkers in Cancer**. Biomolecules. vol. 8, p. 12, 2022.
- SHAH, Nilay. **Dodging the bullet: therapeutic resistance mechanisms in pediatric cancers**. Cancer drug resistance (Alhambra, Calif.), vol. 3, p. 428-446, 2019.
- SOUTHGATE, Harriet ED *et al.* **Targeting the DNA damage response for the treatment of high risk neuroblastoma**. Frontiers in oncology, v. 10, p. 371, 2020.
- STELIAROVA-FOUCHER, Eva *et al.* **International Classification of Childhood Cancer, third edition**. Cancer, vol. 103, p. 7, 2005.
- STELIAROVA-FOUCHER, Eva *et al.* **International incidence of childhood cancer, 2001-10: a population-based registry study**. The Lancet. Oncology, vol. 6, p. 18, 2017.
- SYLVESTER, Dianne E. *et al.* **Investigation of clinically relevant germline variants detected by next-generation sequencing in patients with childhood cancer: a review of the literature**. Journal of medical genetics, vol. 12, p. 55, 2018.
- WEISER, Daniel A. *et al.* **Progress toward liquid biopsies in pediatric solid tumors**. Cancer and Metastasis Reviews, v. 38, p. 553-571, 2019.
- XU, Huan *et al.* **Genetic and Epigenetic Targeting Therapy for Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia**. Cells vol. 12, p. 10, 2021.
- YADAV, Babasaheb D *et al.* **Heterogeneity in mechanisms of emergent resistance in pediatric T-cell acute lymphoblastic leukemia**. Oncotarget vol. 37, p. 7, 2016.
- YIU, T. T.; LI, W. **Pediatric cancer epigenome and the influence of folate**. Epigenomics, vol. 6, p. 7, 2015.
- ZAPATA-TARRÉS, Marta *et al.* **Neoplasias malignas en el neonato**. Boletín médico del Hospital Infantil de México, vol. 5, p. 71, 2014.