

O USO DE INIBIDORES DE TIROSINA QUINASE NO TRATAMENTO DA LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA (LMC)

Data de submissão: 28/08/2024

Data de aceite: 01/11/2024

Cássia Rebeca Ferreira de Lima

Universidade Federal de Pernambuco
Recife – Pernambuco
<http://lattes.cnpq.br/4260984263779027>

Layza Fernanda Gomes Bezerra

Universidade Federal de Pernambuco
Recife – Pernambuco
<http://lattes.cnpq.br/3077773481600443>

Vycttor Mateus de Melo Alves da Silva

Universidade Federal de Pernambuco
Recife – Pernambuco
<http://lattes.cnpq.br/4671689733036359>

Vera Lúcia de Menezes Lima

Universidade Federal de Pernambuco
Recife – Pernambuco
<http://lattes.cnpq.br/8429792710135888>

RESUMO: As mutações genéticas, que ocorrem aleatoriamente durante a replicação do DNA, podem levar à formação de células cancerosas. A Leucemia Mieloide Crônica (LMC) é um exemplo de câncer causado por uma mutação no cromossomo Filadélfia, que resulta na produção excessiva de células mieloides. Os tratamentos disponíveis possuem estreita faixa terapêutica e maiores efeitos

colaterais, sendo necessário a utilização de alternativas mais eficazes. Os inibidores de Tirosina quinase, como imatinibe, responsáveis pela inibição da proteína BCR-ABL, são promissores por oferecer maior qualidade de vida aos pacientes. Esta revisão tem como objetivo compilar e discutir a importância das terapias para o LMC, com foco na evolução dos tratamentos disponíveis. A metodologia consistiu em uma revisão bibliográfica utilizando as bases de dados SCIELO, ScienceDirect e Google Scholar, utilizando como critério de inclusão aqueles trabalhos que abordassem as características e farmacoterapias da LMC. O tratamento da LMC foi revolucionado pela introdução dos inibidores de tirosina quinase, como o imatinibe, que inibem a proteína BCR-ABL, oferecendo aos pacientes uma maior qualidade de vida, porém até a chegada dos inibidores de tirosina quinase, outros medicamentos foram utilizados como bussulfano, hidroxiureia e interferon α , que apresentavam menor eficácia e maior taxa de mortalidade. A evolução no tratamento da LMC representa um marco na oncologia, ressaltando a necessidade de terapias direcionadas e personalizadas. Desta forma se torna fundamental o desenvolvimento de

novas gerações desses medicamentos, para superar as resistências desenvolvidas pelas células cancerosas, melhorando a adesão ao tratamento e resultados clínicos dos pacientes.

PALAVRAS-CHAVE: ANTITUMORAL; INIBIDOR DE TIROSINA QUINASE; LMC.

ABSTRACT: Genetic mutations that occur randomly during DNA replication can lead to the formation of cancer cells. Chronic Myeloid Leukemia (CML) is an cancer caused by a mutation in the Philadelphia chromosome, which results in the excessive production of myeloid cells. Available treatments have a narrow therapeutic range and greater side effects, requiring the use of more effective alternatives. Tyrosine kinase inhibitors, such as imatinib, which inhibit the BCR-ABL protein, are promising for offering a better quality of life to patients. This review aims to compile and discuss the importance of therapies for CML, focusing on the evolution of available treatments. The methodology consisted of a bibliographic review using the SCIELO, ScienceDirect and Google Scholar databases, using as inclusion criteria those studies that addressed the characteristics of CML and its pharmacotherapy. The treatment of CML was revolutionized by the introduction of tyrosine kinase inhibitors, such as imatinib, which inhibit the BCR-ABL protein, offering patients a better quality of life. However, until the arrival of tyrosine kinase inhibitors, other drugs were used, such as busulfan, hydroxyurea and interferon alpha, which were less effective and had a higher mortality rate. The evolution in the treatment of CML represents a milestone in oncology, highlighting the need for targeted and personalized therapies. Therefore, it is essential to develop new generations of these drugs to overcome the resistance developed by cancer cells, improving treatment adherence and clinical outcomes for patients.

KEYWORDS: Antitumor; CML; Tyrosine Kinase Inhibitor.

INTRODUÇÃO

Mutações genéticas são erros aleatórios que ocorrem durante o processo de auto-replicação e sua continuidade é determinada pela seleção natural, que decide quais mutações são benéficas e serão preservadas ao longo da evolução. Quando existem mutações em genes específicos relacionados ao controle do crescimento e divisão celular, ocorre a formação de células cancerosas. Alterações específicas no genoma contribuem para a gênese e evolução do câncer, tais como a mutação genética, a amplificação gênica e o rearranjo cromossômico (Jang *et al*, 2019; Vopson, 2022).

Marcado por um crescimento descontrolado, a proliferação de células cancerígenas facilita a penetração dessas células em outros tecidos do corpo chamado metástase, utilizando inclusive a corrente sanguínea e o sistema linfático como meio de transporte para se estabelecer em outros órgãos e tecido. A Leucemia Mieloide Crônica (LMC), é um tipo de câncer que afeta as células do sangue e da medula óssea. Neste distúrbio, ocorre uma proliferação descontrolada das células mieloides, que são responsáveis pela produção de eritrócitos e plaquetas, acometendo principalmente pacientes adultos em torno dos 40 anos (Kontomanolis *et al*, 2020; Minciocchi *et al*, 2021).

De acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA), entre 2020 e 2022, foram

diagnosticados cerca de 10.000 pacientes com leucemia. A taxa de casos na população masculina é alta, com 5.920 casos e incidência de quase 6 a cada 100.000, em comparação ao quantitativo de casos em mulheres, que foi de 4890 casos e incidência de 4,6 a cada 100.000. Esses dados são alarmantes pois destacam a importância do diagnóstico precoce, visto que a maioria dos diagnósticos são realizados tardiamente (INCA, 2020; Soares *et al.*, 2022).

O tratamento medicamentoso da LMC deve ser realizado de acordo com a fase da doença (crônica, acelerada ou blástica). Também são levados em consideração os potenciais efeitos colaterais e riscos associados a cada opção de tratamento. A escolha deve ser individualizada, objetivando a saúde integral do paciente, eficácia dos medicamentos e é nessa perspectiva que entram os inibidores de Tirosina Quinase no tratamento da LMC (Alfayez *et al.*, 2019).

Esses medicamentos têm revolucionado o tratamento da doença, proporcionando uma maior qualidade de vida aos pacientes. Os inibidores de tirosina quinase são divididos em duas gerações: primeira geração (imatinibe) e segunda geração (dasatinibe, nilotinibe e bosutinibe). Atuam inibindo a atividade da proteína BCR-ABL, que é responsável pela proliferação descontrolada das células leucêmicas na LMC. A proposta diferenciada dos inibidores de tirosina quinase em relação aos tratamentos convencionais da LMC está na sua eficácia e seletividade, proporcionando uma resposta mais rápida e duradoura. Além disso, esses medicamentos têm a vantagem de serem administrados por via oral, facilitando a adesão ao tratamento e reduzindo a necessidade de internações hospitalares (Kronick *et al.*, 2023). Visando compreender a evolução no tratamento da Leucemia mielóide crônica e a introdução dos inibidores de tirosina quinase, esta revisão tem como objetivo compilar e discutir a importância dessas terapias.

METODOLOGIA

A metodologia consistiu em uma revisão bibliográfica utilizando as bases de dados SCIELO, Sciencedirect e Google Acadêmico. Foram selecionados artigos em português, inglês e espanhol, publicados entre 2019 e 2024, utilizando as palavras chaves: LMC, inibidor de tirosina quinase, mutações genéticas, Bussulfano, Hidroxiureia, Interferon α , Imatinibe. Foi utilizado como critério de inclusão aqueles artigos que abordavam os mecanismos de ação das terapias utilizadas, além de artigos base para a compreensão do histórico do tratamento da LMC.

FISIOPATOLOGIA

A LMC é causada por uma alteração genética chamada Cromossomo Filadélfia (Ph), que resulta de uma translocação cromossômica específica entre os cromossomos das posições 9 e 22. Isso leva à formação de um gene chamado BCR-ABL, que é a fusão

do gene BCR com o gene ABL, estimulando a produção excessiva de células mieloides (Roskoski, 2022), como pode ser visto na Figura 1. Os sintomas da LMC podem incluir fadiga, fraqueza, perda de peso, dor abdominal, sensação de saciedade após comer uma pequena quantidade de comida, febre e aumento do baço (Braun *et al.*, 2020).

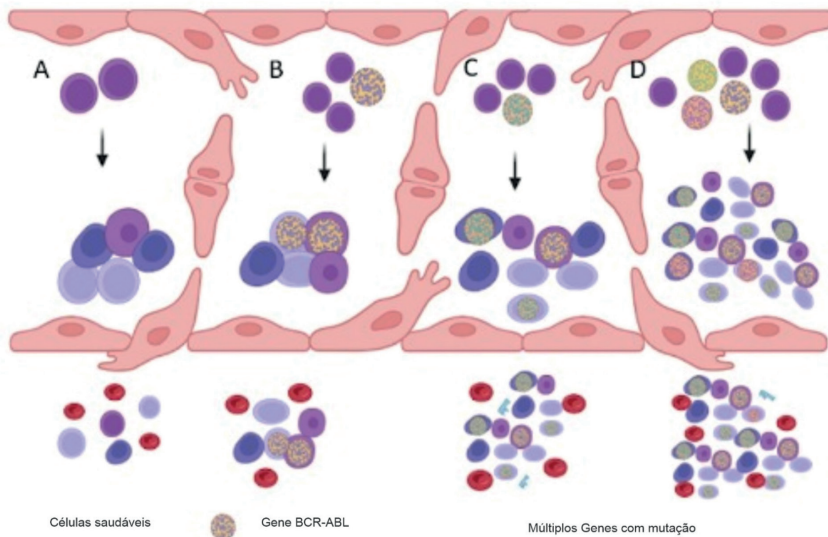


Figura 1. Comparação entre a reprodução de células na medula óssea em indivíduos saudáveis e em pacientes com LMC com mutação BCR-ABL.

Autor (2024). A) Células da medula óssea se reproduzindo em indivíduos saudáveis. B) Reprodução de células em pacientes com LMC com mutação BCR-ABL. C) e D) Produção excessivas de células mieloides.

A expressão do gene BCR-ABL1 pode ser observada como resposta da exposição à radiação, translocações aleatórias ou mesmo em indivíduos saudáveis. Situado no cromossomo Ph, esse gene produz a oncoproteína p210 por (210 kD), desempenhando um papel crucial na transformação das células hematológicas neoplásicas na LMC. A proteína BCR-ABL1 p210 atua ativando a via da tirosina quinase, o que resulta em um aumento na transdução de sinais de vias oncogênicas. Sua atividade pode estar relacionada à ativação de vias como a Fosfatidilinositol 3-quinase/proteína quinase B (PI3K/AKT), que influencia a proliferação celular, o oncogene C-MYC, que afeta fatores de transcrição, e até mesmo a Janus quinase/sinal transdutor e ativador da transcrição (JAK/STAT), que pode desempenhar funções desde a divisão celular até a apoptose (Quintás *et al.*, 2022; Rinaldi *et al.*, 2023).

Na LMC as células-tronco hematopoiéticas saudáveis, que normalmente são responsáveis pela produção de células sanguíneas normais, adquirem uma mutação genética chamada translocação BCR-ABL1. Essa mutação resulta da troca de material

genético entre os cromossomos de posição 9 e 22, formando o cromossomo Filadélfia (Suttorp *et al.*, 2021). Assim, as células-tronco hematopoiéticas com a translocação BCR-ABL1 terão uma vantagem na proliferação, pois os fatores que normalmente impedem o crescimento delas são menos eficazes ou não funcionam, ou seja irão possuir uma vantagem na proliferação devido à sua resposta aprimorada aos fatores de crescimento. Em resumo, a presença de BCR-ABL1 nas células-tronco do sangue as torna mais propensas a se transformar em células-tronco da leucemia, substituindo as células-tronco saudáveis. Cerca de 10% dos pacientes podem não possuir o cromossomo filadélfia, mas ainda é possível encontrar os oncogenes BCR-ABL1 (Gudimetla *et al.*, 2020).

DIAGNÓSTICO

A LMC é subdividida em três fases: crônica, acelerada e blástica, contendo um perfil hematológico distinto em cada fase (Tabela 1). Na fase crônica, os sintomas apresentam-se de forma leve e podem até ser imperceptíveis. A principal alteração no hemograma é o elevado valor de glóbulos brancos, com presença de granulócitos, e a detecção do cromossomo Filadélfia. Além disso, a biópsia da medula óssea pode mostrar um aumento na produção de células mieloides anormais, mesmo com o número diminuído de blastos (Ochi, 2023).

Na fase acelerada, a progressão da doença tem sintomas mais graves, com o desenvolvimento de fadiga extrema, perda de peso e, por vezes, aumento do baço (esplenomegalia). Os achados hematológicos fundamentais envolvem um aumento significativo na proporção de blastos na medula óssea (geralmente acima de 10%) e a possibilidade da translocação t(9;22)(q34;q11), além de outras anormalidades cromossômicas, como trissomia do cromossomo 8, deleção do braço longo do cromossomo 7 (del(7q)), duplicação do cromossomo 1q e outros rearranjos cromossômicos complexos, além do cromossomo Filadélfia (How *et al.*, 2021).

Na fase blástica da LMC, atinge seu estágio mais agressivo, em que um número expressivo de células na medula óssea se tornam blastos, que são células imaturas e não funcionais. Os achados nesta fase incluem o grande número de blastos na medula óssea, anemia, sangramento e infecções frequentes, além da possibilidade de invasão de outros órgãos e tecidos além da medula óssea. A Fase blástica pode ser dividida em duas subfases: linfóide e mielóide. A origem das células imaturas envolvidas irá diferenciá-las, pois na subfase linfóide os blastos são células provindas do linfócito, e na mielóide os blastos são provenientes do mielócito. Essa diferenciação é importante porque o tratamento e prognóstico podem variar dependendo do tipo de fase blástica presente (Senapati *et al.*, 2023).

Fase da doença	Contagem de reticulócito	Diferencial	Eritrograma	Plaquetas
Fase crônica	Leucocitose (>50.000 leucócitos / mm3), desvio à esquerda.	Predomínio de neutrófilos e mielócitos , contagem ↓ metamielócitos, raros promielócitos, presença de até 10% de blastos , basófilos e eosinófilos ↑.	Anemia normocítica e normocrômica , presença de eritroblastos.	normal ou elevado
Fase Acelerada	Leucocitose crescente (>100.000 leucócitos/mm3)	Aumento de blastos (10 a 19%) e basófilos (≥ 20%)	Anemia crescente	<100.000 ou >1.000.00
Fase blástica				Aumento de blastos (20%)

Tabela 1. Perfil do hemograma nas diferentes fases da Leucemia Mielóide Crônica.

Perfil Hematológico característico da Leucemia Mieloide Crônica (LMC) nas diferentes fases que podem ser observados no paciente.

TRATAMENTO

Antes da introdução dos inibidores de tirosina quinase, o tratamento da Leucemia Mieloide Crônica (LMC) representava um desafio, frequentemente vinculado a resultados limitados quanto à melhora do quadro clínico. Em épocas anteriores, as alternativas terapêuticas para a LMC envolviam procedimentos convencionais, como quimioterapia e radioterapia. Contudo, essas estratégias não eram direcionadas especificamente às células cancerígenas, muitas vezes acarretando efeitos colaterais significativos e conferindo apenas benefícios temporários. Na Figura 2 pode-se observar a linha do tempo do tratamento da LMC.

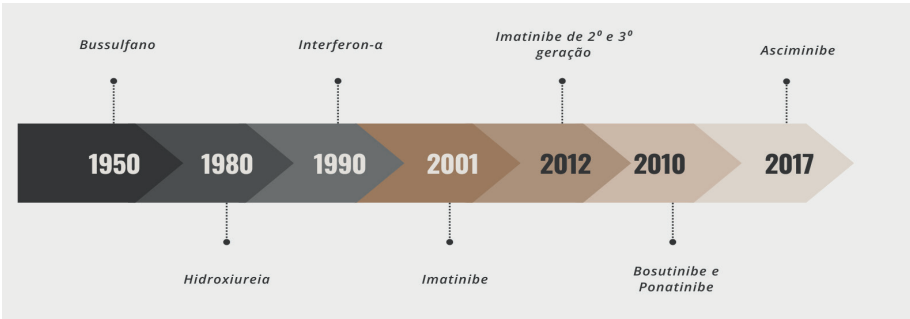


Figura 2. Linha do tempo da evolução do tratamento da LMC.
Autor (2024).

MECANISMOS DE AÇÃO DAS VIAS DE TRATAMENTOS ENTRE 1950 E 1970

A droga pioneira no tratamento da LMC foi o bussulfano, utilizado a partir da década de 1950. Essa substância age seletivamente nas células sanguíneas, especialmente na linhagem granulocítica. Os efeitos colaterais mais frequentes apresentados incluem problemas pulmonares e uma redução prolongada na produção de células sanguíneas. Apesar disto, o bussulfano era considerado seguro, proporcionando resultados superiores aos da radioterapia, no entanto, não era capaz de adiar a ocorrência da crise blástica (Mello, 2004).

Em meados de 1970, a hidroxiureia começou a ser utilizada por sua habilidade de influenciar positivamente células em rápida divisão, atuando como um antimetabólito ao inibir a síntese do DNA, desencadeando interferências no metabolismo celular. A hidroxiureia é capaz de inibir a enzima ribonucleotídeo redutase, vital para a formação de nucleotídeos. Isto resulta na diminuição da disponibilidade destes componentes essenciais do DNA, interrompendo a replicação do DNA, impactando a capacidade proliferativa e de divisão celular (Al-amleh *et al.*, 2022; Kockerols *et al.*, 2022).

Além de contribuir para o controle da hiperleucocitose na LMC, a hidroxiureia é frequentemente empregada para normalizar a contagem sanguínea, reduzindo a produção de leucócitos. Além disso, contribui para a redução da esplenomegalia, um sintoma comum em certas formas de leucemia (Jabbour *et al.*, 2020). Apesar de sua eficácia, a hidroxiureia pode gerar efeitos colaterais, incluindo azoospermia, citopenias, amenorreia e infiltrados pulmonares. Por isso, seu uso foi descontinuado por não apresentar benefícios na sobrevida dos pacientes e na redução dos avanços da LMC (Hochhaus *et al.*, 2020).

MECANISMOS DE AÇÃO DO INTERFERON A (1980 A 1990)

O interferon α , teve uso incentivado a partir dos anos 80, sendo uma classe de proteínas que desempenha um papel crucial na resposta imunológica do corpo. Quando utilizado no tratamento LMC, o interferon α era administrado para modular a atividade das células do sistema imunológico, especialmente no que diz respeito à inibição do crescimento das células leucêmicas (Hehlmann., 2020). A via de ação do interferon α envolve a mediação da comunicação entre diferentes células do sistema imunológico, como o estímulo à atividade de células natural killer (NK) e resposta imunológica antitumoral (Hussain *et al.*, 2023).

As NKs são mobilizadas para reconhecer e destruir as células leucêmicas, atuando também na capacidade de divisão e multiplicação destas. O interferon α regula negativamente a expressão de genes associados à proliferação celular desordenada, ajudando a controlar o crescimento excessivo das células leucêmicas na medula óssea. Outro mecanismo de ação está associado a ativação da via intracelular JAK-STAT (Janus Quinase-Signal Transducer and Activator of Transcription). Essa ativação desencadeia

uma resposta que leva à inibição da replicação e à indução da apoptose (morte celular programada) (Bauvois *et al.*, 2021).

O processo de ativação inicia-se quando o interferon α se liga ao seu receptor (IFNAR) na superfície da célula, e esta ligação desencadeia a ativação das Janus quinases (JAK), que são proteínas quinases associadas ao receptor. As JAKs fosforilam o receptor IFNAR, fornecendo locais de ligação para as proteínas STAT (Signal Transducer and Activator of Transcription). Estas proteínas são então fosforiladas pelas JAKs e se dissociam do receptor, migrando para o núcleo da célula. No núcleo, as proteínas STAT ativadas atuam como fatores de transcrição, ligando-se a sequências específicas de DNA chamadas elementos responsivos ao interferon (ISREs - Interferon Stimulated Response Elements), presente em certos gene (Wang *et al.*, 2024).

A ligação das proteínas STAT aos ISREs promove a transcrição de genes específicos associados à resposta ao interferon, incluindo genes que inibem a proliferação celular e induzem a apoptose nas células leucêmicas. Essa cascata de eventos resulta na regulação negativa da expressão de genes associados à proliferação desordenada e na indução da apoptose, contribuindo para controlar o crescimento excessivo das células leucêmicas na medula óssea (Healy *et al.*, 2021).

A ação do ISRE atua na diferenciação de células cancerígenas, estimulando-as a se transformarem em células maduras e funcionalmente normais. Outro efeito positivo do interferon α é sua ação inibitória sobre a formação de novos vasos sanguíneos (angiogênese), reduzindo a capacidade do tumor de criar uma rede vascular, limitando o suprimento de nutrientes (Ni *et al.*, 2018). Embora o interferon α tenha sido utilizado no tratamento da LMC, a introdução de inibidores de tirosina quinase tem se tornado mais prevalente devido à sua maior eficácia e tolerabilidade, no entanto este medicamento é considerado uma opção terapêutica em determinadas situações ou em combinação, incluindo com o imatinibe (Bunimovich-mendrazitsky *et al.*, 2019).

MECANISMOS DE AÇÃO DOS INIBIDORES DE TIROSINA QUINASE (2001 A 2017)

A verdadeira revolução no tratamento da LMC surgiu com a introdução do imatinibe no ano de 2001, sendo o medicamento pioneiro da classe dos inibidores de tirosina quinase. O imatinibe demonstrou ser altamente eficaz (Figura 2), reduzindo de forma expressiva a taxa de mortalidade da LMC.

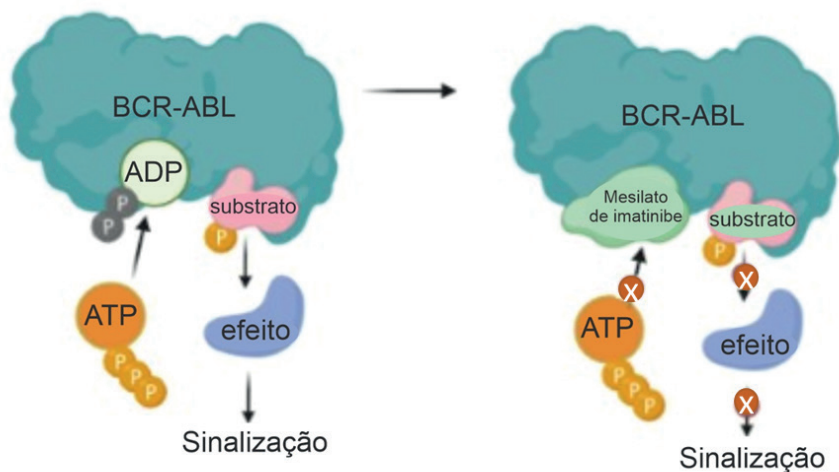


Figura 2. Mecanismos de ação dos Inibidores de tirosina quinase

Autor (2024).

O mesilato de imatinibe (Glivec®), foi descoberto por Zimmermann em 1993 e desenvolvido pela Glivec® em 2001. A via de ação do imatinibe é especificamente direcionada à inibição seletiva da tirosina quinase BCR-ABL. Esta quinase, formada pela fusão dos genes BCR e ABL, é responsável por desencadear vias de sinalização anormais associadas ao crescimento e sobrevivência descontrolados das células leucêmicas, que são interrompidas quando a enzima é inibida. Uma característica crucial do funcionamento da imatinibe é sua capacidade de induzir a morte celular programada nas células leucêmicas, reduzindo a carga tumoral e as complicações nas fases crônicas da LMC (Bhavani., 2023; Eitsert., 2023).

Além disso, o imatinibe atua de maneira seletiva em células em estado ativo de divisão, enquanto células saudáveis em repouso são menos afetadas, proporcionando uma seletividade relativa. A terapia com imatinibe não apenas demonstra eficácia nas fases iniciais da LMC, mas também pode trazer benefícios para pacientes na fase blástica. Em fases de transformação, o imatinibe demonstra uma resposta hematológica positiva de 69%, enquanto na crise blástica esse índice é de 52%. A resposta hematológica embora eficaz é de curta duração (BRASIL, 2013). Sua ação específica na inibição da tirosina quinase BCR-ABL o torna uma terapia alvo-específica, direcionando-se diretamente às células leucêmicas sem afetar significativamente as células normais. (Singh *et al.*, 2020)

As gerações seguintes desta classe de medicamentos como dasatinibe, nilotinibe, bosutinib e ponatinib, surgiram após o sucesso do imatinibe. Estas drogas foram desenvolvidas para superar resistências das classes anteriormente utilizadas no tratamento e aprimorar a eficácia, proporcionando uma gama de opções no tratamento

destes pacientes (Waller *et al.*, 2018).

CONCLUSÃO

Os inibidores de tirosina quinase, especialmente o mesilato de imatinibe (Glivec®), se mostrou mais efetivo que demais tratamentos, tais como o bussulfano, a hidroxiureia e o interferon α , sendo um marco no tratamento da LMC. Este fármaco atua seletivamente na proteína BCR-ABL, transformando esta condição frequentemente fatal em uma doença tratável, que pode ser observado nas gerações de inibidores de tirosina quinase, que expandiram as opções terapêuticas, melhorando a eficácia e resistência.

REFERÊNCIAS

ALFAYEZ, Mansour et al. Sudden blastic transformation in treatment-free remission chronic myeloid leukaemia. **British Journal of Haematology**, v. 187, n. 4, 2019.

AL-AMLEH, E. K. et al. Investigation of the Effect of Imatinib and Hydroxyurea Combination Therapy on Hematological Parameters and Gene Expression in Chronic Myeloid Leukemia (CML) Patients. **Journal of Clinical Medicine**, v. 11, n. 17, p. 4954, 2022.

BHAVANI, N. et al. Imatinib mesylate: Recent drug used in oncology. **GSC Biological and Pharmaceutical Sciences**, v. 22, n. 2, p. 173-186, 2023.

BRASIL. **Secretaria de Atenção à Saúde Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Leucemia Mieloide Crônica do Adulto**. Portaria nº 1.219, de 4 de novembro de 2013.

BAUVOIS, Brigitte et al. Activation of interferon signaling in chronic lymphocytic leukemia cells contributes to apoptosis resistance via a JAK-Src/STAT3/Mcl-1 signaling pathway. **Biomedicines**, v. 9, n. 2, p. 188, 2021.

BRAUN, T. P. et al Response and resistance to BCR-ABL1-targeted therapies. **Cancer Cell**, v. 37, n. 4, p. 530-542, 2020.

BUNIMOVICH-MENDRAZITSKY, S. et al. Optimization of Interferon-Alpha and Imatinib Combination Therapy for Chronic Myeloid Leukemia: A Modeling Approach. **Advanced Theory and Simulations**, v. 2, n. 1, p. 1800081, 2019.

CAROFIGLIO, F. et al. Bcr-Abl tyrosine kinase inhibitors in the treatment of pediatric CML. **International journal of molecular sciences**, v. 21, n. 12, p. 4469, 2020.

EITSERT, N. Indian Pharmaceutical Patenting Under Section 3 (D): A Model for Developing Countries. **IP Theory**, v. 12, n. 2, p. 3, 2023.

HUSSAIN, Md Sadique et al. From nature to therapy: Luteolin's potential as an immune system modulator in inflammatory disorders. **Journal of biochemical and molecular toxicology**, v. 37, n. 11, p. e23482, 2023.

HOCHHAUS, A et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. **Leukemia**, v. 34, n. 4, p. 966-984, 2020.

HOW, J. et al, Blast and accelerated phase CML: room for improvement. **Hematology**, v. 2021, n. 1, p. 122-128, 2021.

JABBOUR, E. et al Chronic myeloid leukemia: 2020 update on diagnosis, therapy and monitoring. **American journal of hematology**, v. 95, n. 6, p. 691-709, 2020.

JANG, H., S. et al. Transposable elements drive widespread expression of oncogenes in human cancers. **Nature genetics**, v. 51, n. 4, p. 611-617, 2019.

KOCKEROLS, C. CB et al. The use of hydroxyurea pretreatment in chronic myeloid leukemia in the current tyrosine kinase inhibitor era. **Haematologica**, v. 107, n. 8, p. 1940, 2022.

KONTOMANOLIS, E. N. et al. Role of oncogenes and tumor-suppressor genes in carcinogenesis: a review. **Anticancer research**, v. 40, n. 11, p. 6009-6015, 2020.

KRONICK, O et al. Hematological adverse events with tyrosine kinase inhibitors for chronic myeloid leukemia: A systematic review with meta-analysis. **Cancers**, v. 15, n. 17, p. 4354, 2023.

MINCIACCHI, V. R. et al. Chronic myeloid leukemia: a model disease of the past, present and future. **Cells**, v. 10, n. 1, p. 117, 2021.

NI, L. et al. Interferon gamma in cancer immunotherapy. **Cancer medicine**, v. 7, n. 9, p. 4509-4516, 2018.

OCHI, Y. Genetic landscape of chronic myeloid leukemia. **International Journal of Hematology**, v. 117, n. 1, p. 30-36, 2023.

RINALDI, I. et al. Chronic Myeloid Leukemia, from Pathophysiology to Treatment-Free Remission: A Narrative Literature Review. **Journal of Blood Medicine**, p. 261-277, 2023.

ROSKOSKI, J. Targeting BCR-Abl in the treatment of Philadelphia-chromosome positive chronic myelogenous leukemia. **Pharmacological Research**, v. 178, p. 106156, 2022.

SENAPATI, J et al. Pathogenesis and management of accelerated and blast phases of chronic myeloid leukemia. **Leukemia**, v. 37, n. 1, p. 5-17, 2023.

SINGH, Jasjit et al. A systematic study of hematological and molecular response to generic imatinib mesylate therapy in patients of chronic myeloid leukemia. **Indian Journal of Basic & Applied Medical Research**, v. 9, n. 3, 2020.

SOARES, M. R. et al. Mortality trend and analysis of potential years of life lost due to leukemia and lymphoma in Brazil and Mato Grosso. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 25, n. Supl 1, p. e220008, 2022.

SUTTROP, M.et al. Definition, epidemiology, pathophysiology, and essential criteria for diagnosis of pediatric chronic myeloid leukemia. **Cancers**, v. 13, n. 4, p. 798, 2021.

GUDIMETLA, K. et al. Review on Pathophysiological and Pharmacotherapeutic approach on Chronic Myeloid Leukemia. **Research Journal of Pharmacy and Technology**, v. 13, n. 6, p. 2971-2976, 2020.

HEALY, F. M. et al Recent progress in interferon therapy for myeloid malignancies. **Frontiers in Oncology**, v. 11, p. 769628, 2021.

HEHLMANN, R. Chronic myeloid leukemia in 2020. *Hemasphere*, v. 4, n. 5, 2020.

QUINTÁS-C.A. et al. Molecular biology of bcr-abl1–positive chronic myeloid leukemia. ***Blood***. 2022;113(8):1619–1630. doi:10.1182/blood-2008-03-144790

VOPSON, Melvin M. A possible information entropic law of genetic mutations. **Applied Sciences**, v. 12, n. 14, p. 6912, 2022.

WALLER, C. F. Imatinib mesylate. **Small molecules in hematology**, p. 1-27, 2018.

WANG, Yihui et al. Deciphering JAK/STAT signaling pathway: A multifaceted approach to tumorigenesis, progression and therapeutic interventions. **International Immunopharmacology**, v. 131, p. 111846, 2024.