

CAPÍTULO 4

SÍNDROME DE DOWN & LEUCEMIAS: BIOLOGIA ASSOCIADA À CLÍNICA



<https://doi.org/10.22533/at.ed.445172411204>

Data de aceite: 21/11/2024

Raquel Queiroz e Silva

Universidade Federal de Jataí
Jataí - GO, Brasil
0009-0000-2116-1602

Fábio Morato de Oliveira

Universidade Federal de Jataí
Jataí - GO, Brasil
0000-0002-4821-445X

RESUMO: Crianças com síndrome de Down (SD) têm uma predisposição 10 a 20 vezes maior para desenvolver leucemia aguda em comparação com a população geral, com maior ocorrência para a leucemia mielóide. Embora pacientes com síndrome de Down, portadores de leucemia mieloide, sejam conhecidos como um subtipo com bom prognóstico, os pacientes que sofrem recaída enfrentam um prognóstico desfavorável. A leucemia linfocítica aguda na SD é considerada de mau prognóstico. A taxa de recaída dessa combinação, em comparação com seus pares sem SD, é considerada elevada. Hoje dispomos de uma melhor compreensão sobre o espectro mutacional das leucemias associadas à SD. Estudos utilizando modelos baseados em células-tronco embrionárias, células-tronco

pluripotentes induzidas e modelos animais lançaram luz sobre o mecanismo pelo qual essas mutações contribuem para a iniciação e progressão da doença. Neste capítulo, listamos o conhecimento biológico, assim como estratégias de tratamento atualmente disponíveis para leucemias associadas à SD. Focamos nos mecanismos de iniciação e progressão da leucemia em crianças com SD e destacamos os novos alvos moleculares com maior sucesso em ensaios pré-clínicos que têm potencial para avançar para a clínica.

PALAVRAS-CHAVE: Síndrome de Down; Leucemias; LMA; LLA

DOWN SYNDROME & LEUKEMIAS: BIOLOGY ASSOCIATED WITH THE CLINIC

ABSTRACT: Leukemia compared to the general population, with a higher occurrence of myeloid leukemia. Although patients with Down syndrome and myeloid leukemia are known as a subtype with a good prognosis, those who relapse face an unfavorable outlook. Acute lymphoblastic leukemia in DS is considered to have a poor prognosis. The relapse rate for this combination, compared to their peers without DS, is considered high.

Today, we have a better understanding of the mutational spectrum of leukemias associated with DS. Studies using models based on embryonic stem cells, induced pluripotent stem cells, and animal models have shed light on the mechanism by which these mutations contribute to the initiation and progression of the disease. In this chapter, we list the biological knowledge, as well as the treatment strategies currently available for DS-associated leukemias. We focus on the mechanisms of leukemia initiation and progression in children with DS and highlight new molecular targets with greater success in preclinical trials that have the potential to advance to the clinic.

KEYWORDS: Down syndrome; Leukemia; AML; ALL

INTRODUÇÃO

As crianças com síndrome de Down (SD, trissomia 21) têm um risco significativamente aumentado de desenvolver leucemia, tanto mielóide quanto linfóide, em comparação à população pediátrica geral. Entender os mecanismos de predisposição à leucemia relacionados à trissomia 21 constitutiva (T21) e caracterizar o panorama genético e a patogênese em múltiplos estágios das leucemias associadas à SD levaram a descobertas importantes nas últimas duas décadas. Notavelmente, muitos dos mecanismos genéticos, celulares e moleculares encontrados nas leucemias associadas à SD são relevantes em indivíduos sem SD, já que o ganho do cromossomo 21 também é frequentemente observado em malignidades hematológicas como um evento somático.

Houve progressos significativos no tratamento de crianças com leucemia mieloide da síndrome de Down (LM-SD), com a sobrevida de 5 anos, em torno de 90%. Em contraste, crianças com leucemia linfoblástica aguda, de linhagem B, associada à síndrome de Down (LLA-SD) apresentam piores desfechos do que as crianças sem SD com LLA, em parte devido à alta sensibilidade à quimioterapia. Os desfechos para leucemia refratária em crianças com SD são extremamente desfavoráveis, destacando a necessidade de melhorar a qualidade dos cuidados para essas crianças, que apresentam outros problemas de saúde associados à T21 que complicam seu tratamento quimioterápico.

EPIDEMIOLOGIA DA SÍNDROME DE DOWN E LEUCEMIA

Estudos sobre os padrões epidemiológicos únicos de câncer em crianças com síndrome de Down (SD) incluem aqueles que identificaram um risco aumentado de leucemia, variando de um aumento de 3 a 100 vezes, sendo a verdadeira estimativa de risco de 10 a 20 vezes. A proporção de leucemias linfóides para mieloides é maior em crianças sem SD, em uma razão de 5:1, enquanto em crianças com SD essa razão é mais próxima de 1:1. Um dos maiores estudos que investigaram a incidência de leucemia em crianças com SD foi um estudo dinamarquês, que examinou 2.814 crianças com SD, com atualizações de longo prazo fornecidas em 2016. No geral, o risco cumulativo de leucemia em crianças com SD é de 2% até os 5 anos de idade e 2,5% até os 30 anos de idade. Na

leucemia linfoblástica aguda da síndrome de Down (LLA-SD), cerca de 50% dos pacientes apresentam hiperexpressão do gene **CRLF2** e 20% têm mutações no gene **JAK2**. Mutações no gene **GATA1** são observadas em quase todos os pacientes com leucemia mieloide associada à síndrome de Down (LM-SD), mas estão ausentes em crianças sem SD. A LM-SD também está associada a mutações somáticas em outros genes, sendo o grupo mais comum de alterações encontrado nos genes que codificam os efetores do complexo **coesina**, bem como reguladores epigenéticos.

Outro aspecto incomum do espectro de cânceres na SD é a frequência reduzida de tumores sólidos nesta população, exceto no caso de câncer testicular. Explicações possíveis para essa menor incidência de câncer foram discutidas em importantes estudos desenvolvidos. Com base nessas observações, recomendações de rastreamento de câncer para adultos com SD incluem a triagem de câncer de cólon semelhante ao público geral, sem necessidade de rastreamento de câncer de mama e rastreamento de câncer cervical apenas em mulheres sexualmente ativas com 25 anos ou mais. Recomenda-se o rastreamento anual do câncer testicular entre 15 e 45 anos.

LEUCEMIAS MIELOIDES E SÍNDROME DE DOWN

Os principais subconjuntos clínicos de leucemias associadas à síndrome de Down (SD) são: (i) mielopoiese anormal transitória (TAM); (ii) LM-SD com mutação no gene **GATA1s**; e (iii) leucemia linfoblástica aguda da síndrome de Down (LLA-SD). Um estudo recente que examinou o risco de leucemia em uma coorte de 3,9 milhões de crianças, das quais 4.401 tinham SD, documentou um risco estatisticamente significativo de leucemia mieloide aguda (LMA) antes dos 5 anos de idade, com o risco sendo maior para LM-SD (Rethoré e cols., 2020). Isso levanta a questão de saber se todas as crianças com SD devem ser rastreadas empiricamente para **GATA1s**. Abordagens de intervenção precoce, como o ensaio de prevenção TMD 2007 (TMD07), no qual 102 bebês com SD e sintomas clínicos de TAM foram tratados no diagnóstico ou 8 semanas após a detecção positiva de doença residual mínima (MRD), utilizando quimioterapia com dose baixa de citarabina, mostraram uma redução na mortalidade relacionada à TAM, mas não impediram a progressão futura para LM-SD.

ALM-SD pode estar associada a baixos níveis sanguíneos e a blastos na medula óssea, que podem ser inferiores a 20% na medula e geralmente mostram um fenótipo megacariocítico (anteriormente classificada como leucemia megacariocítica aguda em crianças com SD). O envolvimento do sistema nervoso central e as translocações cromossômicas são observados com mais frequência na leucemia megacariocítica aguda não associada à SD do que na LM-SD. Os blastos da SD são hipersensíveis à quimioterapia, especialmente à citarabina, etoposídeo e antraciclinas. Os desfechos para crianças com LM-SD são favoráveis, com uma sobrevida livre de eventos que se aproxima de 90%. A experiência inicial no tratamento mostrou que a quimioterapia intensiva em alta dose não era benéfica para crianças com LM-SD, devido à alta mortalidade relacionada ao tratamento.

Posteriormente, os médicos introduziram protocolos de quimioterapia direcionados para a leucemia mieloide específica da SD, que visavam uma redução progressiva da intensidade do tratamento e conseguiram reduzir tanto a mortalidade relacionada ao tratamento quanto a cardiotoxicidade. Um estudo recente do Grupo de Oncologia Infantil (COG) em crianças com LM-SD reduziu a intensidade do tratamento por meio de abordagens que incluíram: (i) redução da quimioterapia com antraciclinas; (ii) redução do etoposídeo; e (iii) identificação de pacientes com base na MRD de fluxo ou LM-SD de alto risco para tratamento com ciclos contendo catarabina em alta dose. No entanto, o ensaio foi interrompido devido à incapacidade de definir pacientes de risco padrão para omitir catarabina em alta dose com base na avaliação da MRD por citometria de fluxo. Embora esquemas de catarabina em doses muito baixas possam ser curativos, atualmente não se pode identificar um subconjunto apropriado de pacientes que possam ser curados com a redução da terapia.

No geral, os desafios do tratamento da LM-SD incluem como realizar a estratificação de risco integrando novas informações sobre subgrupos moleculares da LM-SD, como reduzir os eventos de recidiva, como melhorar os resultados para LM-SD refratária e recidivante, e como obter acesso a novos agentes para pacientes com SD, que historicamente eram rotineiramente excluídos de ensaios clínicos de fase inicial. Existe uma necessidade de uma estratégia de prevenção de leucemia em crianças com SD, se se tornar viável identificar o subconjunto de pacientes com TAM com maior risco de progressão para LM-SD e desenvolver uma intervenção precoce, segura e eficaz.

LEUCEMIAS LINFOBLÁSTICAS E SÍNDROME DE DOWN

Uma análise de oito ensaios clínicos em dez países com características de pacientes com LLA-SD (leucemia linfooblástica aguda associada à síndrome de Down) e sem SD pareadas encontrou uma sobrevida livre de eventos (SLE) mais baixa para pacientes com LLA-SD. A sobrevida livre de eventos para pacientes com fusões **ETV6-RUNX1** foi de 79% na LLA-SD e de 96% em casos sem SD. Pacientes com LLA-SD com deleções de **IKZF1** foram também identificados como tendo o maior risco de positividade para MRD (doença residual mínima) e/ou recidiva (Laetsch, e cols., 2023).

Um estudo recente com 16 crianças com LLA-SD recidivante/refratária tratadas com terapia com células T CAR direcionadas ao CD19 encontrou desfechos clínicos e toxicidades comparáveis às das crianças sem LLA-SD, reforçando o uso potencial da imunoterapia direcionada ao CD19 para crianças com LLA-SD na primeira recidiva, na tentativa de evitar a toxicidade do transplante de células-tronco hematopoieticas (TCTH) (Rabin, e cols., 2020).

Os dados de desfecho de casos de LLA-SD (n=743) comparados com LLA sem SD (n=21.703), tratados em quatro ensaios do COG (Children's Oncology Group) conduzidos entre 2003 e 2019, demonstram os desafios no manejo clínico da LLA-SD. Alterações citogenéticas favoráveis (como fusões **ETV6::RUNX1** e trissomia dos cromossomos 4 e 10) foram significativamente menos frequentes em LLA-SD do que em LLA sem SD (14,4% vs. 46,7%, P<0,0001), assim como alterações citogenéticas desfavoráveis (como **BCR::ABL1**, **KMT2A-R**, hipodiploidia e iAMP21) (0,7% vs. 7,2%, P<0,0001), enquanto alterações citogenéticas neutras foram mais frequentes em LLA-SD (84,9% vs. 46,2%, P<0,0001) (Rabin, e cols., 2020).

A mortalidade precoce relacionada ao tratamento foi observada entre pacientes com LLA-SD; as mortes ocorreram principalmente devido a sepse esmagadora durante períodos de neutropenia. Modificações no tratamento foram então implementadas, incluindo reduções nas doses de antraciclinas e metotrexato intravenoso, administração de resgate com leucovorina após metotrexato intratecal, redução na duração da manutenção para meninos e redução dos pulsos de vincristina/esteróide durante a fase de manutenção. Medidas aprimoradas de cuidados de suporte foram instituídas, incluindo observação hospitalar durante as fases intensamente mielossupressoras, profilaxia antibiótica e antifúngica, além de monitoramento e reposição de IgG.

O PERFIL DE RESPOSTA A MEDICAMENTOS

Esta estratégia também pode ser utilizada como uma ferramenta para identificar terapias de precisão adequadas para estabilização de intervalos em pacientes antes da imunoterapia com células CAR-T CD19. Há relatos de pacientes nos quais o perfil de resposta a medicamentos foi utilizado como uma “ponte” até o próximo tratamento, incluindo um paciente com LLA altamente quimiorresistente que passou pelo perfilamento de resposta a medicamentos e foi tratado com citarabina devido à presença de uma mutação **KRASG12D**. A carga de leucemia foi significativamente reduzida, e o paciente pôde, finalmente, prosseguir para o transplante de células-tronco hematopoiéticas em remissão. O perfil de resposta a medicamentos foi conduzido em outro paciente com fusão **CNTRL::ABL**, e identificou-se sensibilidade ao inibidor de tirosina quinase ponatinibe, que foi utilizado para estabilização da leucemia antes da terapia com células CAR-T CD19.

O perfil de resposta a medicamentos complementa as plataformas tecnológicas existentes para a oncologia de precisão, e um Conselho Internacional de Leucemia para doenças recidivantes/refratárias está agora utilizando dados de pacientes a partir de estudos de perfilamento de resposta a medicamentos. Um Conselho Pan-Europeu de Tumores de Precisão está ainda priorizando alvos e opções de terapia, incorporando o perfil de resposta a medicamentos em ensaios clínicos de fase inicial para orientar a terapia ou terapias individualizadas, além de harmonizar o dicionário de dados e descentralizar o gerenciamento de dados.

SUSCEPTIBILIDADE E PREDISPOSIÇÃO À LEUCEMIA

O papel da T21 (trissomia 21) em perturbar a hematopoiese fetal ocorre por meio da perturbação transcricional em todo o genoma, incluindo genes que codificam fatores de transcrição, citocinas pró-inflamatórias e vários microRNAs em células-tronco e progenitoras hematopoiéticas fetais, além de células estromais. Bebês com SD exibem células-tronco hematopoiéticas (HSC) e progenitores mieloides expandidos durante a fase pré-natal, com as HSC do fígado fetal sendo significativamente direcionadas para a eritro-megacariopoiese em comparação aos controles disômicos. O impacto da T21 na hematopoiese precoce foi confirmado utilizando células-tronco pluripotentes induzidas humanas (iPSC). De fato, a reprodução da hematopoiese a partir de iPSC trisônicas mostrou que a T21 por si só é suficiente para aumentar a eritropoiese e que progenitores hematopoiéticos semelhantes aos fetais da SD têm uma capacidade aumentada de formar colônias mieloides e megacarioblásticas.

A etapa pré-leucêmica, a mielopoiese anormal transitória (TAM), que precede a LM-SD, é exclusiva da SD, sendo quase exclusivamente causada pela mutação adquirida **GATA1s** em células T21, e muitas vezes regide espontaneamente pouco após o nascimento (antes dos 90 dias). No entanto, em alguns casos, a mutação **GATA1s** persiste, e crianças com SD desenvolvem LM-SD. O fator de transcrição **GATA1** é um regulador mestre do desenvolvimento das células sanguíneas, especialmente da eritropoiese e megacariopoiese, e mutações são encontradas em praticamente todos os casos de TAM e LM-SD. Essa mutação somática leva à expressão de uma isoforma mais curta chamada **GATA1s**, que carece do domínio de transativação N-terminal. Essas mutações foram recentemente identificadas em anemia congênita familiar e em um subconjunto de anemia de Diamond-Blackfan que exibe diseritropoiese e dismegacariopoiese, assim como somaticamente em leucemias megacarioblásticas em crianças sem SD que apresentam um perfil genético semelhante ao da LM-SD, incluindo o ganho do cromossomo 21.

Ao aplicar estratégias de engenharia do genoma mediadas por **CRISPR/Cas9** em fígados de fetos normais e com SD, Wagenblast e Cols., (2021) mostraram que **GATA1s** induz um viés em direção à megacariopoiese e coopera com a T21 para levar a um fenótipo de TAM. Análises *in vitro* de células-tronco pluripotentes induzidas humanas derivadas de espécimes de TAM ou geneticamente modificadas para expressar **GATA1s** confirmaram que os progenitores hematopoiéticos da SD que expressam **GATA1s** estão inclinados para o compartimento mieloide-megacariocítico.

A existência de um estado pré-leucêmico na LLA-SD é atualmente desconhecida, mas resultados recentes sugerem que a T21 sozinha tem um impacto na linfopoiese B fetal, compatível com uma origem pré-natal. Jardine e colegas descreveram o efeito da T21 na hematopoiese da medula óssea fetal com predominância de células eritroides, uma perda significativa de progenitores B e uma distorção da produção linfóide B e NK das

HSC e progenitoras multipotentes da medula óssea fetal. Essas células são incapazes de gerar células B, mesmo in vitro. As iPSC humanas com T21 também têm uma capacidade reduzida de formar células B in vitro. Células T21 fetais são menos eficientes na produção de células T, e há uma ativação de padrões de expressão gênica pró-inflamatórios. A T21 também perturba a expressão gênica em células estromais, e estudos sobre a função dessas células estão atualmente em andamento.

IMPACTO DOS GENES DO CROMOSSOMO 21 NA LEUCEMIA

Modelos murinos de síndrome de Down (SD) têm sido utilizados para “caçar” oncogenes no cromossomo 21. Uma nova abordagem científica realizou uma triagem por **CRISPR** para potenciais novos oncogenes no cromossomo 21, utilizando células **CMK** (LM-SD) e identificaram **RUNX1** como um candidato. A deleção de **RUNX1** em um modelo de xenotransplante de LM-SD supriu o crescimento do enxerto. **RUNX1** é transcrito a partir de dois promotores diferentes e tem três isoformas em humanos: **RUNX1A**, **RUNX1B** e **RUNX1C**. Pacientes com LM-SD apresentam um desequilíbrio dessas isoformas, com uma proporção mais alta de **RUNX1A/RUNX1C**. **RUNX1A** bloqueia a diferenciação dos megacariócitos, enquanto a isoforma **1C** bloqueia a proliferação. A expressão de **RUNX1A** coopera com **GATA1s** para aumentar os fenótipos megacariocíticos e induzir um fenótipo semelhante ao da LM-SD in vivo. **RUNX1A** se liga ao parceiro de ligação de **MYC**, **MAX**, permitindo a regulação ascendente de um programa proliferativo induzido por **MYC/E2F**. **GATA1s**, associado ao **RUNX1A** sinergizam com a expressão de **miR-125b** para intensificar ainda mais um fenótipo maligno. Observações recentes sugerem que o potencial terapêutico de inibidores de **MYC**, incluindo **MYCI361**, para interromper a interação **RUNX1A/MAX** deve ser explorado na LM-SD, bem como em outras leucemias mieloides com o cromossomo 21.

ERG é um fator de transcrição da família **ETS**, muito semelhante ao **FLI1**, e ambos estão envolvidos em fusões oncogênicas encontradas no sarcoma de Ewing. Como **ERG** está localizado no cromossomo 21, estudos investigaram um possível papel da hiperexpressão de **ERG** na hematopoiese do fígado fetal, o que poderia explicar a diferenciação hematopoietica aberrante da T21 e possível envolvimento subsequente na TAM ou LM-SD. A alta expressão de **ERG** está correlacionada com mau prognóstico na leucemia mieloide aguda (LMA) e está associada a um aumento na fração de células-tronco leucêmicas. A expressão forçada de **ERG** reprime genes de diferenciação mieloide e ativa genes de auto-renovação de células-tronco hematopoiéticas (HSC).

Alterações globais na cromatina estão associadas à T21 tanto em leucemias mieloides quanto linfóides. Estudos mostraram semelhanças transcripcionais entre a SD e outras leucemias linfoblásticas agudas de células B com ganho de cromossomo 21. Eles identificaram o gene **HMGN1**, localizado em **21q22**, como um oncogene na LLA-SD

e em outras leucemias linfoblásticas agudas de células B com +21 somático. **HMGN1** é uma proteína estrutural da cromatina que descompacta a cromatina e atua em oposição à histona **H1**. A modulação dos níveis de expressão de **HMGN1** induz um aumento global na transcrição e uma desrepressão específica de genes controlados pelo complexo **PRC2** na LLA. Isso se deve a um aumento na acetilação de **H3K27** e no aumento de fatores de células B. A trissomia de **HMGN1** em um modelo murino de SD (**Ts1Rhr**) ou sua expressão ectópica promove a expansão de colônias de células pré-B e a auto-renovação, um fenótipo que pode ser revertido com **GSK-J4**, que tem como alvo o gene **HMGN1** por meio da inibição das desmetilases de histona. Modelos de perda de função demonstraram que o gene **HMGN1** é necessário para um fenótipo pró-B.

O papel do gene **HMGN1** na leucemia mieloide aguda (LMA) também foi investigado. **HMGN1** é altamente expresso em células-tronco/progenitoras e é necessário para a diferenciação de progenitores mieloides. Sua hiperexpressão em células progenitores mieloides aumenta a acessibilidade à cromatina e a transcrição no cluster **HOXA**. O domínio de ligação ao nucleossomo do gene **HMGN1** é suficiente para o fenótipo de diferenciação, e assim promove a atividade de células-tronco hematopoéticas e leucêmicas. Esse fenótipo de hiperexpressão de **HMGN1** pode ser revertido por meio do direcionamento das acetiltransferases de histonas **CBP/p300**. Um novo modelo murino de deleção condicional do gene **HMGN1** mostra um possível efeito na leucemogênese induzida por **Kmt2a-Mllt3** (anteriormente **MII-AF9**). Estudos de perfil global da cromatina durante a diferenciação mieloide normal e maligna revelaram que a acetilação de **H3K23** é uma das mudanças mais dramáticas durante a diferenciação normal versus a LMA.

Abordagens terapêuticas direcionadas a reguladores epigenéticos têm sido investigadas em modelos pré-clínicos e em pacientes. Estudos testaram a inibição do gene **LSD1** em combinação com a inibição de **JAK/STAT** em um modelo pré-clínico de LM-SD e propuseram essa combinação para futuros ensaios clínicos. Outras terapias epigenéticas, como inibidores da desacetilação de histonas ou azacitidina, foram administradas a pacientes individuais com bons resultados, apoiando ainda mais o papel das terapias epigenéticas no tratamento de leucemias associadas à SD.

MUTAÇÕES SOMÁTICAS NA LEUCEMIA ASSOCIADA À SÍNDROME DE DOWN

Importantes estudos foram fundamentais na determinação do papel das mutações no gene **GATA1s** e da T21 na condução da leucemogênese na SD, e verificou-se que genes chave do cromossomo 21 (**ERG**, **CHAF1B** e **DYRK1A**) são os responsáveis pelo risco aumentado de LM-SD em crianças com SD. Verificou-se que, além da conhecida expansão da megacariopose, a expressão de **GATA1s** também prejudica a eritropose. O fenótipo eritroide pode ser observado durante a vida fetal até pelo menos 20 meses, com o modelo murino knock-in de **Gata1s** exibindo anemia macrocítica e fibrose medular. A expressão de **GATA1s** em células eritroides está associada a grandes deficiências na regulação gênica, que podem ser resgatadas pela perda de uma cópia de **GATA2**. Esses dados reafirmam o papel fundamental do gene **GATA1** e sua alteração no compartimento eritro-megacariocítico.

Estudos de sequenciamento em larga escala anteriores evidenciaram que o complexo protéico mais frequentemente mutado na LM-SD é a coesina, um dos principais impulsionadores do dobramento tridimensional do genoma. O principal parceiro da coesina, a proteína de ligação ao DNA **CTCF**, também é recorrentemente mutada em pacientes com LM-SD. Embora ambas as proteínas também sejam frequentemente mutadas em outros tipos de câncer, é incomum encontrar ambas mutadas em frequências tão altas no mesmo tipo de câncer. A coesina e a **CTCF** são responsáveis por partitionar o genoma em domínios topologicamente associados, que são unidades funcionais de regulação gênica que facilitam e limitam a gama de interações entre promotores e potenciadores. No entanto, apenas uma fração menor dos genes é altamente sensível a perturbações nos níveis de coesina ou **CTCF**. Ao esgotar a coesina em macrófagos murinos e progenitores hematopoiéticos, há uma redução dramática na expressão de genes inflamatórios, indicando um papel crucial da coesina na ativação de genes induzíveis.

A incapacidade de responder a sinais inflamatórios foi associada à incapacidade das células leucêmicas mieloides de se diferenciar, uma vez que as células-tronco hematopoiéticas normais se diferenciam em resposta à inflamação. No entanto, como o controle da expressão gênica induzível desempenha um papel na transição de TAM para LM-SD permanece uma questão não resolvida, assim como a possibilidade de interação entre a coesina/**CTCF** e a ligação da cromatina mutante **GATA1**.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar do progresso significativo nas últimas duas décadas em compreender os mecanismos que impulsoram a leucemia em indivíduos com síndrome de Down (SD), bem como as melhorias nos regimes de tratamento, ainda há muito a ser descoberto. As mutações somáticas do gene *GATA1* são provavelmente a característica mais distintiva da leucemia mieloide associada à SD, mas por que essas mutações são tão frequentes em neonatos com SD? Uma forte pressão seletiva está, sem dúvida, presente, mas a natureza altamente proliferativa dos progenitores do fígado fetal também pode aumentar a taxa de lesões no DNA, o que ajudaria a explicar essa frequência incomum (~25%) de mutações do gene *GATA1*. Isso levanta outra questão importante, ainda não totalmente resolvida: quais são os genes-alvo mais importantes do gene *GATA1* que são desregulados? O *GATA1* é um fator de transcrição, e qualquer vantagem seletiva adquirida pelas células é provavelmente por meio da desregulação da expressão gênica. No entanto, o gene *GATA1* de comprimento total e a versão mais curta, *GATA1s*, compartilham o mesmo domínio de ligação ao DNA, e as diferenças nos mecanismos de controle da expressão gênica ainda não estão claras. De maneira mais ampla, identificar com precisão os genes codificados pelo cromossomo 21 responsáveis pela leucemogênese abriria oportunidades terapêuticas significativas. Apesar de vários estudos em busca desses genes, a explicação mais provável é um efeito combinado, e não um único gene.

REFERÊNCIAS

- Chien CD, Nguyen SM, Qin H, Jacoby E, Fry TJ. **CRLF2/Tslpr overexpressing acute lymphoblastic leukemia relapse is driven by chemotherapy-induced TSLP from bone marrow stromal cells.** Blood. 2015;126(23):1432-1432.
- Harvey RC, Tasian SK. **Clinical diagnostics and treatment strategies for Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia.** Blood Adv. 2020;4(1):218-228.
- Hasle H, Clemmensen IH, Mikkelsen M. **Risks of leukaemia and solid tumours in individuals with Down's syndrome.** Lancet. 2000;355(9199):165-169.
- Hasle H, Friedman JM, Olsen JH, Rasmussen SA. **Low risk of solid tumors in persons with Down syndrome.** Genet Med. 2016;18(11):1151-1157.
- Hasle H, Kline RM, Kjeldsen E, et al. **Germline GATA1s-generating mutations predispose to leukemia with acquired trisomy 21 and Down syndrome-like phenotype.** Blood. 2022;139(21):3159-3165.
- Klusmann J-H, Li Z, Böhmer K, et al. **miR-125b-2 is a potential oncomiR on human chromosome 21 in megakaryoblastic leukemia.** Genes Dev. 2010;24(5):478-490.
- Labuhn M, Perkins K, Matzk S, et al. **Mechanisms of progression of myeloid preleukemia to transformed myeloid leukemia in children with Down syndrome.** Cancer Cell. 2019;36(3):340.

Laetsch TW, Maude SL, Rives S, et al. **Three-year update of tisagenlecleucel in pediatric and young adult patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia in the ELIANA trial.** J Clin Oncol. 2023;41(9):1664-1669.

Lane AA, Chapuy B, Lin CY, et al. **Triplification of a 21q22 region contributes to B cell transformation through HMGN1 overexpression and loss of histone H3 Lys27 trimethylation.** Nat Genet. 2014;46(6):618-623.

Laurent AP, Siret A, Ignacimoutou C, et al. **Constitutive activation of RAS/MAPK pathway cooperates with trisomy 21 and is therapeutically exploitable in Down syndrome B-cell leukemia targeting RAS/MAPK pathway in DS-ALL.** Clin Cancer Res. 2020;26(13):3307-3318.

Maclean GA, Menne TF, Guo G, et al. **Altered hematopoiesis in trisomy 21 as revealed through in vitro differentiation of isogenic human pluripotent cells.** Proc Natl Acad Sci U S A. 2012;109(43):17567-17572.

Osuna-Marco MP, López-Barahona M, López-Ibor B, Tejera ÁM. **Ten reasons why people with Down syndrome are protected from the development of most solid tumors - a review.** Front Genet. 2021;12:749480.

Rabin KR, Chen Z, Devidas M, et al. **Outcomes in children with Down syndrome (DS) and B-lymphoblastic leukemia (B-ALL): a Children's Oncology Group (COG) report.** J Clin Oncol. 2020;38(15_suppl):10510.

Rethoré M-O, Rouëssé J, Satgé D. **Cancer screening in adults with Down syndrome, a proposal.** Eur J Med Genet. 2020;63(4):103783.

Wagenblast E, Araújo J, Gan Ol, et al. **Mapping the cellular origin and early evolution of leukemia in Down syndrome.** Science. 2021;373(6551):eabf6202.

Yoshida K, Toki T, Okuno Y, et al. **The landscape of somatic mutations in Down syndrome-related myeloid disorders.** Nat Genet. 2013;45(11):1293-1299.