

Leucemia mieloide crônica: Impacto do gene BCR-ABL1 na terapia alvo

Letícia de Barros Godoi^{1*}, Jhenifer Monike da Silva Albuquerque², Maria Clara Regina da Silva³, James de Oliveira Junior⁴, Izabela Oliveira de Barros⁵

¹Graduanda em Biomedicina, Centro Universitário Brasileiro, Brasil. (*Autor correspondente: leticiabgodoi@gmail.com)

²Graduanda em Biomedicina, Centro Universitário Brasileiro, Brasil.

³Graduanda em Biomedicina, Centro Universitário Brasileiro, Brasil.

⁴Graduando em Biomedicina, Centro Universitário Brasileiro, Brasil.

⁵Mestranda em Morfotecnologia, Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

Histórico do Artigo: Submetido em: 05/12/2025 – Revisado em: 26/04/2026 – Aceito em: 20/09/2026

RESUMO

A Leucemia Mieloide Crônica (LMC) é uma neoplasia mieloproliferativa causada pela translocação t(9;22), que forma o Cromossomo Filadélfia ao unir os genes BCR e ABL1. Essa fusão gera o gene BCR-ABL1, que produz uma tirosina-quinase constantemente ativada, levando à proliferação excessiva das células da medula óssea e à redução da morte celular programada, prejudicando a hematopoiese. Este estudo visa analisar de forma crítica o impacto do gene BCR-ABL1 na LMC. A metodologia incluiu uma revisão bibliográfica nas bases de dados PubMed e Scielo, utilizando descritores e operadores booleanos (AND/OR) para otimizar a busca. A LMC afeta principalmente adultos entre 40 e 60 anos, manifestando fadiga, perda de peso e esplenomegalia. O hemograma mostra leucocitose com desvio à esquerda, e o diagnóstico é confirmado por FISH e RT-qPCR para detecção do BCR-ABL1. Os TKIs, como imatinibe, controlam a doença, mas não curam e podem gerar resistência, exigindo monitorização constante. Fusões crípticas reforçam a importância de testes moleculares precisos. Entre mais de 100 mutações no domínio quinase, a T315I é a principal causa de resistência, junto com mutações no P-loop, C-loop e A-loop. Novas terapias, como asciminibe, e estratégias como uso intermitente de TKIs, buscam superar limitações. O transplante permanece como opção curativa em casos refratários. Ainda há necessidade de abordagens que eliminem a doença residual mínima. A caracterização clínica e molecular da LMC confirma o BCR-ABL1 como marcador central, garantindo diagnóstico preciso e melhor terapia. Contudo, mutações resistentes exigem novas abordagens, mantendo o BCR-ABL1 como alvo essencial para avanços terapêuticos.

Palavras-Chaves: Inibidores de tirosina-quinase, Cromossomo Filadélfia, Terapia-alvo.

Chronic Myeloid Leukemia: Impact of the BCR-ABL1 Gene on Targeted Therapy

ABSTRACT

Chronic Myeloid Leukemia (CML) is a myeloproliferative neoplasm caused by the t(9;22) translocation, which forms the Philadelphia Chromosome by joining the BCR (chromosome 22) and ABL1 (chromosome 9) genes. This fusion generates the BCR-ABL1 gene, responsible for producing a constitutively active tyrosine kinase, leading to excessive proliferation of bone marrow cells and reduced programmed cell death, impairing normal hematopoiesis. This study aims to critically analyze the impact of the BCR-ABL1 gene on CML. The methodology included a literature review in the PubMed and SciELO databases, using descriptors and Boolean operators (AND/OR) to optimize the search. CML primarily affects adults between 40 and 60 years, presenting with fatigue, weight loss, and splenomegaly. The complete blood count typically shows leukocytosis with a left shift, and the diagnosis is confirmed by FISH and RT-qPCR for BCR-ABL1 detection. TKIs, such as imatinib, effectively control the disease but do not cure it, and resistance may occur, requiring continuous monitoring. Cryptic fusions highlight the importance of precise molecular testing. Among more than 100 mutations in the kinase domain, T315I is the main cause of resistance, along with mutations in the P-loop, C-loop, and A-loop. New therapies, such as asciminib, and strategies like intermittent TKI use, aim to overcome these limitations. Transplantation remains a curative option for refractory cases. There is still a need for approaches capable of eliminating minimal residual disease. The clinical and molecular characterization of CML reinforces BCR-ABL1 as a central marker, Godoi LB, Albuquerque JMS, Silva MCR, Oliveira Junior J, Barros IO. Leucemia mieloide crônica: impacto do gene BCR-ABL1 na terapia alvo. *Revista Universitária Brasileira*. 2026;4(5):02 – 15.



ensuring accurate diagnosis and more effective therapeutic guidance. However, resistant mutations demand new strategies, maintaining BCR-ABL1 as an essential target for future therapeutic advances.

Keywords: Tyrosine Kinase Inhibitors, Philadelphia Chromosome, Targeted therapy.

1. Introdução

A Leucemia Mieloide Crônica (LMC) é uma neoplasia mieloproliferativa que surge quando uma célula da medula óssea sofre uma alteração específica, sendo a translocação entre os cromossomos t (9;22), que é responsável pela formação do Cromossomo Filadélfia (Ph). Por causa dessa troca, dois genes se unem o BCR do cromossomo 22 e ABL1 do cromossomo 9. Formando um novo gene chamado BCR-ABL1, que produz uma proteína que apresenta atividade tirosina-quinase continuamente ativada. Essa atividade anormal incentiva sinais que estimulam as células a se proliferarem de maneira excessiva, reduzindo a morte celular programada e favorecendo a expansão de clones neoplásicos, comprometendo o equilíbrio normal da hematopoiese.¹

Sem uma intervenção, a LMC acaba passando por três fases: a fase crônica, que tem um comportamento mais estável; a fase acelerada; e a crise blástica, etapa na qual a doença está mais agressiva. A identificação do BCR-ABL1 representou um marco muito importante na história da doença, pois foi a primeira vez que uma neoplasia humana foi diretamente associada a um único evento genético. Abrindo caminhos para tratamentos mais eficazes. O surgimento do imatinibe, um medicamento de tirosina-quinase que bloqueia a atividade da proteína da BCR-ABL1, ajudou muito no tratamento da LMC e permitiu que muitos pacientes alcançassem remissão hematológica e que eles pudessem levar uma vida praticamente normal. A partir dessa descoberta, os inibidores de tirosina-quinase (ITKs) se tornou o padrão no mundo todo, substituindo abordagens mais agressivas como quimioterápicos fortes ou até o transplante de medula óssea.^{1,3}

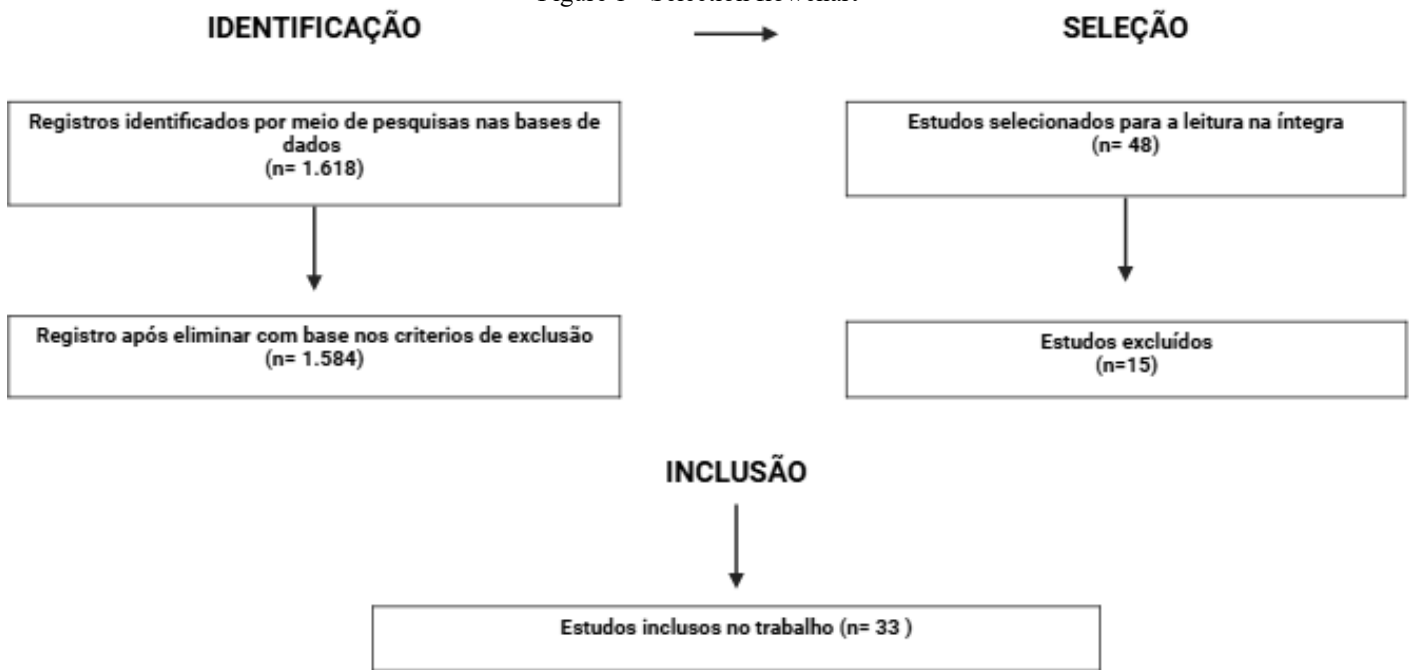
Apesar desses avanços, surgiram alguns desafios como: a permanência de algumas células BCR-ABL1 mesmo após resposta positiva; o desenvolvimento de resistência ao tratamento, por conta da produção excessiva do gene; e as diferenças entre os transcritos, como o p190 que influencia no prognóstico. Assim, o acompanhamento da LMC depende bastante de exames moleculares, especialmente o PCR quantitativa, que mede a quantidade de BCR-ABL1 no sangue, avaliando se o tratamento está funcionando e a identificação de algum sinal de falha no tratamento.^{1,2}

Diante disso, este artigo tem como objetivo analisar de forma crítica o impacto do gene BCR-ABL1 na LMC, abordando: (1) A importância da detecção genética para a LMC; (2) Como a proteína BCR-ABL1 age dentro das células e como causa a LMC; (3) os benefícios e limitações dos ITKs e (4) os desafios atuais, como a resistência ao tratamento, e a busca por novas terapias que consigam eliminar as células da leucemia ou tratamentos mais seguros. O estudo reforça como o gene BCR-ABL1 tem um papel central na compreensão da LMC, mostrando assim o quanto esse conhecimento é importante tanto para o diagnóstico e tratamento.¹

2. Material e Métodos

Foi realizada uma revisão integrativa da literatura para o seguinte estudo. Na primeira etapa realizamos um levantamento para obter o máximo de referências sobre a Leucemia Mieloide Crônica e os seus impactos nos genes BCR-ABL na terapia alvo. Foram utilizadas referências de artigos científicos buscados nas bases de dados Scielo (Scientific Electronic Library Online) e Pubmd (National Library of Medicine National Institute of Health), do período de 2006 a 2025. Os descritores obtidos pelo Decs (Descritores em Ciências da Saúde) foram, “Tyrosine Kinase Inhibitors”, “Philadelphia Chromosome” e “Targeted therapy”, esses descritores foram combinados por meio dos operadores booleanos AND e OR, com o objetivo de otimizar a sensibilidade e especificidade da busca (Figura 1).

Figura 1 – Fluxograma de seleção
Figure 1 - Selection flowchart



Fonte: Autor, 2025
Source: author 2025

Para os critérios de inclusão, foram selecionados artigos que atendessem aos objetivos do estudo, estivesse dentro do período da pesquisa, que tivesse relevância metodológica e nos idiomas inglês, espanhol e português. Foram excluídos estudos duplicados nas bases de dados, relatos de experiência, artigos e dissertações que não se encaixasse nos critérios estabelecidos.

Foi realizado também um levantamento geral sobre o tema proposto, buscando entender de maneira mais ampla com os estudos que já existem nas bases de dados. Após isso, foi possível montar nossa base para o estudo, realizando uma revisão de artigos e materiais científicos, comparando pontos em comum e novas abordagens.

3. Resultados e Discussão

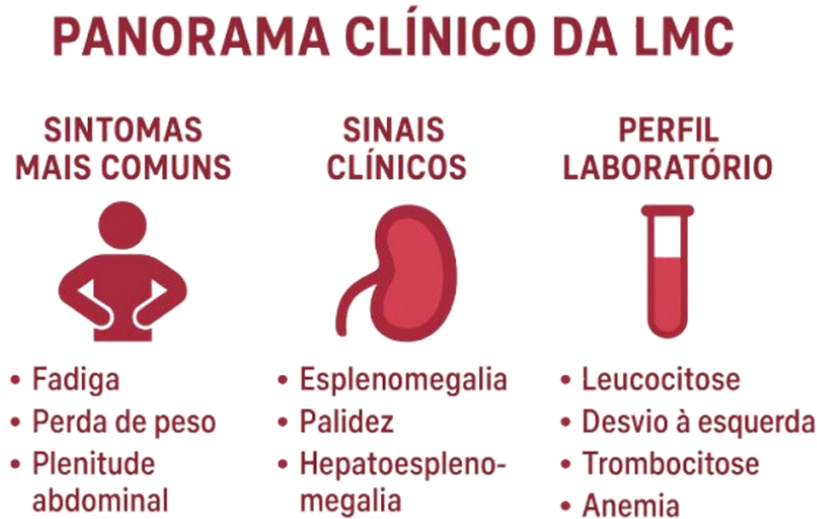
3.1 Caracterização clínica e molecular dos pacientes com LMC

A Leucemia Mieloide Crônica (LMC) é uma neoplasia mieloproliferativa definida pelo gene BCR:ABL1 gerada pela translocação t(9;22) o cromossomo Philadelphia, e por um quadro clínico e hematológico característico que permite, na maioria dos casos, um diagnóstico precoce quando há suspeita e acesso às técnicas diagnósticas certas. Na área Epidemiológica, a incidência é pequena em termos populacionais, sendo de 1 a 2 casos por 100.000 habitantes por ano, com adultos principalmente na área dos 40 a 60 anos.⁴

Clinicamente a apresentação de pacientes com LMC em fase crônica, costumam ser sintomas comuns: fadiga, perda de peso e plenitude abdominal, com sintomas clínicos de palidez, esplenomegalia e hepatoesplenomegalia (que é o aumento do baço e fígado ao mesmo tempo), sendo um achado muito importante pois leva muitos pacientes a procurar atendimento. Uma proporção menor de pacientes pode ser diagnosticada em

fases mais avançadas (fase acelerada ou crise blastóide), situação que costuma se associar a sinais e sintomas mais intensos e presença de maior número de blásts no sangue periférico e na medula.^{4,5}

Figura 2 - Panorama clínico da LMC
Figure 2- Clinical overview of CML

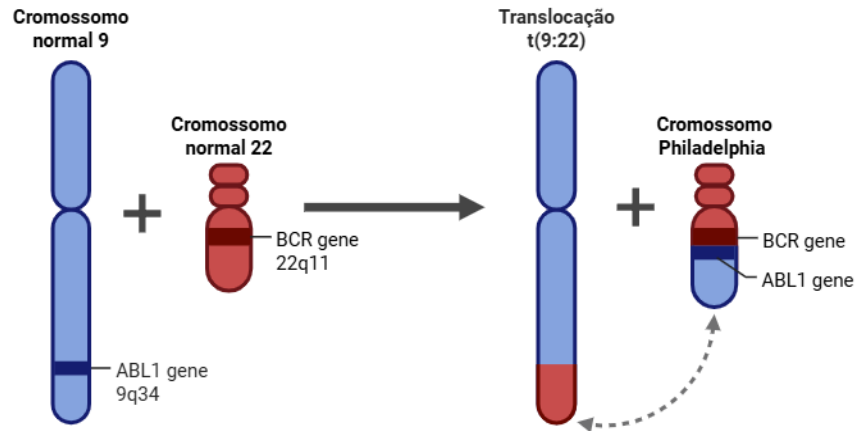


Fonte: Autores, 2025
Source: Author, 2025

No exame laboratorial, o hemograma costuma mostrar leucocitose com predomínio de granulócitos e formas imaturas (desvio à esquerda), contagens plaquetárias que podem ser normais ou baixas, sendo variáveis no exame. Com esses achados formam o perfil hematológico do paciente que, junto aos exames citogenéticos e moleculares, reafirmam o diagnóstico. É importante relatar, a porcentagem e quantidade correta para idade e parâmetros hematológicos, pois a literatura mostra variação significativa entre séries e populações.⁴

Do ponto de vista citogenético e molecular, a detecção do cromossomo Philadelphia é o marcador definitivo da LMC, por conta da translocação t(9,22) que gera o gene BCR-ABL1. Sendo encontrado pelo método de FISH (técnica citogenética qualitativa e semiquantitativa que detecta diretamente a mudança física dos cromossomos) e por RT-qPCR (método mais sensível para detectar e quantificar o transcrito BCR-ABL1), importantes para configurar a base molecular do paciente. A tipagem do transcript (p210 e variantes menos comuns p190 e p230) é o mais comum, fazendo parte do perfil molecular do paciente, e a quantificação inicial do BCR-ABL1 fornecem características importantes para a carga molecular inicial da coorte. Além disso, variantes citogenéticas (translocações variantes envolvendo cromossomos adicionais) podem ser encontradas e devem ser relatados como achados relevantes que surgem ao longo da doença.^{6,7}

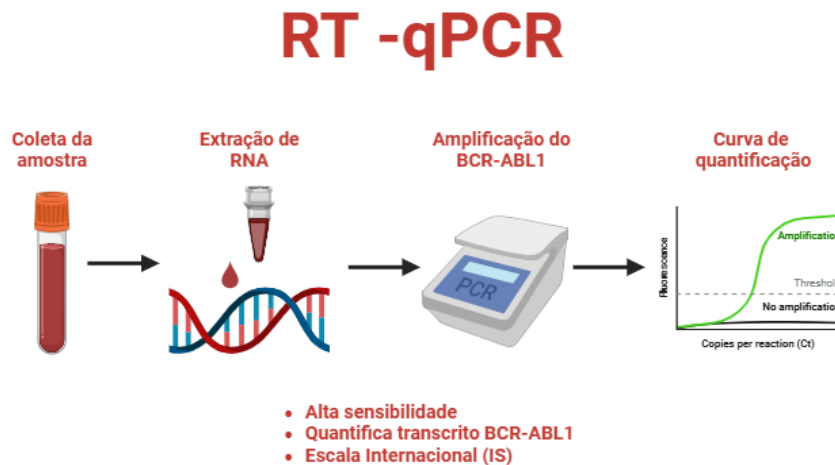
Figura 3- Translocação do cromossomo philadelphia
Figure 3- Philadelphia cromosome translocation



Fonte: Autores, 2025
 Source: Author, 2025

O monitoramento molecular quantitativo (RT-qPCR calibrado para a Escala Internacional) é considerado obrigatório para descrever o comportamento molecular da doença ao longo do tempo. Nos relatórios de um estudo, é essencial relatar os níveis de do gene BCR-ABL1, informar a metodologia laboratorial utilizada e a frequência de amostras processadas, porque diferenças técnicas impactam diretamente a comparação entre estudos e a interpretação de respostas moleculares. Estudos que padronizam seus ensaios demonstram que a qualidade e confirmação dos resultados são fundamentais para transformar os achados moleculares em informação clínica útil.^{4,8}

Figura 4 - Ilustração do processo de RT - qPCR
Figure 4 - Illustration of the RT- qPCR process



Fonte: Autor, 2025
 Source: author 2025

Entre pacientes que apresentam mutações ou falha terapêutica, a investigação de mutações no domínio cinase (kinase domain) de BCR-ABL1 é uma caracterização molecular em nível de resistência; já as mutações em genes associados à mielopoiese e mielodisplásico, detectáveis por técnicas como Sanger ou por NGS (Sequenciamento de Nova Geração). Estudos publicados mostram que, entre pacientes selecionados por falha ao tratamento, a frequência de mutações no domínio cinase detectáveis por métodos convencionais varia, mas em séries que utilizam técnicas mais sensíveis, como NGS a prevalência é ser maior, mostrando a utilidade de métodos de alta sensibilidade para mapear a heterogeneidade clonal. Esses achados fazem parte da caracterização molecular descritiva e devem ser apresentados de forma a apresentar as características populacionais avaliadas.^{8,9}

Além das mutações no próprio BCR-ABL1, trabalhos utilizando painéis de NGS têm descrito a presença de variantes em genes como ASXL1, TET2, DNMT3A, RUNX1 em pacientes com LMC. A presença dessas mutações já existentes em várias séries recentes foi observada em uma fração dos pacientes e em estudos comparativos, associou-se a um fenótipo de maior instabilidade clonal e risco aumentado de progressão para fases avançadas. A interpretação clínica dessas mutações exige cuidado, pois as taxas apresentadas variam conforme o desenho do estudo, critérios de inclusão e prognóstico em subgrupos. Portanto, na caracterização molecular deve relatar quais genes foram avaliados, o limite de detecção do painel e a prevalência observada de variantes adicionais.^{10,11}

Outro ponto muito importante na caracterização clínica-molecular é a distribuição etária e fenotípica, há séries específicas de adolescentes e adultos jovens que apresentam diferenças clínicas e nos desfechos, o que justifica a descrição por faixa. Em termos práticos, relatórios de coortes frequentemente informam as quantidades de cada tipo de transcript e relacionam com parâmetros clínico laboratoriais iniciais (como grau de leucocitose, presença/volume de esplenomegalia). Além disso, estudos que examinaram casos de leucemias em BCR-ABL1 em contextos distintos, lembram que a caracterização molecular deve ser integrada às características clínicas e citogenéticas, para compreender a diversidade fenotípica que pode surgir a partir de casos envolvendo BCR-ABL1.^{5,6}

De forma geral, os dados publicados nos últimos cinco anos indicam que a LMC continua sendo uma doença com perfil clínico relativamente uniforme no diagnóstico, porém acompanhada de variabilidade molecular significativa, principalmente quando métodos de alta sensibilidade são utilizados. Essa diferença destaca a importância de descrever com precisão a composição da coorte, os métodos analíticos utilizados e os limites de cada abordagem molecular, garantindo transparência na caracterização dos pacientes e permitindo comparações confiáveis com outras séries publicadas no período recente.

3.2 Resposta ao tratamento com inibidores de tirosina - quinase

O Quadro 1 apresenta os principais resultados abordados nos artigos sobre a resposta ao tratamento com inibidores de tirosina

Quadro 1 – Principais resultados abordados nos artigos em resposta ao tratamento
 Frame 1 – Main results addressed in the articles in response to the treatment

TÍTULO DO ARTIGO	AUTOR/ANO	PRINCIPAIS RESULTADOS
Chronic Myeloid Leukemia - A Review of Current Status ³¹	Titcomb, 2025.	A LMC é descrita e o estudo destaca a fusão BCR-ABL1 como eixo molecular central responsável pela ativação proliferativa da doença, reforçando que o diagnóstico precoce e o manejo adequado com TKIs são determinantes para impedir progressão e reduzir a mortalidade.
Results of the European survey on the assessment of deep molecular response in chronic phase CML patients during tyrosine kinase inhibitor therapy (EUREKA registry) ³²	Möbius et al. 2019.	A avaliação padronizada da resposta molecular profunda em pacientes com LMC em uso de TKIs é viável em múltiplos centros europeus, com alta concordância entre laboratórios. A maioria dos pacientes apresentou respostas moleculares avançadas, evidenciando a eficácia sustentada dos TKIs, sendo destacado que a identificação correta do tipo de transcrito BCR-ABL1 é essencial para monitoramento preciso e para futuras estratégias terapêuticas.
Unveiling Cryptic BCR-ABL1 Rearrangements: Diagnostic Challenges and Clinical Impact in Myeloid Malignancies ³³	Ferrari et al. 2025.	Rearranjos crípticos do BCR-ABL1 podem passar despercebidos por métodos tradicionais e o estudo ressalta FISH e RNA-seq para detecção, onde podem reclassificar o diagnóstico e direcionar o uso de inibidores da tirosina-quinase. A identificação correta é crucial para o manejo preciso em neoplasias mieloides.

Fonte: Autor, 2025
 Source: author 2025

O gene de fusão BCR-ABL1 é o principal responsável pela patogênese da Leucemia mieloide crônica (LMC), pois codifica uma tirosina-quinase com atividade constitutiva que auxilia a proliferação descontrolada de células hematopoiéticas.³¹

Foi evidenciado por Titcomb (2025)³¹ que embora os inibidores de tirosina-quinase (TKIs) tenham revolucionado o tratamento da leucemia mieloide crônica ao bloquear a atividade mutante da BCR-ABL1, sua atuação é apenas sobre a proteína já formada, permanecendo limitados por resistência adquirida, efeitos adversos e incapacidade de eliminar totalmente clones leucêmicos. Portanto, embora os inibidores de tirosina-quinase, como Imatinibe, tenham transformado o prognóstico da LMC, eles não curam a doença, e há a possibilidade com uso contínuo de surgir resistência imunológica ou toxicidades.³¹

Além disso, Möbius et al. (2019)³² ressaltaram que a terapia com inibidores de tirosina-quinase permite que uma proporção significativa de pacientes com LMC em fase crônica alcance respostas moleculares profundas, refletindo supressão eficaz da atividade da BCR-ABL1, a tirosina-quinase oncogênica central na patogênese da doença. A inibição sustentada dessa quinase não apenas controla a proliferação leucêmica, mas também pode levar a níveis de doença residual extremamente baixos, abrindo a possibilidade de remissão sustentada mesmo após suspensão da terapia. Ademais, o estudo destaca que a monitorização precisa e padronizada da transcrição BCR-ABL1 é essencial para avaliar a profundidade dessa inibição quinase e orientar decisões clínicas, como a elegibilidade para tratamento livre de TKIs.³²

Por outro lado, no estudo de Ferrari et al. (2025)³³ demonstraram que à terapia com inibidores de tirosina-quinase evidencia que rearranjos crípticos do BCR-ABL1, apesar de não detectados por métodos citogenéticos convencionais, ainda produzem o transcrito funcional responsável pela ativação constitutiva da tirosina-quinase ABL1, o alvo central dos inibidores. Dessa forma, ao revelar que pacientes podem ser diagnosticados ou classificados incorretamente com outra leucemia, o estudo mostra que a identificação precisa da fusão é fundamental para direcionar o tratamento adequado com TKIs, que podem induzir resposta molecular profunda. Assim, a detecção ampliada de BCR-ABL1 não apenas esclarece o diagnóstico, mas também garante que pacientes com fusões crípticas recebam terapia alvo altamente eficaz, evitando atrasos terapêuticos e melhorando o prognóstico.³³

Desse modo, ainda que os inibidores de tirosina-quinase sejam altamente eficazes no controle molecular da Leucemia mieloide crônica, suas limitações e impacto prolongado exigem monitorização rigorosa e avaliação centrada para aprimorar o manejo futuro da doença.

3.3 Resistência à terapia e mutações dos genes

No quadro 2 são apresentadas as Principais Mutações, regiões afetadas e suas resistências a linha de Tratamento

Quadro 2 – Principais Mutações, regiões afetadas e suas resistências a linha de Tratamento
Frame 2 – Main Mutations, Affected Regions, and Their Resistance to the Treatment Line

<i>Mutação</i>	<i>Região dentro do ABL1</i>	<i>Função da região</i>	<i>Resistência</i>
<i>T315L</i>	<i>Gatekeeper / P-loop</i>	<i>Entrada do TKI</i>	<i>1ª geração e várias de 2ª e 3ª</i>
<i>M351T</i>	<i>Região de dobra (SH2-contact)</i>	<i>Estabilidade da quinase</i>	<i>2ª geração</i>
<i>F359V</i>	<i>A-loop (Activation Loop)</i>	<i>Ativação da quinase</i>	<i>3ª geração</i>

Fonte: Autor, 2025
Source: author 2025

Os inibidores de tirosina-quinase (ITKs) bloqueiam a atividade da proteína BCR-ABL1, transformando o manejo da LMC para muitos pacientes, tornando uma doença controlável e crônica.^{12,13,18} Contudo, a resistência ao tratamento é um desafio significativo a ser enfrentado. Sobre os mecanismos responsáveis por essa resistência, as mutações pontuais no domínio quinase (KD) da BCR-ABL1 emergem como a causa mais frequente.^{12,14,19}

Com base nos estudos, mais de 100 mutações pontuais diferentes já foram descritas no domínio quinase de BCR-ABL.^{12,18,20} Apesar das variáveis mutações, um subconjunto se destaca pela frequência e relevância clínica. As mutações mais recorrentes e estudadas envolvem resíduos-chave da estrutura da quinase, impactando diretamente a capacidade dos ITKs de se ligarem e inibirem a atividade enzimática.^{12,14,15}

As mutações que se destacam são as mutações no P-loop (como G250E, Y253H e E255K/V), Mutações em outras regiões estruturais da quinase: o domínio catalítico (C-loop), como M351T, e loop de ativação (A-

loop), como F359V.^{12,14,15} Fora essas uma tem o maior destaque, a T315I, que embora seja uma mutação rara, tem seu destaque por ser altamente resistente às terapias de primeira e segunda geração.^{18,21} A T315I está localizada no resíduo 315 no “gatekeeper” do sítio ATP que é essencial para a ligação de muitos ITKs. Ocorre uma substituição de uma treonina por uma isoleucina neste resíduo, que cria um estorvo estérico e perde uma ponte de hidrogênio onde muitos dos ITKs usam para se ligarem, tornando a maioria dos ITKs ATP-competitivos ineficazes. Logo o T315I confere um alto grau de resistência.^{16,18} Como mencionado anteriormente, essa mutação tem uma alta resistência a terapias de 1ª e 2ª geração, já o ponatinib (3ª geração) é eficaz contra o T315I. Estudos com asciminib (inibidor alostérico), tem mostrado uma boa atividade contra a mutação, e tem sido usado como alternativas em algumas situações.^{19,17}

As mutações no P-loop acontecem em regiões que asseguram a ligação do ATP ao sítio catalítico. Alterações neste campo podem modificar a conformação da quinase, reduzindo a afinidade pelos ITKs ou alterar a dinâmica de ligação. Frequentemente essa mutação causa perda de sensibilidade ao imatinib (1ª geração). Ela varia na sensibilidade às 2ª gerações, tendo algumas que respondem a dasatinib, outras não. Frequentemente associadas a um pior prognóstico.^{12,14,15,19}

Portanto, conhecer o perfil das mutações de BCR-ABL1 em pacientes com falha terapêutica é fundamental para a melhor escolha do ITK apropriado, ou mesmo para considerar o uso de terapias com inibidores de nova geração ou outras alternativas terapêuticas.^{13,19,21}

3.4 Novas terapias para LMC

A leucemia mieloide crônica (LMC) é uma neoplasia pertencente ao grupo dos distúrbios mieloproliferativos, caracterizada por uma incidência estimada de 1 a 2 casos por 100 mil adultos. A doença representa cerca de 15% dos novos diagnósticos de leucemia na população adulta. Seu desenvolvimento costuma ser gradual, e a maior parte dos pacientes recebe o diagnóstico ainda na fase crônica, em razão de sua evolução tipicamente lenta e discreta.²²

Historicamente, a LMC era tratada com agentes quimioterápicos, como busulfan e hidroxiureia, além do transplante de células-tronco hematopoiéticas. Contudo, essas estratégias apresentavam limitações importantes, incluindo toxicidade elevada e taxas de cura insatisfatórias. No final dos anos 1990, a compreensão dos mecanismos moleculares envolvidos na doença possibilitou uma mudança significativa no manejo terapêutico. A partir desse avanço, foram desenvolvidos os inibidores da tirosina-quinase (ITQs), que passaram a oferecer um controle eficaz da LMC, com menor toxicidade e uma melhora expressiva na sobrevida dos pacientes.^{22,23}

O primeiro inibidor de tirosina-quinase aprovado foi o imatinibe, cuja ação inibe de forma eficaz a atividade da proteína BCR-ABL1, permitindo que a LMC passasse a ser manejada como uma condição crônica para grande parte dos pacientes. O êxito alcançado com esse fármaco impulsionou o desenvolvimento de ITQs de segunda e terceira geração, como dasatinibe, nilotinibe e ponatinibe, criados para atuar como alternativas terapêuticas nos casos de resistência ou intolerância ao imatinibe. Esses agentes apresentam capacidade de suprimir mutações específicas do gene BCR-ABL1, incluindo a T315I, conhecida por conferir resistência significativa aos ITQs de primeira geração.^{23,24}

Apesar de os ITQs terem transformado profundamente o tratamento da LMC, ainda há aspectos que precisam ser superados, especialmente no que diz respeito à resistência adquirida, aos efeitos adversos cumulativos e à necessidade de manter o uso contínuo do medicamento. Observa-se que entre 30% e 50% dos pacientes apresentam falha terapêutica após aproximadamente cinco anos de tratamento com imatinibe, o que evidencia uma limitação importante desta terapia. Além disso, eventos adversos relacionados aos ITQs, como toxicidade cardiovascular e comprometimento pulmonar, podem restringir o uso prolongado em determinados grupos, reforçando a importância do desenvolvimento de abordagens terapêuticas alternativas ou combinadas.

24

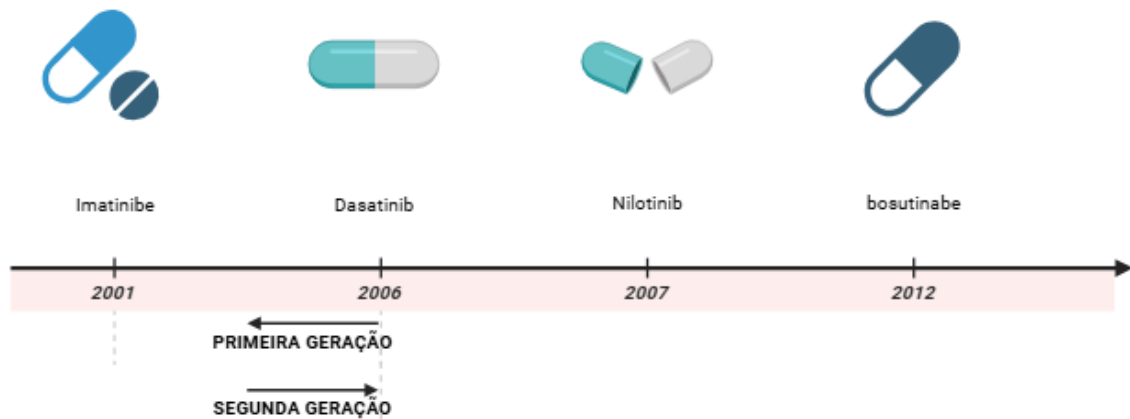
Avanços recentes na compreensão da biologia da LMC indicam que as futuras estratégias terapêuticas

poderão ir além da simples inibição da BCR-ABL1, passando a incluir outros processos celulares e moleculares que garantem a manutenção e a sobrevivência das células leucêmicas. Nesse contexto, tanto as abordagens imunoterapêuticas quanto o desenvolvimento de novas moléculas direcionadas à eliminação da doença residual mínima têm recebido grande atenção, com a meta de ampliar as possibilidades de alcançar uma cura funcional. Assim, o cenário atual aponta para um futuro promissor no tratamento da LMC, à medida que as terapias avançam para intervenções cada vez mais específicas e personalizadas.^{23,24}

Os efeitos adversos associados ao uso de ITQs podem afetar diferentes sistemas do organismo. A toxicidade hematológica é uma das mais comuns em pacientes com LMC em tratamento, manifestando-se como anemia, neutropenia ou trombocitopenia. Embora essas alterações ocorram com maior frequência no início da terapia, sendo geralmente leves e autolimitadas, quadros mais graves podem surgir com o uso contínuo e prolongado. Por esse motivo, o acompanhamento clínico regular torna-se fundamental para detecção precoce e manejo adequado dessas complicações.²⁵

Figura 5 - Inibidores de tirosina-quinase
Figure 5 - Tyrosine kinase inhibitors

Inibidores de tirosina-quinase (ITQs)



Fonte: Autor, 2025
Source: author 2025

A introdução dos inibidores de tirosina-quinase no tratamento da LMC promoveu um aumento significativo na sobrevida dos pacientes, consolidando essa classe terapêutica como a primeira linha de manejo da doença. O imatinibe é classificado como o ITQ de primeira geração, enquanto nilotinibe, dasatinibe e bosutinibe representam a segunda geração, caracterizada por maior potência e eficácia em determinados casos. Na fase crônica da leucemia mieloide, o uso desses agentes tem como principais objetivos manter a resposta hematopoiética adequada, impedir a progressão da doença e evitar a evolução para fases mais agressivas.^{26,27,28}

Uma nova opção terapêutica foi incorporada ao tratamento da LMC nos Estados Unidos: a omacetaxina. Esse fármaco atua por meio da inibição da síntese proteica, suprimindo preferencialmente a tradução do oncogene BCR-ABL nas células clonais neoplásicas. Sua indicação é voltada para pacientes que apresentam resistência ou intolerância a pelo menos dois ITQs, bem como para aqueles que desenvolvem a mutação T315I após o uso de inibidores de tirosina-quinase.²⁴

Diversos novos agentes têm sido investigados para o tratamento da LMC. Entre eles, destaca-se o HGPI35I (olverembatinibe), um ITQ de terceira geração direcionado ao BCR-ABL1, que vem demonstrando um perfil promissor de eficácia e segurança ao longo das fases de estudo. Outro composto em desenvolvimento é o PF-114, um inibidor projetado para atuar contra formas mutantes de BCR-ABL1, incluindo a mutação T315I, apresentando estrutura semelhante à do ponatinibe, porém modificada com o objetivo de reduzir os efeitos adversos vasculares. Já a vodobatinibe representa mais uma molécula da classe dos ITQs em avaliação, mostrando resultados favoráveis contra mutações no BCR-ABL1, embora sem atividade significativa frente à mutação T315I.²⁴

A asciminibe também tem se destacado por seu mecanismo diferenciado: trata-se de um inibidor de BCR-ABL1 que se liga ao sítio miristoil do ABL1, bloqueando a proteína de fusão por meio de um processo não competitivo, distinto dos demais ITQs. Esse fármaco demonstra especificidade elevada para células transformadas pelo BCR-ABL1, embora sua eficácia ainda esteja sendo definida nos ensaios clínicos de fases I, II e III.²⁴

Outra estratégia que vem sendo investigada nos últimos anos é o uso intermitente de ITQs. Essa abordagem foi avaliada em dois estudos multicêntricos na Itália: o ensaio de fase II INTERIM, já concluído, e o ensaio de fase III OPTKIMA, atualmente em andamento. No estudo INTERIM, pacientes acima de 65 anos receberam o ITQ em um esquema de administração alternada; um mês de uso seguido por um mês de pausa. No estudo OPTKIMA, a redução gradual da frequência de administração ocorre de forma escalonada: no primeiro ano, o paciente utiliza a medicação por um mês e descansa outro; no segundo ano, mantém um mês de uso e dois de pausa; e no terceiro ano, um mês de uso seguido de três meses de intervalo. O objetivo desse modelo é diminuir a exposição total ao ITQ, melhorar a adesão, reduzir efeitos adversos e custos, sem comprometer a resposta terapêutica na LMC. Embora ainda seja considerada uma estratégia de retaguarda, o regime intermitente surge como alternativa relevante, sobretudo porque muitos pacientes com LMC não são elegíveis para a interrupção completa do tratamento (TRF), tornando desejável uma dose otimizada que mantenha eficácia clínica com menor impacto negativo ao paciente.²⁶

O transplante alogênico de células hematopoiéticas possui caráter curativo. Para sua realização, é necessário considerar a idade do paciente e identificar um doador com compatibilidade HLA adequada, garantindo melhor resposta terapêutica. A indicação do transplante depende dos achados biológicos e da fase clínica em que o paciente se encontra. Apesar de seu potencial curativo, o uso do transplante como terapia inicial foi reduzido devido à alta eficácia dos inibidores de tirosina-quinase (ITQs). Assim, o transplante passou a ser recomendado principalmente para pacientes que não respondem adequadamente ao tratamento com ITQs (pacientes refratários).^{26, 29, 30}

Em síntese, as terapias direcionadas revolucionaram o manejo da leucemia mieloide crônica, transformando uma doença antes fatal em uma condição controlável na maior parte dos casos. Porém, desafios como resistência terapêutica, toxicidades tardias e a impossibilidade de interrupção completa do tratamento em muitos pacientes reforçam a necessidade de novas abordagens. O desenvolvimento de moléculas mais específicas, estratégias de modulação da terapia, como os usos intermitentes e terapias capazes de erradicar a doença residual mínima apontam para um cenário futuro cada vez mais personalizado e promissor no tratamento da LMC.^{24, 26, 27, 29, 30}

4. Conclusão

A definição clínica e molecular da leucemia mieloide aguda confirma o BCR-ABL1 como o determinante biológico central da doença, permitindo diagnóstico preciso e orientação terapêutica. A terapia-alvo com inibidores de tirosina-quinase inovou o tratamento ao bloquear eficazmente essa via, promovendo altas taxas de resposta molecular e modificando o percurso clínico da LMC.

Contudo, a resistência mediada por mutações no BCR-ABL1 ressalta a necessidade de abordagens complementares para manter o controle da doença. Novas terapias, incluindo estratégias de silenciamento

gênico, reforçam o papel contínuo do BCR-ABL1 como alvo terapêutico essencial. Assim, esse gene permanece o eixo central para avanços futuros no manejo da leucemia mieloide aguda.

5. Agradecimentos

Agradecimento ao Centro Universitário Brasileiro - UNIBRA

6. Referências

1. Minciacchi VR, Kumar R, Krause DS. Chronic Myeloid Leukemia: A Model Disease of the Past, Present and Future. *Cells*. 2021 Jan 10;10(1):117.
2. Cortes J, Pavlovsky C, Sauße S. Chronic myeloid leukaemia. *The Lancet* [Internet]. 2021 Aug 20;398(10314).
3. Iriyama N. Chronic myeloid leukemia: the cutting-edge evidence and things we should know. *International Journal of Hematology*. 2022 Dec 8;117(1):1–2.
4. Jabbour E, Hagop Kantarjian. Chronic myeloid leukemia: 2025 update on diagnosis, therapy, and monitoring. *American Journal of Hematology*. 2024 Aug 2;99(11).
5. Al-rabi K, Ma'koseh M, Al-Qadi F, Hanoon AA, Da'na W, Asha AJ, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of CML in Adolescents and Young Adults. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. 2024 Oct;24(10):715–23.
6. Orsmark-Pietras C, Landberg N, Lorenz F, et al. Clinical and genomic characterization of patients diagnosed with the provisional entity acute myeloid leukemia with *BCR - ABL1*, a Swedish population-based study. *Genes, Chromosomes and Cancer*. 2021 Jan 22;60(6):426–33.
7. Shetty D, Talker E, Jain H, Talker J, Patkar N, Subramanian P, et al. Evaluation of cytogenetic response in CML patients with variant Philadelphia translocation. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*. 2021 Feb 25;18(1):99–108.
8. Marin AM, Wosniaki DK, Sanchuki HBS, Munhoz EC, Nardin JM, Soares GS, et al. Molecular BCR::ABL1 Quantification and ABL1 Mutation Detection as Essential Tools for the Clinical Management of Chronic Myeloid Leukemia Patients: Results from a Brazilian Single-Center Study.
9. Koçkan B, Toptaş T, Atagunduz I, et al. Molecular screening and the clinical impacts of BCR-ABL KD mutations in patients with imatinib-resistant chronic myeloid leukemia. *Oncology Letters*. 2017 Dec 13;
10. Dolinska M, Cai H, Mansson A, Shen J, Xiao P, Thibault Boudierlique, et al. Characterization of Bone Marrow Niche in Chronic Myeloid Leukemia Patients Identifies CXCL14 as a New Therapeutic Option. 2023 Apr 5;
11. Zhou Q, Zhao D, Eladl E, Capo-Chichi JM, Kim DDH, Chang H. Molecular genetic characterization of Philadelphia chromosome-positive acute myeloid leukemia. *Leukemia Research*. 2023 Jan;124:107002.
12. Quintás-Cardama A, Cortes J. Molecular biology of bcr-abl1-positive chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2009;113(8):1619–30.
13. Beatriz A, Luna. Inibidores de tirosina quinases no tratamento da Leucemia Mieloide Crônica (LMC) - revisão bibliográfica. *Brazilian Journal of Health Review*. 2024 May 24;7(3):e69938–8.
14. Cang S, Liu D. P-loop mutations and novel therapeutic approaches for imatinib failures in chronic myeloid leukemia. *Journal of Hematology & Oncology*. 2008 Oct 1;1(1).

15. 1.Soverini S, Colarossi S, Gnani A, Rosti G, Castagnetti F, Poerio A, et al. Contribution of ABL Kinase Domain Mutations to Imatinib Resistance in Different Subsets of Philadelphia-Positive Patients: By the GIMEMA Working Party on Chronic Myeloid Leukemia. *Clinical Cancer Research*. 2006 Dec 15;12(24):7374–9.
16. 1.Cortes JE, Sasaki K, Kim DW, Hughes TP, Etienne G, Mauro MJ, et al. Asciminib monotherapy in patients with chronic-phase chronic myeloid leukemia with the T315I mutation after ≥ 1 prior tyrosine kinase inhibitor: 2-year follow-up results. *Leukemia*. 2024 May 16;
17. Kantarjian HM, Chifotides HT, Haddad FG, Short NJ, Loghavi S, Jabbour E. Ponatinib-review of historical development, current status, and future research. *American Journal of Hematology*. 2024 May 10;
18. 1.Soverini S, Hochhaus A, Nicolini FE, Gruber F, Lange T, Saglio G, et al. BCR-ABL kinase domain mutation analysis in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors: recommendations from an expert panel on behalf of European LeukemiaNet. *Blood*. 2011 Aug 4;118(5):1208–15.
19. 1.Sun J, Hu R, Han M, Tan Y, Xie M, Gao S, et al. Mechanisms underlying therapeutic resistance of tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia. *International Journal of Biological Sciences*. 2024 Jan 1 [cited 2024 Feb 24];20(1):175–81.
- 20.1.Pierro F, Stella S, Fazio M, Russo S, Massimino M, Mirabile G, et al. Chronic Myeloid Leukemia and the T315I BCR::ABL1 Mutation. *International Journal of Molecular Sciences*. 2025 Nov 21 [cited 2025 Dec 3];26(23):11285.
21. 1.Kockerols C, Peter, Nicole, Cornelissen JJ, Dinmohamed AG, Geelen I, et al. BCR::ABL1 kinase domain mutation testing and clinical outcome in a nationwide chronic myeloid leukemia patient population. *European Journal Of Haematology*. 2023 Sep 20;111(6):938–45.
22. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2018 update on diagnosis, therapy and monitoring. *Am J Hematol*. 2018;93(3):442-459. doi:10.1002/ajh.25011
23. Minciacchi VR, Kumar R, Krause DS. Chronic Myeloid Leukemia: A Model Disease of the Past, Present and Future. *Cells*. 2021;10(1):117. doi:10.3390/cells10010117
24. Cortes J, Lang F. Third-line therapy for chronic myeloid leukemia: current status and future directions. *J Hematol Oncol*. 2021;14(1):44. doi:10.1186/s13045-021-01055-9.
25. Gambacorti-Passerini C, Aroldi A, Cordani N, Piazza R. Chronic myeloid leukemia: Second-line drugs of choice. *Am J Hematol*. 2016;91(1):67-75. doi:10.1002/ajh.24247.
26. Russo D, Garcia-Gutierrez JV, Soverini S, Baccarani M. Chronic Myeloid Leukemia Prognosis and Therapy: Criticisms and Perspectives. *J Clin Med*. 2020;9(6):1709. doi:10.3390/jcm9061709.
27. Boquimpani C, Seguro FS, Magalhães GHR, Pinto ILS, Bendit I, Bortolini JAP, Pagnano KBB, Centrone R, Funke V. Brazilian chronic myeloid leukemia working group recommendations for discontinuation of tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia in clinical practice. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2022;44(3):402-409. doi:10.1016/j.htct.2022.04.002
28. Cachafeiro Pin AI, Villaverde Piñeiro L, Martín Clavo S, Silva Castro MM. The needs and medication experience of patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors: A systematic review. *Farm Hosp*. 2023;47(2):T85-T92. doi:10.1016/j.farma.2023.02.002.
29. Carella AM, Saglio G, Mahon XF, Mauro MJ. Present results and future perspectives in optimizing chronic myeloid leukemia therapy. *Haematologica*. 2018;103(6):928-930. doi:10.3324/haematol.2017.182022.

30. Minciacchi VR, Kumar R, Krause DS. Chronic Myeloid Leukemia: A Model Disease of the Past, Present and Future. *Cells*. 2021;10(1):117. doi:10.3390/cells10010117.
31. Titcomb CP. Chronic Myeloid Leukemia - A Review of Current Status. *J Insur Med*. 2025 Oct 9;52(3):137-143.
32. Möbius S, Schenk T, Himsel D, Maier J, Franke GN, Saussele S, Pott C, Andrikovics H, Meggyesi N, Machova-Polakova K, Zizkova H, Jurcek T, Mesanovic S, Zadro R, Gottardi E, Haenig J, Schuld P, Cross NCP, Hochhaus A, Ernst T. Results of the European survey on the assessment of deep molecular response in chronic phase CML patients during tyrosine kinase inhibitor therapy (EUREKA registry). *J Cancer Res Clin Oncol*. 2019 Jun;145(6):1645-1650.
33. Ferrari A, Salvesi C, Fonzi E, Giannini B, Tonelli M, Zacheo I, Paganelli M, Lo Schiavo F, Rosetti M, Simonetti G, Marconi G. Unveiling Cryptic BCR-ABL1 Rearrangements: Diagnostic Challenges and Clinical Impact in Myeloid Malignancies. *Int J Mol Sci*. 2025 Sep 10;26(18):8812.