



RELAÇÃO DO GENE *TLX1* NA PATOGÊNESE DA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DE LINHAGEM T (LLA-T)

RELATION OF THE *TLX1* GENE IN THE PATHOGENESIS OF T-LINEAGE ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA (T-ALL)

Marianne Silva Lopes^{1*}, Evelle Rodrigues Souza¹, Ag-Anne Pereira Melo de Menezes²

RESUMO: A Leucemia Linfoblástica Aguda de Linhagem T (LLA-T) é uma forma agressiva de leucemia que afeta principalmente crianças e adolescentes, com desafios no tratamento e manejo clínico. Este trabalho investiga o impacto do gene *TLX1/HOX11* na patogênese da LLA-T, com foco em alterações moleculares, diagnóstico e implicações terapêuticas. Por meio de uma revisão bibliográfica (2017-2023), utilizando descritores como "linhagem T", "expressão gênica", "leucemia" e "*HOX11*", observou-se que a hiperexpressão do *TLX1/HOX11* está associada a melhor resposta a regimes de quimioterapia padrão, embora apresente desafios no controle da doença. Compreender o papel desse gene é crucial para desenvolver estratégias terapêuticas direcionadas, visando melhores resultados clínicos e qualidade de vida para pacientes com LLA-T.

PALAVRAS-CHAVE: linhagem T. expressão genica. Leucemia. *HOX11*.

ABSTRACT: T-lineage acute lymphoblastic leukemia (T-ALL) is an aggressive form of leukemia that mainly affects children and adolescents, with challenges in treatment and clinical management. This work investigates the impact of the *TLX1/HOX11* gene in the pathogenesis of T-ALL, focusing on molecular alterations, diagnosis and therapeutic implications. Through a literature review (2017-2023), using descriptors such as "T-lineage", "gene expression", "leukemia" and "*HOX11*", it was observed that *TLX1/HOX11* overexpression is associated with a better response to standard chemotherapy regimens, although it presents challenges in disease control. Understanding the role of this gene is crucial to develop targeted therapeutic strategies, aiming at better clinical outcomes and quality of life for patients with T-ALL.

KEYWORDS: T lineage. gene expression. Leukemia. *HOX11*.

¹ Graduação em Biomedicina, Universidade Unifacid- Wyden, Teresina, Piauí, Brasil. ² Doutora em Biotecnologia, Universidade Federal do Piauí, Teresina, Piauí, Brasil.

***Autor correspondente:**
Marianne Silva Lopes – **E-mail:**
mariannebiomed@gmail.com.

Recebido: 16 jul. 2024

Aceito: 05 dez. 2024

Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da Licença Creative Commons.



INTRODUÇÃO

A Leucemia Linfóide Aguda (LLA) é uma patologia de precursores linfóides que apresentam variações biológicas distintas, de acordo com as linhagens de células B ou T (Instituto Nacional do Câncer - INCA, 2024). É uma doença de início abrupto e evolução rápida, porém com um grande potencial de cura, apresentando ampla diversidade de aspectos clínicos e biológicos. Além disso, a LLA se caracteriza pela presença de células linfóides imaturas que se multiplicam de forma descontrolada, ocupando a medula óssea e interferindo na produção normal de células sanguíneas¹.

Em uma medula óssea saudável, as células-tronco tornam-se maduras por meio do processo chamado diferenciação². Na LLA, surge um linfócito imaturo danificado na medula óssea devido a um erro em seu material. Dessa forma, os erros genéticos podem dar origem a uma célula blástica leucêmica que tem seu desenvolvimento inativado nos primeiros estágios do desenvolvimento celular. Assim, a célula blástica imatura não amadurece e não possui funcionalidade³.

A cada linfoblasto que surge após o surgimento das células leucêmicas, há um DNA mutante que se multiplica de maneira descontrolada. Os blastos leucêmicos rapidamente se acumulam na medula óssea, suprimindo o desenvolvimento de células sanguíneas normais e saudáveis. Como resultado, há um acúmulo de linfoblastos que não possuem funcionalidade e poucas células sanguíneas maduras⁴.

Segundo o INCA (2022), a Leucemia Linfoblástica Aguda de células T (LLA-T) é classificada como uma neoplasia agressiva que acomete principalmente crianças e adolescentes. A LLA-T afeta mais homens do que mulheres, com uma prevalência de 10 a 15% em crianças.

Existem subtipos diferentes de linfócitos (B ou T) e, portanto, diferentes tipos de leucemias, que são classificados de acordo com a célula envolvida, a duração e a característica da doença. Dentro dessa enfermidade, as células B são responsáveis por aproximadamente 85% dos casos, enquanto as células T representam 15% dessa patologia⁵. Portanto, pode-se afirmar que o processo tumoral está relacionado com alterações do ciclo celular, ocorrendo processos dinâmicos decorrentes de múltiplas etapas onde a célula que sofreu mutação se divide e produz um clone de células que apresentam a mutação. Assim, novas mutações podem ocorrer em cada estágio da proliferação clonal. O tecido hematopoiético apresenta elevada quantidade de células em divisão e diferenciação, desde a célula-tronco até as células diferenciadas. À medida que as células se diferenciam, elas perdem a capacidade de divisão, corroborando que a leucemogênese pode estar relacionada com alterações dos oncogenes e genes supressores de tumor⁶.

Os sintomas presentes na LLA são pouco específicos e podem ser confundidos com várias patologias comuns da infância, como a mononucleose infecciosa, coqueluche, doenças virais, processos inflamatórios, artrite reumatoide juvenil, e fraqueza decorrente de anemia, linfonodomegalia, esplenomegalia e hepatomegalia⁷.

A LLA-T se subdivide em três grupos que se diferenciam de acordo com antígenos de diferenciação intratímica normal: LLA pré-T, T-intermediário e maduro³. As mutações mais comuns nesse tipo de LLA acontecem nos genes TLX1 (HOX11), TLX3 (HOX11L2), LYL1, TAL1 e MLL (KMT2A), enquanto as menos recorrentes ocorrem na fusão de TEL-AML1 (ETV6-RUNX1) e E2A-PBX1 (TCF3-PBX1). Dessa forma, uma avaliação cromossômica desta doença hematológica se torna de extrema importância, não somente para seu diagnóstico, mas também para a compreensão dos mecanismos e genes de importância biológica.

De acordo com o INCA, o diagnóstico de LLA é feito através de exame citológico do sangue periférico, da medula óssea e do líquido cefalorraquidiano. O estabelecimento do diagnóstico se dá quando são encontrados 25% ou mais de linfoblastos na medula óssea (INCA, 2019). Para a confirmação

do diagnóstico da LLA, são realizados diversos exames como citoquímica, citomorfologia, imunofenotipagem e citogenética convencional do sangue periférico ou medula óssea⁸.

A presença do gene TLX1/HOX11 está fortemente associada à desregulação do ciclo celular e à diferenciação celular, contribuindo para a transformação maligna dos linfócitos T. Este gene atua como um fator de transcrição, modulando a expressão de diversos genes essenciais para o desenvolvimento e a função dos linfócitos T.

São utilizados também exames complementares como radiografias, ultrassonografia, exame físico e exame de fundo de olho⁹. O tratamento comumente é realizado com o uso de quimioterapia. Dessa forma, os pacientes carecem de tratamento assim que o diagnóstico é confirmado, e o objetivo inicial é a remissão com restauração da produção normal de glóbulos vermelhos, brancos e plaquetas no organismo do paciente⁵. A presença de fatores prognósticos desfavoráveis ou recidiva da doença deve direcionar a abordagem do paciente para tratamentos mais agressivos, considerando-se aqui o transplante de medula óssea nas suas diversas modalidades¹⁰.

É extremamente importante estabelecer as alterações genéticas presentes em pacientes diagnosticados com LLA, para definir prognósticos mais acurados e estabelecer abordagens terapêuticas personalizadas. A evolução das terapias alvo-moleculares, direcionadas a perfis genéticos específicos, reforça a importância desse tipo de análise¹¹. Nesse contexto, a caracterização genética dos pacientes com LLA do subtipo T (LLA-T) torna-se crucial, permitindo a avaliação de tratamentos individualizados e explorando o desenvolvimento de novas intervenções terapêuticas baseadas nas mutações e translocações genéticas específicas que caracterizam esse subtipo de leucemia.

Dessa forma, como objetivos desse artigo tem-se de investigar o gene TLX1 (HOX11) LLA-T, caracterizando o gene TLX1/HOX11 na LLA-T, analisando sua regulação e mecanismos de ação, analisando as principais influências das alterações genéticas do gene TLX1/HOX11 associadas à LLA-T e abordando sua etiologia, impacto na patogênese da doença e implicações clínicas no diagnóstico.

MÉTODOS

Este trabalho trata-se de uma revisão bibliográfica, que visa analisar e interpretar o tema abordado sem a utilização de métodos estatísticos. A revisão bibliográfica pode incluir pesquisas experimentais e não experimentais, combinando dados empíricos e teóricos para direcionar a definição de conceitos, identificar lacunas nas áreas de estudo, revisar teorias e analisar metodologicamente estudos sobre um determinado tópico. A questão norteadora desta revisão é: “Qual a influência das alterações genéticas do gene TLX1 relacionadas à patogênese da Leucemia Linfoblástica Aguda de células T, e como essas mutações podem ser exploradas para melhorar o diagnóstico e tratamento da doença?”.

A primeira etapa envolveu o estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão de estudos/amostragem ou busca na literatura. Para a busca dos artigos, foram utilizadas as seguintes bases de dados: Google Acadêmico, Scientific Electronic Library Online (SciELO) e National Library of Medicine (PubMed). As estratégias de busca foram realizadas utilizando os descritores: linhagem T, expressão gênica, leucemia e HOX11. Artigos potencialmente relevantes foram obtidos, lidos na íntegra e avaliados de acordo com os critérios de elegibilidade.

Os estudos foram incluídos na revisão sistemática se cumprissem os seguintes critérios:

- a) Artigos publicados entre os anos de 2017 e 2023;
- b) Artigos publicados em inglês, português e espanhol;

- c) Artigos que abordassem a Leucemia Linfóide Aguda de linhagem T, focando no diagnóstico precoce, tratamento e prognóstico;
- d) Estudos sobre alterações moleculares associadas à LLA-T, incluindo mutações genéticas do gene TLX1, rearranjos cromossômicos e perfis de expressão gênica no contexto do gene TLX1 na LLA-T.

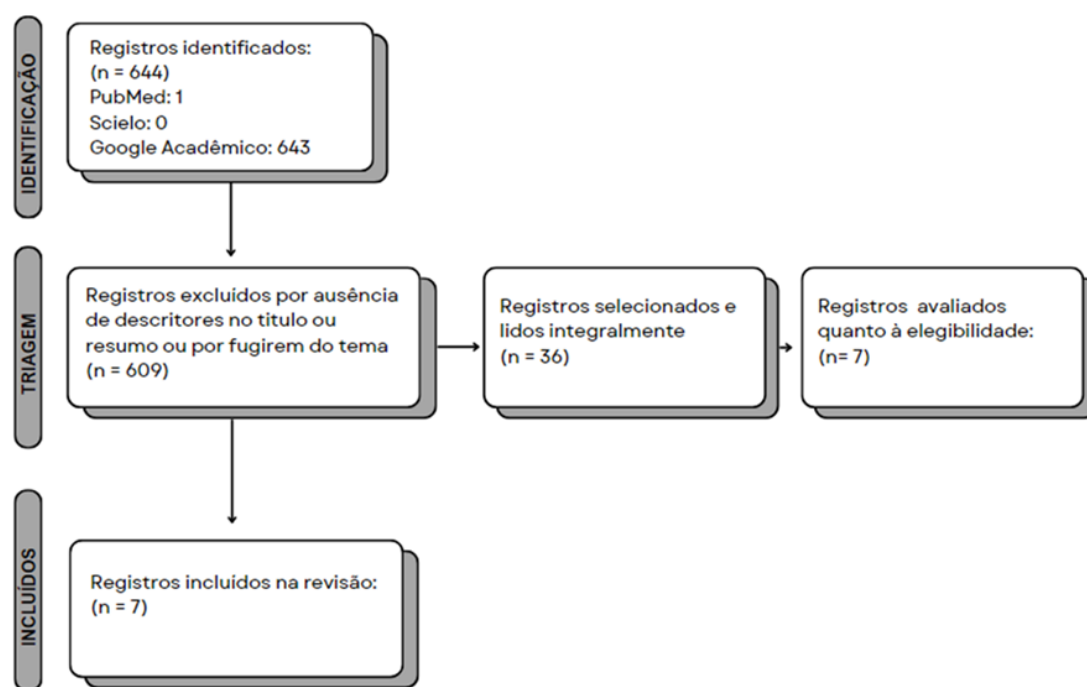
Os estudos foram excluídos da revisão sistemática se cumprissem pelo menos um dos seguintes critérios:

- a) Artigo duplicado;
- b) Ausência de descritores no título ou resumo;
- c) Artigos que não se enquadrassem no tema do estudo.

A estratégia de busca identificou 644 publicações. Destas, 609 foram excluídas após análise do título e resumos por não estarem em conformidade com a combinação dos descritores, duplicidade ou não se enquadrarem no tema do estudo. Ao final, 36 trabalhos foram lidos integralmente e, dentre esses, 7 foram utilizados na presente revisão.

As etapas gerais da pesquisa de dados, os critérios de exclusão e inclusão e outras informações relevantes são apresentadas na Figura 1.

Figura 1 - Fluxograma com os critérios para elegibilidade



Fonte: elaborado pelos autores.

RESULTADOS

Os resultados da leitura dos artigos que foram incluídos neste trabalho estão apresentados no Quadro 1, informando os autores e ano de publicação de seus trabalhos, bem como o tema da pesquisa, objetivos e conclusões obtidas e expostas pelos pesquisadores.

Quadro 1 – Resumo dos artigos sobre alterações genéticas na LLA-T

AUTOR, ANO	TEMA	OBJETIVO	CONCLUSÃO
Maciel, 2019	Expressão de CRLF2 associada ao status de NOTCH1/IKZF1 na leucemia linfoblástica aguda de células-T	Identificar e rastrear a presença de alterações moleculares na LLA- T.	Confirmou que o gene <i>TLX1</i> se baseia em translocações cromossômicas envolvendo um dos genes de receptor de células T (TCR.).
Riz, 2019	<i>TLX1</i> e NOTCH co-regulam a transcrição em células T de leucemia linfoblástica aguda.	Identificar como o gene <i>TLX1</i> regula a transcrição das células T e os potenciais alvos terapêuticos críticos para o fenótipo maligno na LLA-T.	Foi descoberto que <i>TLX1</i> regula sinergicamente a transcrição em LLA-T e que a rede <i>TLX1</i> /NOTCH/MYC é um determinante central que promove o crescimento de células <i>TLX1</i> .
Mei, 2020	Associação de polimorfismos do gene <i>TLX1</i> com o risco de leucemia linfoblástica aguda e leucemia linfoblástica aguda de linhagem B em crianças chinesas Han.	Determinar se <i>TLX1</i> está associado à Leucemia Linfóide Aguda e qual SNP desempenha um papel significativo na LLA.	Os polimorfismos do gene <i>TLX1</i> estão associados ao LLA e desempenham um papel significativo na LLA-T.
Alexandrino, 2021	NF-κB na Leucemia Linfoblástica Aguda de Células T: Funções Oncogênicas em Células Leucêmicas e em Microambientais.	Definir as alterações oncogênicas na leucemia linfoblástica aguda de células T no gene <i>TLX1</i> .	Os casos <i>TLX1</i> + possuem perfil de expressão gênica correspondente ao dos linfócitos no estágio cortical que se tornam células T maduras simples positivas, CD4 ⁺ CD8 ⁺ ou CD4 ⁺ CD8.
Marramaque, 2023	Leucemia Linfoblástica Aguda: Caracterização, diagnóstico e abordagens terapêuticas.	Fornecer uma visão atual sobre as principais temáticas relacionadas com a leucemia linfoblástica. A destacar aspectos genéticos (incluindo citogenética e epigenética), diagnóstico, fatores de risco e terapias.	A translocação do gene <i>TLX1</i> é o principal alvo genético, responsivo a genes que determinam inibição da maturação, como inibidores do ciclo celular ou como fatores de transcrição.
Matias, 2019	Leucemia Linfoblástica Aguda: Fisiopatologia, Diagnóstico e Abordagens Terapêuticas.	A caracterização de toda a temática subjacente à leucemia linfoblástica aguda, sendo evidenciados os mecanismos fisiopatológicos da doença.	O tratamento da LLA caminha para a elaboração de planos de tratamento individualizados, adequados a cada caso. A investigação de agentes com especificidade para o alvo terapêutico e baixa toxicidade para o organismo é essencial, assim como o alcance de elevadas taxas de remissão, com probabilidade de recaída diminuída.
Coelho, et al, 2020	Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) na população pediátrica: marcadores	Oferecer uma visão abrangente dos principais marcadores	Os marcadores não apenas impactam o prognóstico, mas também fundamentam abordagens

AUTOR, ANO	TEMA	OBJETIVO	CONCLUSÃO
	moleculares e implicações terapêuticas.	moleculares e implicações terapêuticas associadas à LLA na população pediátrica.	terapêuticas. Terapias direcionadas, notavelmente aquelas focadas em mutações específicas, como BCR-ABL1, e inovações imunoterápicas, como a terapia CAR-T, emergem como promissoras estratégias, promovendo avanços significativos no tratamento da LLA pediátrica.

Fonte: elaborado pelos autores.

DISCUSSÃO

Todos os autores incluídos apontaram ideias semelhantes. Concluíram que a expressão do gene *TLX1* em pacientes com LLA-T leva à alteração do ciclo celular, o que contribui para o desajuste da diferenciação dos linfócitos T. Isso resulta em uma diferenciação incorreta, tornando as células oncogênicas. No entanto, essa variação não está relacionada apenas ao gene *TLX1*, mas sim à Leucemia Linfoblástica Aguda, devido à expressão genética ectópica¹².

Integrando os resultados dos autores Riz (2019) e Maciel (2019), é possível inferir que o gene *TLX1* participa da formação do baço e dos destinos das células neuronais. Eles também comentam que o papel oncogênico desse gene na Leucemia Linfoblástica Aguda T ocorre devido à sua ativação anormal, que é provocada pela translocação t(7,10) ou t(10,14), sobrepondo esse gene aos receptores de células T (TCR)^{13,14}.

Riz (2019) destaca em seus estudos que o gene *TLX1*, anteriormente conhecido como HOX11, codifica um fator de transcrição nuclear necessário para o desenvolvimento normal do baço durante a embriogênese. Esta proteína também está envolvida na especificação dos destinos das células neuronais, com a expressão anormal associada à LLA-T¹³.

Mesmo que o *TLX1* não seja expresso no sistema hematopoiético, sua expressão inadequada ocorre devido às alterações cromossômicas de translocações envolvendo genes do receptor de células T. A partir da análise de duas coortes independentes de pacientes com LLA-T, Maciel (2019) também revelou que pacientes com o gene *TLX1* hiper expresso compartilham um perfil de expressão semelhante, caracterizado pela parada da linfopoiese no estágio cortical inicial de células T⁸.

A revisão bibliográfica realizada por Matias (2019) mostrou que a translocação do gene *TLX1* na LLA desregula a expressão dos fatores de transcrição, tornando-o oncogênico, o que resulta em alterações críticas do ciclo celular, desajustando a diferenciação dos linfócitos T. Em concordância, Mei (2020), através de um estudo com 214 casos de LLA, observou que o gene *TLX1* foi identificado na LLA com base em sua expressão anormal na LLA-T^{8,18}.

Confirmando essas informações, a pesquisa efetuada por Marramaque (2023) concluiu que a translocação do gene *TLX1* culmina na desregulação da expressão de genes que, em condições normais, atuam como inibidores do ciclo celular ou como fatores de transcrição, comprovando que variações genéticas do gene *TLX1* estão associadas à LLA¹².

Segundo Alexandrino (2021), derivado da observação do perfil de expressão gênica de uma linhagem de células *TLX1* na LLA-T de pacientes, foi possível concluir que *TLX1* é um determinante central que promove o crescimento e a sobrevivência de células T na LLA. A investigação de *TLX1* na patogenia da LLA concluiu que este gene pode influenciar no desenvolvimento cortical inicial das células T, o que

pode ter implicações significativas na compreensão e tratamento de distúrbios do sistema imunológico de pacientes com LLA-T¹⁷.

Com a análise da expressão do gene *TLX1*, nota-se que as séries de alterações moleculares favorecem a proliferação celular descontrolada e a resistência à apoptose, características típicas da LLA-T. A identificação precoce das alterações genéticas que podem influenciar no desenvolvimento da LLA-T é fundamental para prever o prognóstico favorável dos pacientes portadores dessa patologia. A identificação antecipada dessas anormalidades permite a personalização do tratamento e a introdução de terapias direcionadas, como o uso de inibidores de tirosina quinase, que contribuem para uma melhora significativa e aumento das perspectivas de sobrevivência dos pacientes com alterações genéticas importantes relacionadas à LLA-T¹⁸.

Outra ferramenta conveniente para o diagnóstico precoce da LLA-T é o Sequenciamento de Nova Geração (NGS), que desempenha um papel importante no prognóstico e tratamento da LLA-T. Ele permite a detecção de alterações genéticas específicas características da LLA-T, ajudando a confirmar o diagnóstico e a entender melhor as características da patologia. A identificação de alterações genéticas na LLA-T através do NGS contribui para a personalização do tratamento do paciente, individualizando o tratamento e contribuindo para a regressão da doença¹².

Apesar dos resultados obtidos, a presente revisão bibliográfica foi realizada com limitações de informações consideradas pertinentes ao tema. Existem poucos estudos que relacionam o gene *TLX1* com a LLA-T. Contudo, ainda assim, foi possível alcançar resultados que se enquadram no foco da investigação sobre a influência do gene *TLX1* na LLA-T, tema desta revisão.

A relação entre o gene *TLX1* e a patogênese da leucemia linfoblástica aguda de linhagem T (LLA-T) tem despertado crescente interesse, dado o seu papel crítico na modulação de vias celulares essenciais para a oncogênese. Estudos demonstram que a expressão aberrante do *TLX1* em células T imaturas está associada à desregulação do ciclo celular e à inibição de processos apoptóticos, contribuindo significativamente para a transformação maligna dessas células. Compreender a função do *TLX1* na LLA-T permite não apenas uma visão mais clara dos mecanismos subjacentes à patogênese, mas também oferece novas perspectivas para o desenvolvimento de terapias alvo-moleculares.

Do ponto de vista clínico, a identificação da expressão do gene *TLX1* pode ser utilizada como um marcador prognóstico. Pacientes com LLA-T que apresentam superexpressão de *TLX1* têm mostrado uma resposta diferenciada aos tratamentos convencionais, o que pode implicar em necessidade de abordagens terapêuticas mais específicas. A adoção de terapias dirigidas que bloqueiem a função oncogênica do *TLX1* poderia resultar em um impacto significativo na taxa de resposta ao tratamento e na sobrevida global desses pacientes¹⁰.

Além disso, o conhecimento aprofundado sobre a interação do *TLX1* com outras vias moleculares envolvidas na leucemogênese pode pavimentar o caminho para novas investigações sobre combinações terapêuticas mais eficazes. Futuros estudos que explorem a inibição seletiva do *TLX1* poderão abrir novos horizontes no manejo da LLA-T, possibilitando tratamentos personalizados e com menor toxicidade, ampliando as chances de remissão completa e de melhora na qualidade de vida dos pacientes.

Essas implicações reforçam a importância de incorporar a análise genética de marcadores como o *TLX1* em protocolos clínicos, tornando a detecção precoce de tais alterações um componente essencial para a estratificação de risco e para a escolha de terapias mais adequadas na LLA-T.

CONCLUSÃO

O estudo sobre a interferência do gene TLX1/HOX11 na patogênese da LLA-T revelou aspectos cruciais para a compreensão e o tratamento dessa doença.

A expressão de TLX1 em LLA-T está geralmente associada a um prognóstico mais favorável em comparação com outros subtipos de LLA-T. Estudos mostram que pacientes com LLA-T que expressam o gene TLX1 tendem a ter taxas de sobrevivência mais altas e respostas melhores ao tratamento convencional. No entanto, é importante considerar outros fatores genéticos e moleculares que podem influenciar o prognóstico individual.

Sendo assim, um dos pilares da promoção da saúde é a prevenção por meio do diagnóstico precoce. A detecção de alterações genéticas, como mutações no gene TLX1, pode permitir a estratificação de risco em indivíduos predispostos, facilitando intervenções clínicas mais rápidas e direcionadas. Programas de rastreamento genético e o acesso a informações sobre predisposições hereditárias podem ajudar na prevenção secundária da LLA-T, ao identificar grupos de risco antes do surgimento dos sintomas, promovendo maior sobrevida e melhor qualidade de vida.

Com isso, foi possível concluir que o entendimento do painel genético da LLA-T é crucial na pesquisa e no tratamento da doença. As alterações genéticas desempenham um papel fundamental no desenvolvimento e na progressão da LLA-T. Portanto, a caracterização do impacto do gene TLX1/HOX11 na LLA de linhagem T não só avança o conhecimento científico sobre a patogênese desta doença, mas também abre caminhos para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas, visando aumentar a eficácia do tratamento e a taxa de sobrevivência dos pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Maude SL, Grupp SA, Pulsipher MA, et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2018;378(5):439-48. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1709866>
2. Quimioterapia: o que é, como é feita e efeitos colaterais. *Minha Vida*. Disponível em: <https://www.minhavidade.com.br/saude/tratamento/4257-quimioterapia>. Acesso em: 11 de maio de 2024
3. Farias MG. Diagnóstico laboratorial de leucemia linfóide aguda. *Rev Bras Patol Med Lab*. 2018;54(2):86-90. DOI: 10.1590/S1676-24442004000200008
4. Polak R, Bierings MB, van der Leij S, et al. Autophagy inhibition as a potential future targeted therapy for ETV6-RUNX1-driven B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2019;104(3):546-56. <https://doi.org/10.3324/haematol.2018.193631>
5. Souza, J. L. C.. *Estudo genético de pacientes pediátricos com Leucemia Linfóide Aguda de células T de Pernambuco*. Tese (mestrado). Rio de Janeiro: Fiocruz; 2020. p. 50-70
6. Gil, Erica Aires. *Investigação das alterações citogenéticas em pacientes pediátricos com leucemia linfóide aguda do rio grande do norte*. Tese (mestrado). Universidade federal do Rio Grande do Norte de ciências da saúde, programa de pós graduação em ciências farmacêuticas Natal, 2017. p. 80-102
7. Santos, G. D. M. *Estudo da severidade da mucosite oral em crianças com leucemia linfoblástica aguda em hospital de referência em Natal-RN*. Tese (mestrado). Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2018. p. 65-85
8. Matias, Nídia; *Leucemia Linfoblástica Aguda: Fisiopatologia, Diagnóstico e Abordagens Terapêuticas*. Tese (mestrado) - Universidade de Lisboa Faculdade de Farmácia, Portugal, 2019. p. 30-45

9. De haas, S. L. Tumor biomarkers and efficacy in patients treated with trastuzumab emtansine + pertuzumab versus standard of care in HER2-positive early breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2023;25(1):12-19. <https://doi.org/10.1186/s13058-022-01587-z>
10. Kamel, K.S. L-lactic acidosis: pathophysiology, classification, and causes; emphasis on biochemical and metabolic basis, *Revista Kidney Internacional*, Paris, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.08.023>
11. Santos, N. B. Identificação de alterações genéticas e sua influência prognóstica na Leucemia Linfóide Aguda Pediátrica no Brasil: uma revisão sistemática, *Repositório Internacional UFC*, Ceará, 2021. <https://doi.org/10.34117/bjdv7n3-360>
12. Marramaque, C.; Leucemia Linfoblástica Aguda: Caracterização, diagnóstico e abordagens terapêuticas. Tese (mestrado)- Universidade de Lisboa Faculdade de Farmácia , Portugal, 2023. p. 40-55.
13. Riz, I. et al. TLX1 and NOTCH coregulate transcription in T cell acute lymphoblastic leukemia cells. *Revista Molecular Cancer*, Rio de Janeiro, 2019,. Acesso em: 18 maio 2024. <https://doi.org/10.1186/1476-4598-9-181>
14. Maciel, A. L; Expressão de CRLF2 associada ao status de NOTCH1/IKZF1 na leucemia linfoblástica aguda de células-T. Tese (mestrado) -Ministério da Saúde Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva Coordenação de Pesquisa Divisão de Pesquisa Clínica e Desenvolvimento Tecnológico, São Paulo, 2019. p. 60-80
15. Mullighan, C. G. The molecular genetic makeup of acute lymphoblastic leukemia. *Hematology. American Society of Hematology. Education Program*, Natal, 2020. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2012.1.389>
16. Mei, Endian; WEI, Xubin; GAO, Jiadong; et al. Association of TLX1 gene polymorphisms with the risk of acute lymphoblastic leukemia and B lineage acute lymphoblastic leukemia in Han Chinese children. *Journal of clinical laboratory analysis*, São Paulo, 2020. <https://doi.org/10.1002/jcla.23414>
17. Alexandrino, B.; et al. Oncogenic Transcription Factors in T-cell Acute Lymphoblastic Leukemia: a review and identification of a novel player -CASZ1, *Repositorio da Univesidade de Lisboa*, 2021. p. 45-60
18. Coellho, ET AL. Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) na população pediátrica: marcadores moleculares e implicações terapêuticas. *Revista Brazilian Journal of Health Review*, 2020. <https://doi.org/10.34119/bjhrv6n6-450>



PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

NAEP - Núcleo de Apoio à Editoração e Pesquisa

Anexo 1

CONCESSÃO DE DIREITOS AUTORAIS

Esta autorização, devidamente preenchida, datada e **ASSINADA** por **TODOS OS AUTORES ENVOLVIDOS NO ARTIGO**, deverá ser enviada ao NAEP. Além desse documento, devem entregar quando necessário a cópia da aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) e do Consentimento Livre e Esclarecido assinado pelo paciente, no caso de utilização de sua imagem.

O(s) Autor(es) Marianne Silva Lopes, Rua Estados Unidos, 2110 Teresina- ~~Piauí~~ 64058-860, 034.866.973-10; ~~Evelle~~ Rodrigues de Souza, Bairro Morada Nova, quadra Onze, bloco 08, ~~ap~~ 203, Teresina- ~~Piauí~~ 64023-124, 625.191.573-05; ~~Ag-Anne~~ Pereira Melo de Menezes, Rua Quarenta, 800, condomínio reserva tropical-Yucca, torre 4 ~~ap~~ 201, Teresina- ~~Piauí~~ 64073-175, 05895831311; elaborou(aram) o original do artigo "RELAÇÃO DO GENE TLX1 NA PATOGÊNESE DA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DE LINHAGEM T (LLA-T)" e por ser(em) titular(es) da propriedade literária do mesmo e em condições de autorizar(em) a edição de seu trabalho, permite(m) editá-lo e publicá-lo impresso e ~~on line~~, na revista **Saúde e Pesquisa ISSN 2176-9206 (On-line)**, em número e volume ainda a serem definidos pelo Conselho Editorial da Revista. O(s) Autor(es) compromete(m)-se a assegurar o uso e gozo da obra à revista **Saúde e Pesquisa ISSN 2176-9206 (On-line)**, que poderá explorá-la com exclusividade nas edições que fizer e compromete(m)-se também a não autorizar(em) terceiros a transcreverem ou traduzirem parte ou totalidade da obra sem expressa autorização do Conselho Editorial da Revista **Saúde e Pesquisa ISSN 2176-9206 (On-line)**, cabendo ao infrator as penas da legislação em vigor.

O autor tem ciência de que:

a) A publicação desta obra poderá ser recusada caso o Corpo Editorial responsável pela seleção dos artigos indefira sua publicação;

Leila Regina do Nascimento - Bibliotecária - CRB 9/1722
Av. ~~Guará~~ nº ~~1440~~ ~~Paraná~~ / Fax: (0**44) 3827-6360 Ramal 1347
CEP 87050-390 - Maringá - Paraná
E-mail: naep@unicesumar.edu.br - Url: <https://revista100.unicesumar.edu.br/>



PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

NAEP - Núcleo de Apoio à Editoração e Pesquisa

b) Os Editores, juntamente com o Conselho Editorial, reservam-se o direito de ajustar o texto, quando necessário, sem prejudicar seu conteúdo, com o objetivo de uniformizar a apresentação.

Marianne Silva Lopes

Autor 1 (nome completo)

iD ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-3399-4804>

Dados rodapé (biografia): Biomédica pela Universidade Unifacid- Wyden, Teresin (PI), Brasil.

Evelle Rodrigues de Souza

Autor 2 (nome completo)

iD ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-7199-067X>

Dados rodapé (biografia): Biomédica pela Universidade Unifacid- Wyden, Teresin (PI), Brasil.

Ag-Anne Pereira Melo de Menezes

Autor 3 (nome completo)

iD ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2830-990X>

Dados rodapé (biografia): Doutora em Biotecnologia pela Universidade Federal do Piauí, Teresina (PI), Brasil.

Maringá (PR), 20 de Novembro de 2024.