

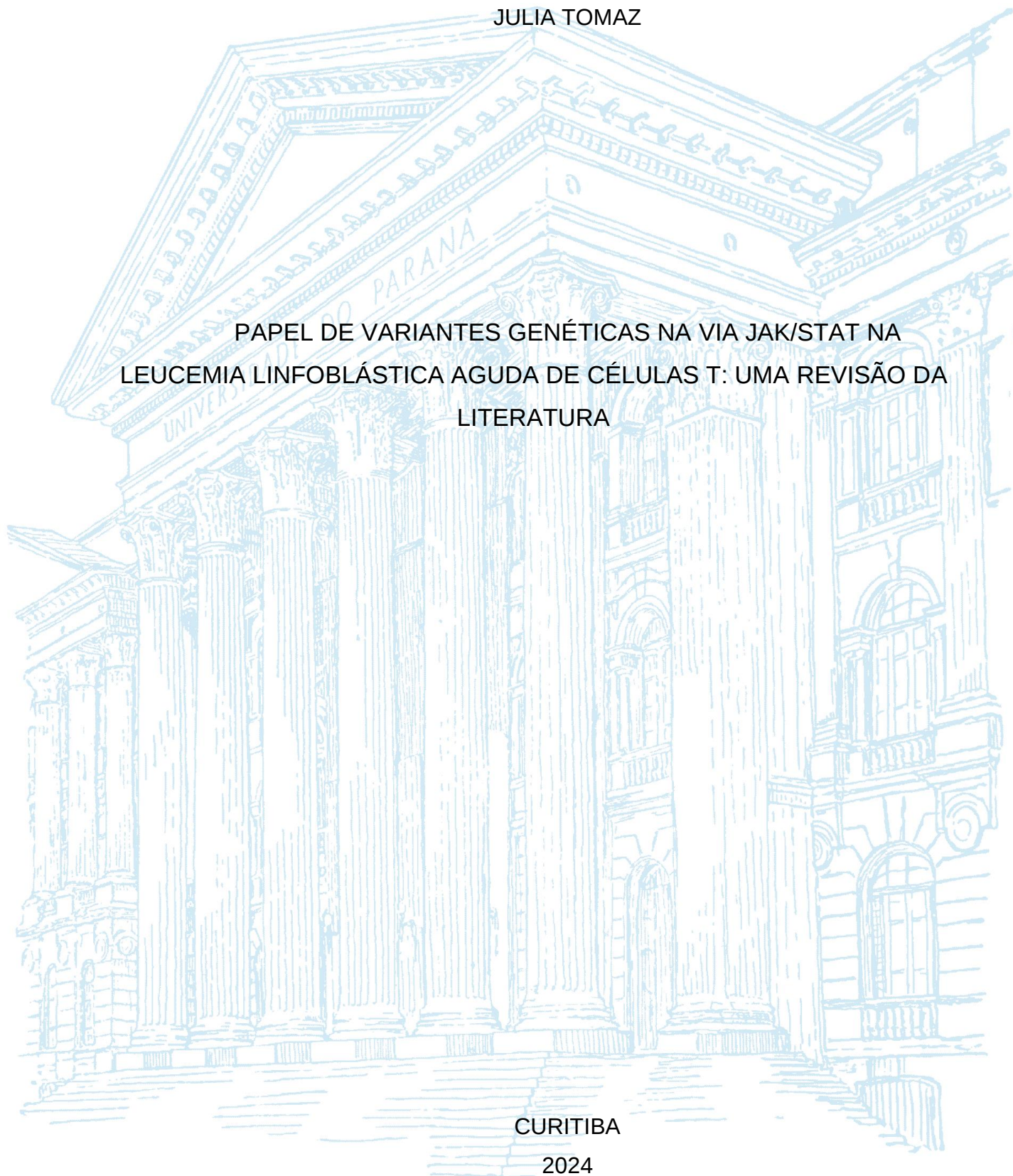
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

JULIA TOMAZ

PAPEL DE VARIANTES GENÉTICAS NA VIA JAK/STAT NA
LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DE CÉLULAS T: UMA REVISÃO DA
LITERATURA

CURITIBA

2024



JULIA TOMAZ

PAPEL DE VARIANTES GENÉTICAS NA VIA JAK/STAT NA LEUCEMIA
LINFOBLÁSTICA AGUDA DE CÉLULAS T: UMA REVISÃO DA LITERATURA

TCC apresentado ao curso de Biomedicina, Setor de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Prof. Dr. Daniel Pacheco Bruschi

Coorientadora: Dra. Ana Luiza Tardem Maciel

CURITIBA

2024

TERMO DE APROVAÇÃO

JULIA TOMAZ

PAPEL DE VARIANTES GENÉTICAS NA VIA JAK/STAT NA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DE CÉLULAS T: UMA REVISÃO DA LITERATURA

TCC apresentado ao curso de Biomedicina, Setor de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Documento assinado digitalmente
 DANIEL PACHECO BRUSCHI
Data: 06/02/2025 09:00:18-0300
Verifique em <https://validar.itb.gov.br>

Prof. Dr. Daniel Pacheco Bruschi
Orientador – Departamento de Genética – UFPR


Prof.ª Dr.ª Daniela Fiori Gradia
Departamento de Genética - UFPR
SIAPE 205343
UFPR 2318239

Dra. Daniela Fiori Gradia
Departamento de Genética - UFPR

Curitiba, 20 de dezembro de 2024

Dedico este TCC ao meu pai, que despertou em mim o sonho de ser uma aluna UFPR.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais e minha irmã, que durante toda a graduação foram minha base de apoio e motivação. Minha família se mostrou presente em cada momento desses anos, comemorando minhas conquistas e enfrentando comigo medos e algumas derrotas. Pai, mãe e Lu, serei eternamente grata a vocês pela força que me deram.

Ao meu orientador Daniel, que foi meu grande mentor desde 2021, no início da minha jornada como cientista. Obrigada, professor, por instigar minha curiosidade e essa busca por conhecimento e aprimoramento todos esses anos. Também à minha coorientadora, Ana, que, neste ano, conseguiu agregar tanto para este trabalho e para meu conhecimento.

Aos meus amigos e companheiros de laboratório, Cesar, Clayton, Ale e Vini, pelos bons momentos compartilhados pelos corredores da Genética.

Aos meus amigos que me acompanharam durante a graduação e foram essenciais para que essa jornada fosse mais leve e divertida, obrigada Lívia, Letícia, Mari, Fer, João, Lucas e Thiago.

E, por fim, à banca, pela disponibilidade de poder enriquecer ainda mais este trabalho e fechar com “chave de ouro” a minha caminhada nesta universidade.

RESUMO

A Leucemia Linfoblástica Aguda de Células T (LLA-T) corresponde a 15% das LLAs pediátricas e 25% das adultas. É causada pela proliferação de precursores linfoides do tipo T que pode ser desencadeada por alterações moleculares que ocorrem nestas células. A super ativação da via JAK/STAT tem tomado papel de destaque na etiopatologia da doença. Revisamos a literatura recente com o objetivo de buscar os principais genes envolvidos nesta via com relação à LLA-T. A super ativação de JAK/STAT pode ser causada por mutações em componentes diretos da via, como nos genes que codificam as proteínas JAK e STAT, ou em outros genes que são importantes para o desenvolvimento leucêmico. Dentre os componentes da via mais frequentemente mutados estão *IL7R*, *JAK1*, *JAK3* e *STAT5*. Por outro lado, os genes que não compõem a via, como *PTPN2*, *DNM2*, *SOCS2*, *SOCS3*, *SOCS5*, *PTPCR* e *RPL10*, apresentam alterações moleculares que também ativam a via JAK/STAT no contexto da LLA-T. Diante da relevância desta via para a doença, ela tem se tornado alvo de novas terapias em testes para serem usadas em pacientes diagnosticados com LLA-T.

Palavras-chave: LLA-T; JAK/STAT

ABSTRACT

Acute T-cell Lymphoblastic Leukemia (T-ALL) accounts for 15% of pediatric ALL cases and 25% of adult cases. It is caused by the proliferation of T-cell progenitors, which can be triggered by molecular alterations occurring in these cells. The hyperactivation of the JAK/STAT pathway has taken a prominent role in the disease's etiopathology. We reviewed recent literature aiming to identify the key genes involved in this pathway in relation to T-ALL. Hyperactivation of JAK/STAT can be caused by mutations in direct components of the pathway, such as genes encoding JAK and STAT proteins, or other genes that are important for leukemic development. Among the components of the pathway most frequently mutated are IL7R, JAK1, JAK3, and STAT5. On the other hand, genes that are not part of the pathway, such as PTPN2, DNM2, SOCS2, SOCS3, SOCS5, PTPCR, and RPL10, also present molecular alterations that activate the JAK/STAT pathway in the context of T-ALL. Given the relevance of this pathway to the disease, it has become a target of new therapies currently being tested for use in patients diagnosed with T-ALL.

Keywords: T-ALL; JAK/STAT

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – PROTEÍNAS JAK E STAT	18
FIGURA 2 – A VIA JAK/STAT	20
FIGURA 3 – FLUXOGRAMA.....	22
FIGURA 4 – INIBIDORES E ATIVADORES DA VIA	31

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 – FREQUÊNCIA DE MUTAÇÕES DOS GENES DA VIA JAK/STAT32

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 – ALTERAÇÕES RELEVANTES PARA A VIA JAK-STAT.....	30
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS OU SIGLAS

<i>BCL2</i>	- B-Cell Lymphoma 2
<i>CD45</i>	- Antígeno comum de leucócitos
<i>CDKN2A</i>	- Cyclin Dependent Kinase Inhibitor 2A
<i>CDKN2B</i>	- Cyclin Dependent Kinase Inhibitor 2B
<i>CCND3</i>	- Cyclin D3
<i>CRLF2</i>	- Cytokine Receptor Like Factor 2
<i>DNM2</i>	- Dynamin 2
<i>EPO</i>	- Erythropoietin
<i>FBXW7</i>	- F-Box And WD Repeat Domain Containing 7
<i>G-CFS</i>	- Granulocyte colony-stimulating factor
<i>GH</i>	- Growth Factor
<i>GM-CFS</i>	- Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor
<i>HOXA</i>	- Homeobox A Cluster
<i>IFNα</i>	- Interferon Alpha
<i>IFNβ</i>	- Interferon Beta
<i>IFN-γ</i>	- Interferon Gama
<i>IL2</i>	- Interleukin 2
<i>IL4</i>	- Interleukin 4
<i>IL5</i>	- Interleukin 5
<i>IL6</i>	- Interleukin 6
<i>IL7</i>	- Interleukin 7
<i>IL9</i>	- Interleukin 9
<i>IL10</i>	- Interleukin 10
<i>IL12</i>	- Interleukin 12
<i>IL21</i>	- Interleukin 21
<i>IL23</i>	- Interleukin 23
<i>IL7R</i>	- Interleukin 7 Receptor
<i>IDH2</i>	- Isocitrate Dehydrogenase (NADP(+)) 2
<i>JAK</i>	- Janus kinase
<i>JAK1</i>	- Janus kinase 1
<i>JAK2</i>	- Janus kinase 2
<i>JAK3</i>	- Janus kinase 3

JAK/STAT	- Transdutor de sinal Janus quinase e ativador de via de transcrição
KRAS	- Kirsten rat sarcoma virus
LLA	- Leucemia Linfoblástica Aguda
LLA-B	- Leucemia Linfoblástica Aguda de células B
LLA-T	- Leucemia Linfoblástica Aguda de células T
LLA-ETP	- Leucemia Linfoblástica Aguda de células-T precursoras
LMO	- LIM domain only
MCL-1	- Myeloid cell leukemia-1
MEF2C	- Myocyte Enhancer Factor 2C
MO	- Medula óssea
mRNA	- RNA mensageiro
NRAS	- Neuroblastoma RAS
NKX2-1	- NK2 Homeobox 1
NKX2-2	- NK2 Homeobox 2
NOTCH1	- Notch Receptor 1
NOTCH3	- Notch Receptor 3
PIAS1	- Protein Inhibitor of Activated STAT 1
PCR	- Reação em cadeia da polimerase
PIK3CD	- Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit
Delta	
PIK3R1	- Phosphoinositide-3-Kinase Regulatory Subunit 1
PTPN2	- Protein Tyrosine Phosphatase Non-Receptor Type 2
PTPRC	- Protein Tyrosine Phosphatase Receptor Type C
RPL5	- Ribosomal Protein L5
RPL10	- Ribosomal Protein L10
RPL11	- Ribosomal Protein L11
RPL22	- Ribosomal Protein L22
RUNX3	- RUNX Family Transcription Factor 3
SH2	- Src Homology 2
SHP1	- Src homology region 2 domain-containing phosphatase-1
shRNA	- Short hairpin RNA
SNC	- Sistema Nervoso Central
SNPs	- Polimorfismos de Nucleotídeo único
SOCS	- Suppressor Of Cytokine Signaling

<i>SOCS2</i>	- Suppressor Of Cytokine Signaling 2
<i>SOCS3</i>	- Suppressor Of Cytokine Signaling 3
<i>SOCS5</i>	- Suppressor Of Cytokine Signaling 5
<i>STAT</i>	- Signal Transducer And Activator Of Transcription
<i>STAT1</i>	- Signal Transducer And Activator Of Transcription 1
<i>STAT2</i>	- Signal Transducer And Activator Of Transcription 2
<i>STAT3</i>	- Signal Transducer And Activator Of Transcription 3
<i>STAT4</i>	- Signal Transducer And Activator Of Transcription 4
<i>STAT5</i>	- Signal Transducer And Activator Of Transcription 5
<i>STAT5A</i>	- Signal Transducer And Activator Of Transcription 5A
<i>STAT5B</i>	- Signal Transducer And Activator Of Transcription 5B
<i>STAT6</i>	- Signal Transducer And Activator Of Transcription 6
<i>TAL</i>	- TAL BHLH Transcription Factor 1
<i>TLX1</i>	- T Cell Leukemia Homeobox 1
<i>TLX3</i>	- T Cell Leukemia Homeobox 3
<i>TPO</i>	- Thyroid Peroxidase
<i>TSLP</i>	- Thymic Stromal Lymphopoietin
<i>TSLPR</i>	- Thymic Stromal Lymphopoietin Receptor
<i>TYK2</i>	- Tyrosine Kinase 2
<i>WHO</i>	- World Health Organization

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
2	MATERIAL E MÉTODOS.....	22
3	DISCUSSÃO	23
3.1	ALTERAÇÕES MOLECULARES NOS GENES COMPONENTES DA VIA JAK/STAT.....	23
3.2	ALTERAÇÕES MOLECULARES NOS LIGANTES E RECEPTORES QUE AGEM NA VIA	25
3.3	ATIVAÇÃO DA VIA JAK/STAT ATRAVÉS DE OUTROS GENES.....	26
3.3.1	Deleção em <i>PTPN2</i> e mutação de <i>DNM2</i>	26
3.3.2	Silenciamento epigenético dos genes <i>SOCS3</i> e <i>SOCS5</i>	26
3.3.3	Mutações em <i>PTPRC</i>	27
3.3.4	Alterações epigenéticas em <i>PTPRC</i> e <i>SOCS2</i>	28
3.3.5	Mutação <i>RPL10 R98S</i>	29
3.4	ANÁLISE DA FREQUÊNCIA DE MUTAÇÕES DOS GENES QUE COMPÕEM A VIA	31
3.5	TERAPIAS ALVO	32
4	CONSIDERAÇÕES FINAIS	33
	REFERÊNCIAS	34

1 INTRODUÇÃO

A Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) corresponde a 25% dos cânceres na infância e o subtipo mais comum em pacientes pediátricos, representando cerca de 75% das leucemias diagnosticadas em pacientes menores de 15 anos (Greaves, 2018), com pico de incidência entre 1 e 4 anos. Além disso, cerca de 60% dos casos de LLA são diagnosticados antes dos 20 anos, com maior incidência em homens (Yi *et al*, 2020). A LLA é caracterizada por uma desordem hematopoiética heterogênea onde as alterações moleculares presentes nos progenitores linfoides impedem sua diferenciação durante estágios iniciais do desenvolvimento, levando à proliferação clonal desses progenitores. Desta forma, ocorre o acúmulo de blastos malignos na medula óssea (MO) e na corrente sanguínea os quais, progressivamente, vão substituindo as células normais, comprometendo a hematopoiese e resultando no aparecimento dos sinais clínicos sistêmicos observados nos pacientes com LLA, que incluem fadiga, febre, perda de peso, sangramentos, dor nos ossos, além de poderem apresentar uma massa mediastinal (Onciu, 2009). Nesse sentido, para que a LLA seja confirmada, é necessário a realização de exames laboratoriais, que incluem hemograma completo, mielograma, análise morfológica por microscopia e imunofenotipagem por citometria de fluxo, além de exames complementares confirmatórios como análise do cariótipo e análise de translocações por reação em cadeia da polimerase (PCR). De acordo com a última atualização de critérios de diagnóstico para LLA da World Health Organization (WHO), o diagnóstico através do mielograma é confirmado quando 20% ou mais das células nucleadas na MO são linfoblastos (Swerdlow *et al*, 2016). Como existem dois tipos de linfócitos na medula, um exame de imunofenotipagem é necessário para a correta classificação da LLA de células B (LLA-B) ou LLA de células T (LLA-T) (Duffield *et al*, 2023).

A LLA-T é causada pelo acúmulo de progenitores de linfócitos T na MO e corrente sanguínea, além de apresentar infiltração extramedular de linfonodos e outros órgãos, como o sistema nervoso central (SNC) (Vadillo *et al*, 2018). Representa de 10 a 15% das LLAs pediátricas e 25% das adultas, possuindo uma taxa de sobrevida de aproximadamente 80% (Cordo, 2020). As LLAs-T podem ser classificadas de acordo com o estágio maturativo em que estes blastos pararam o seu processo de desenvolvimento. Com base nos imunofenótipos das células

leucêmicas, a LLA-T pode ser dividida em LLA de células-T precursoras (LLA-ETP), pró/pré-cortical, cortical, pós-cortical e LLA-T maduro (Noronha *et al*, 2019).

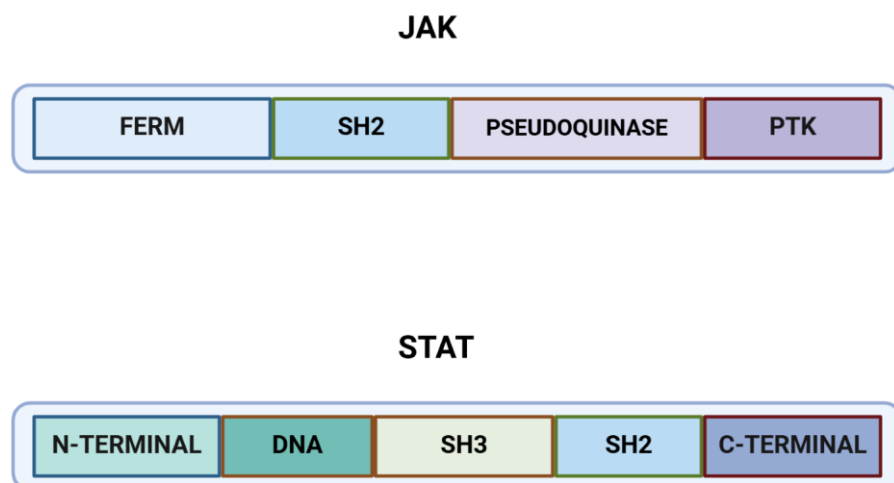
Além dessa classificação, análises genômicas permitiram identificar diferentes subgrupos moleculares de LLA-T, cada um com um perfil transcricional específico e expressão aumentada de um fator de transcrição envolvido com a hematopoiese. Essa expressão aberrante pode ocorrer através de rearranjos cromossômicos que envolvem os genes codificadores destes fatores transcricionais com genes responsáveis pela formação do receptor das células T. Neste contexto, estes subgrupos formados de acordo com a assinatura gênica correspondem por até 70% das LLA-T em adultos e crianças e podem ser denominados de *TAL/LMO*, *HOXA*, *TLX3*, *TLX1*, *NKX2-1/2-2*, *MEF2C* (Bardelli *et al*, 2021). Didaticamente, estas alterações que levam à expressão aberrante de fatores transcricionais são denominadas de alterações primárias ou do tipo A.

Outras alterações moleculares, categorizadas como alterações do tipo B, envolvem mutações, ganhos e perdas cromossômicas, além de translocações balanceadas ou desbalanceadas (La Starza *et al*, 2020). Estas alterações impactam genes que são essenciais para o desenvolvimento dos linfócitos T, como aqueles envolvidos na sinalização das vias NOTCH1 (*NOTCH1*, *FBXW7*, *NOTCH3*), PI3KAKT-mTOR (*PIK3R1*, *PIK3CD*), vias de proliferação e diferenciação celular, como RAS (*KRAS*, *NRAS*), fatores relacionados à apoptose e ciclo celular (*CDKN2A/B*, *CCND3*), e reguladores translacionais (*RPL10*, *RPL5*) (Bardelli *et al*, 2021). Tais alterações podem ocorrer em associação com as alterações primárias, indicando que eventos simultâneos específicos são necessários para o desenvolvimento, manutenção e progressão da leucemia dentro de cada subgrupo (La Starza *et al*, 2020).

Dentro deste segundo grupo, uma via que se encontra frequentemente ativada na LLA-T, principalmente na LLA-ETP e LLA-T *HOXA*⁺ e *TLX3*⁺, é a via Transdutor de sinal Janus quinase e ativador de via de transcrição (JAK/STAT) (Bardelli *et al*, 2021). Essa via de sinalização tem um papel crucial durante a hematopoiese (Hu *et al*, 2023). Entretanto, sua ativação exacerbada impacta negativamente o controle celular. São conhecidas mais de 200 mutações somáticas e polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) em genes da via JAK/STAT relacionadas com doenças humanas (Luo *et al*, 2021). Essa via é composta por receptores transmembrana, tirosina quinases citosólicas associadas ao receptor

(JAKs) e transdutores de sinal e ativadores de transcrição (STATs). A família de proteínas JAK é formada por quatro membros (JAK1, JAK2, JAK3 e TYK2), os quais possuem 4 domínios, sendo eles: um domínio N-terminal FERM e um domínio SH2, importantes para interação com outras proteínas, como os receptores transmembrana, um domínio pseudoquinase, que tem um papel regulatório sobre a proteína, e um domínio clássico de quinase de tirosina proteica (PTK), responsável pela fosforilação das proteínas alvos desta quinase (FIGURA 1) (Xin *et al*, 2020). Já a família das STATs é composta por sete proteínas, sendo elas STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5A, STAT5B e STAT6, sendo todas elas formadas por um domínio conservado N-terminal, um domínio de ligação ao DNA, importante para regulação da transcrição dos genes alvos destas proteínas, um domínio tipo SH3, domínios SH2, para interação proteica, e um domínio de transcrição C-terminal (FIGURA 1) (Xin *et al*, 2020).

FIGURA 1 - PROTEÍNAS JAK E STAT



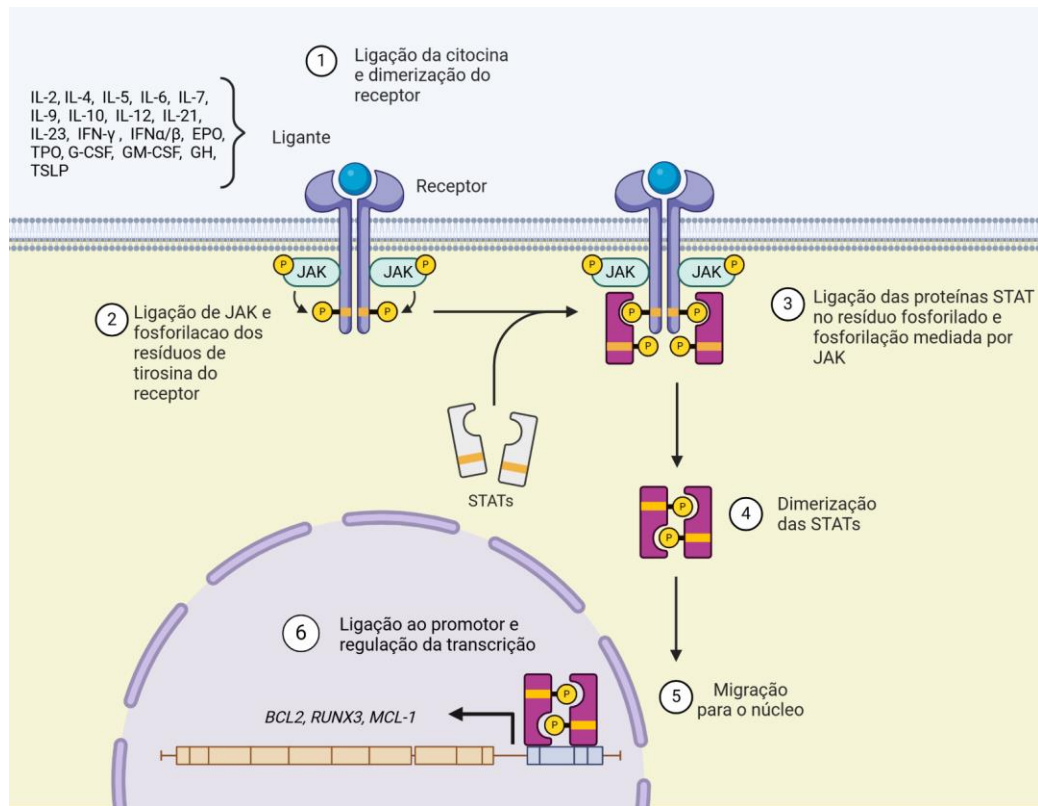
FONTE: Baseado na figura de Xin *et al*, 2020

LEGENDA: As proteínas JAK são formadas pelos domínios FERM, SH2, Pseudoquinase e PTK. Já as proteínas STAT são formadas pelos domínios N-terminal, de ligação ao DNA, SH3, SH2 e C-terminal.

De uma forma geral, as proteínas JAKs são responsáveis por transmitir sinais provenientes de receptores de citocinas, como o receptor IL7R. Uma vez estes receptores são ativados através do reconhecimento de seus respectivos

ligantes, as proteínas JAKs levam estes sinais ativadores fosforilando os efetores transcricionais STAT (FIGURA 2) (Canté-Barrett *et al*, 2016). São conhecidos mais de 50 ligantes com capacidade de ativar a via JAK/STAT, entre os quais pode-se citar IL-2 (que ativa JAK1, JAK2, STAT3 e STAT5A), IL-10 (que ativa JAK2, TYK2, STAT1, STAT3 e STAT5B) e IFN α/β (que ativa JAK1, TYK2, STAT1, STAT2 e STAT4). Assim que ocorre a fosforilação das proteínas STAT, estas migram para o núcleo para promover a transcrição de genes alvos (FIGURA 2) (Agashe *et al*, 2022). Tais genes estão envolvidos em processos de proliferação e sobrevivência de progenitores hematopoiéticos. Mutações nos genes codificadores dos componentes dessa via, como em *IL7R*, *JAK1*, *JAK3* e *STAT5*, podem levar a uma disfunção na hematopoiese, contribuindo para o aumento da proliferação celular e resistência a drogas que compõe os protocolos terapêuticos (Fasouli *et al*, 2021). Alterações na via JAK/STAT estão presentes em 20-30% das LLAs-T (Girardi *et al*, 2017). Dentre as mais comuns, podem ser citadas as mutações em *JAK1*, que são encontradas em cerca de 10–15% das LLAs-T, enquanto as mutações em *JAK3* podem ser identificadas em 16,1% destes casos, sendo a mutação no domínio pseudoquinase M511I a mais comum (Yuan, 2021). Estudos já demonstraram que *JAK3*-M511I induz a fosforilação e ativação constitutiva de STAT5, que ativa oncogenes, como *BCL2*, *RUNX3* e *MCL-1*, para impulsionar a proliferação dos clones alterados (Heltemes-Harris, 2013; Yuan, 2021).

FIGURA 2 - VIA JAK/STAT



FONTE: Baseado nas figuras de Huang *et al*, 2022

LEGENDA: A ligação da citocina no receptor (1) leva à sua dimerização e ligação às proteínas quinases JAK (2). As JAKs ativadas fosforilam as proteínas STAT (3) as quais dimerizam (4) e migram para o núcleo (5), onde promovem a transcrição de genes importantes para o processo hematopoiético (6).

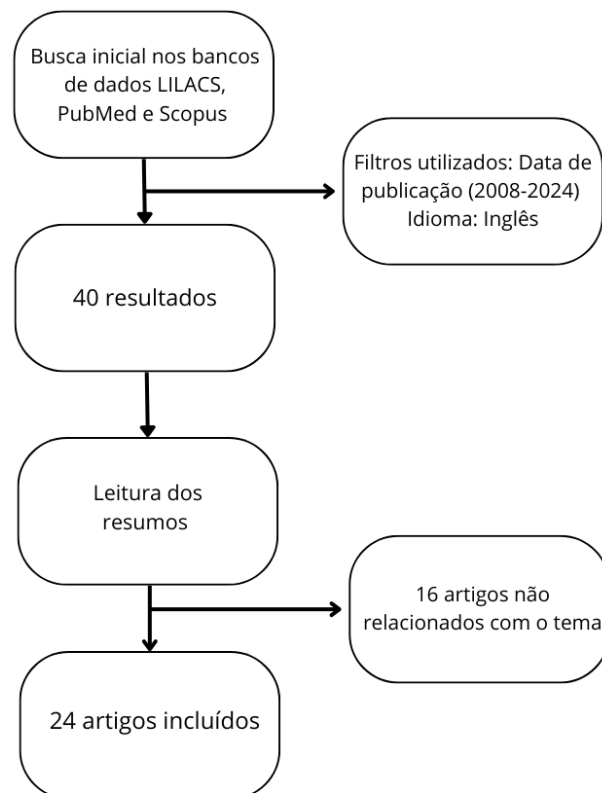
Nesse sentido, alterações moleculares que levam à ativação constitutiva da via JAK/STAT desempenham um importante papel na manutenção e resistência da LLA-T (Bardelli *et al*, 2021). As alterações na atividade da via JAK/STAT são causadas por mutações ou por modificações epigenéticas que ocorrem tanto em genes que codificam componentes da via como em genes que atuam como supressores tumorais. Essas alterações não ocorrem de forma aleatória e, frequentemente, encontram-se associadas aos subgrupos caracterizados pela superexpressão de oncogenes específicos da LLA-T, o que sugere que estes oncogenes ativados e genes supressores de tumor inibidos trabalham juntos no processo de desenvolvimento e progressão da leucemia (La Starza *et al*, 2020). Diversos estudos nos últimos 16 anos têm buscado detalhar as relações de aumento da atividade da via JAK/STAT com alterações em genes da via ou em outros

genes os quais, em cooperação, levam ao desenvolvimento da LLA-T. Nesse trabalho, buscamos revisar e sistematizar estes dados para futuros estudos que busquem por biomarcadores e tratamentos para a LLA-T com super ativação da via JAK/STAT.

2 MATERIAL E MÉTODOS

Para esta revisão de literatura, foram utilizados 24 artigos, os quais foram coletados das bases de dados: PubMed, LILACS e Scopus. Para a definição dos melhores descritores, a ferramenta MESH foi utilizada, selecionando “Janus Kinases” ou “JAK” ou “STAT”, “*T-Cell Acute Lymphocytic Leukemia*” ou “*Mutation*” ou “*Therapy*” como descritores para a coleta dos artigos. Os critérios seleção envolveram o idioma do artigo (inglês), o ano de publicação (entre 2008 e 2024). Após a definição dos filtros e critérios e a leitura dos resumos, dos 40 artigos encontrados inicialmente, 24 foram incluídos para esta revisão, enquanto que 16 foram excluídos por não se relacionarem ao tema.

FIGURA 3 - FLUXOGRAMA



LEGENDA: Fluxograma da metodologia para escolha dos artigos.

3 DISCUSSÃO

3.1 ALTERAÇÕES MOLECULARES NOS GENES COMPONENTES DA VIA JAK/STAT

Alterações moleculares nos componentes da via JAK/STAT estão associadas a diversas doenças, entre elas a LLA-T. A ativação constitutiva da via, que leva ao desenvolvimento leucêmico, está presente em um terço dos pacientes com LLA-T e, nesse contexto, é iniciada principalmente a partir de mutações de *IL7R*, *JAK1*, *JAK3* e *STAT5B* (Agashe, 2022). Em 2015, Vicente e colaboradores avaliaram a frequência destas mutações, através da técnica de sequenciamento Sanger, em 155 amostras de pacientes diagnosticados com LLA-T. As mutações mais frequentes da via JAK/STAT foram observadas nos genes *JAK1*, *JAK3* e *STAT5*, sendo que a mutação de *JAK3* foi a mais ocorrente, estando presente em 16,1% das amostras. Já as mutações *JAK1* e *STAT5* foram ambas observadas em 4,5% das amostras de LLA-T. Além disso, 5,8% dos pacientes apresentavam uma combinação destas três mutações.

A mutação de *JAK1* está mais presente em LLAs-T adultas, representando 18% dos casos, e sua presença indica um prognóstico ruim (Fattizzo *et al*, 2020). Flex e colaboradores, em 2008, avaliaram a presença de mutações neste gene em 38 pacientes diagnosticados com LLA-T. Foi observado que as mutações eram frequentemente pontuais e caracterizadas como de perda de sentido, ou do inglês, “*nonssense*”. Destas, as três mutações estudadas (A634D, R724H, R879C) promoveram ganho de função do gene *JAK1* e conferiram ativação da via JAK/STAT e proliferação independente da sinalização pela IL-3 em células baf3. Além disso, estudos demonstraram que estas mutações também conferiram resistência à apoptose, independente da sinalização pela IL-9 induzida por dexametasona, uma droga administrada durante a terapia de pacientes com leucemias agudas e linfomas, em células de linfoma de células-T bw5147. De forma geral, essas mutações de ganho de função de *JAK1* levam a fosforilação de STAT1 independente da estimulação por citocinas que, por sua vez, promovem a ativação constitutiva da via JAK/STAT. Além da STAT1, a ativação constitutiva de STAT5 também é observada na presença de mutações de *JAK1*. A mutação pontual A634D

no gene *JAK1*, por exemplo, leva à fosforilação independente de ligante de *STAT5*, estando também associada com a LLA-T.

A maior parte das mutações no gene *JAK3* impacta o domínio pseudoquinase da proteína, que tem uma função regulatória sobre a atividade quinase desta. Elliot e colaboradores, em 2011, mostraram que as mutações em *JAK3* levaram ao aumento da fosforilação de *STAT5* em células baf3, aumentando a atividade transcricional dessa proteína. Consequentemente, nestas células, ocorreu um aumento da expressão dos genes regulados por *STAT5*, incluindo *BCL2*, que está associado a capacidade de resistir ao processo de apoptose. Ou seja, as mutações ativadoras em *JAK3* atuam na manutenção e resistência à terapia da LLA-T através do aumento da fosforilação de *STAT5*. Estudos tem avaliado se tais alterações, mais presentes na LLA-ETP, poderiam caracterizar, por si só, um prognóstico ruim para esta doença. (Fattizzo *et al*, 2020)

A proteína *STAT5*, quando fosforilada, dimeriza e transloca para o núcleo, onde atua como fator transcricional de genes-alvo da via JAK/STAT e que são importantes para o processo hematopoético. Diversas mutações “*missense*” no gene *STAT5* já foram identificadas por levar à proliferação celular independente da estimulação por citocinas em células leucêmicas. Mutações pontuais, como a N642H, próxima ao local de ligação da fosfotirosina no domínio SH2 da *STAT5A*, ativam constitutivamente esta proteína (Kim, 2022). A mutação N642H em *STAT5B* também é comumente detectada em LLAs-T pediátricas e tem sido associada a um prognóstico desfavorável e ao aumento do risco de recidiva (Govaerts *et al*, 2019). Em uma análise de dados unindo 8 estudos com um total de 1234 pacientes feita por Suske e colaboradores, em 2024, a mutação N642H foi a mais frequente entre os pacientes que continham mutação em *STAT5B*, representando 61,3% das amostras com esta proteína alterada. Além disso, pacientes contendo mutações no gene *STAT5B* apresentavam quase o dobro da contagem de leucócitos dos pacientes com este gene não alterado, indicando que hiperativação de *STAT5B* está relacionada com maior carga leucêmica e sobrevivência das células. Além desta, a mutação pontual Y665F, também no domínio SH2, em *STAT5B*, resulta na fosforilação constitutiva da proteína mutante em pacientes com LLA-T (Kontro, 2014).

3.2 ALTERAÇÕES MOLECULARES NOS LIGANTES E RECEPTORES QUE AGEM NA VIA

Dentre os receptores conhecidos por participar da ativação da via JAK/STAT mediada por citocinas, o *IL7R* é o que se encontra mais frequentemente mutado em pacientes com LLA-T, representando cerca de 10% dos pacientes diagnosticados (Agashe, 2022; Palmi et al, 2016). A proteína IL7R, receptora da interleucina IL-7, possui um importante papel no desenvolvimento fisiológico das células-T. Este receptor é formado por duas subunidades, IL-7R α e γ c. Para IL-7 se ligar ao receptor, as duas subunidades são recrutadas para a formação de um complexo e, então, a partir da ligação IL-7/IL7R, é promovida a ativação das proteínas tirosinas quinases JAK1 e JAK3 (Zenatti et al, 2011). Em 2011, Zenatti e colaboradores avaliaram o papel das mutações no gene *IL7R*, responsável por codificar IL-7R α , na via JAK/STAT. Neste estudo, foi observado que 9% dos pacientes de três coortes independentes de casos diagnosticados com LLA-T apresentavam mutações somáticas de ganho de função no éxon 6 de *IL7R*. Tais mutações introduzem uma cisteína não pareada na região justamembrana-transmembrana extracelular. Esta alteração da proteína causa sua hiperativação independente de ligante, levando a fosforilação constitutiva de JAK1, STAT5, STAT1 e STAT3. Logo, tais mutações neste receptor levam a ativação constitutiva da via JAK/STAT nas células leucêmicas.

A subunidade IL-7R α também possui capacidade de se dimerizar com CRLF2 (também denominado TSLPR) e, neste contexto, este complexo forma um receptor para a citocina TSLP. Assim como IL-7R α se liga à JAK1, CRLF2 se liga à JAK2, ligação esta que leva à ativação de proteínas STAT (Tal et al, 2013). Em 2016, Palmi e colaboradores observaram que cerca de 15% dos pacientes diagnosticados com LLA-T apresentavam altos níveis de transcritos de *CRLF2* e, estes, tinham maiores níveis de fosforilação de STAT5 induzida por TSLP. Apesar do baixo nível de expressão de CRLF2 na superfície celular das células-T observado, o grupo acredita que a superexpressão do receptor de maneira subcelular podia ser sensível à pequena quantidade de ligante que poderia entrar na célula, podendo mediar a ativação da via JAK/STAT5. Já Maciel e colaboradores, em 2021, observaram que a superexpressão de *CRFL2* é um evento oncogênico importante para o subgrupo leucêmico LLA-ETP.

3.3 ATIVAÇÃO DA VIA JAK/STAT ATRAVÉS DE OUTROS GENES

Além das mutações que ocorrem nos componentes JAK/STAT e alteram a atividade desta via, alterações em genes que não compõem a mesma também podem levar a sua super ativação.

3.3.1 Deleção em *PTPN2* e mutação de *DNM2*

Deleções em *PTPN2* são encontradas em 8% dos pacientes com LLA-T (Kleppe *et al*, 2010). Em 2019, Alcantara e colaboradores destacaram a relação entre a deleção do gene supressor tumoral *PTPN2* e LLA-T. Esse gene codifica uma proteína tirosina fosfatase que controla negativamente a via JAK/STAT, através da desfosforilação das proteínas desta via, resultando na diminuição da atividade transcrricional STAT e, conseqüentemente, da diferenciação e proliferação das células T. Neste estudo, foram analisados 430 pacientes. Foi observada uma associação significativa entre as deleções de *PTPN2* e alterações na via IL7R/JAK/STAT, particularmente em combinação com mutações de perda de função do gene *DNM2*. *DNM2* é uma GTPase envolvida na endocitose de receptores, como o IL7R. O papel da perda de função do *DNM2* na LLA-T está relacionado com diminuição da endocitose de IL7R, levando ao aumento da expressão do receptor na superfície celular. Assim, as mutações em *DNM2* potencializam a sinalização da IL-7, podendo ter um efeito aditivo com as deleções de *PTPN2*, favorecendo a progressão da LLA-T. Kleppe e colaboradores, em 2011, também demonstraram que a deleção em *PTPN2* consegue ativar tanto a proteína JAK1 mutante como JAK1 selvagem. Logo, esses achados indicam que a deleção de *PTPN2* e mutações em *DNM2* podem ser um fator ativador da via JAK/STAT em LLA-T.

3.3.2 Silenciamento epigenético dos genes *SOCS3* e *SOCS5*

É bem conhecido que a desfosforilação de JAK2 por proteínas-tirosina-fosfatases, como SHP1, e recrutamento de reguladores negativos, como supressores de proteínas de sinalização de citocinas (SOCS), estão envolvidos na regulação negativa da sinalização JAK/STAT. Esses reguladores negativos, entretanto, se encontram inibidos por metilação em diversos tumores (Roncero *et al*,

2016). Nesse sentido, Roncero e colaboradores, em 2016, avaliaram a densidade de metilação e a distribuição de sítios CpG metilados nos promotores de *SHP1*, *SOCS1* e *SOCS3*. PCR específica para metilação foi realizada, e foi visto que não houve hipermetilação aberrante nas ilhas CpG nos promotores dos genes *SHP1* e *SOCS1* nas amostras. No entanto, foi encontrada hipermetilação na região do promotor de *SOCS3*. A família SOCS de reguladores negativos inclui genes como *SOCS1* a *SOCS7* e são expressos em diversos tecidos, como células B e T no timo, MO, linfonodos, entre outros. Como *SOCS3* é um elemento inibidor da via JAK/STAT, a regulação epigenética negativa sobre esse inibidor pode contribuir para o aumento da atividade da via em questão.

Outro gene da família SOCS que mostrou relação com a ativação da via JAK/STAT em LLA-T foi o *SOCS5*. O gene *SOCS5* funciona como um supressor tumoral, regulando a via JAK/STAT e seu silenciamento leva à uma ativação desta via. Nesse sentido, de modo a descobrir se *SOCS5* pode estar inibido em LLA-T e de que maneira isso ocorre, Sharma e colaboradores, em 2019 investigaram o silenciamento epigenético de *SOCS5*. Para isso, foi realizada a repressão in vitro desse gene usando shRNA. Essa repressão promoveu a proliferação de células leucêmicas, como mostrado por um aumento no número celular, aumentou a progressão do ciclo celular em S e G2/M fases e levou à diminuição da fase G1. A presença de *SOCS5* ativo também reduziu a expressão de receptores de citocina, como IL4R e IL7R, os quais participam da via JAK/STAT, enquanto que seu silenciamento aumentou a fosforilação de JAK 1, JAK2 e JAK3, STAT1, STAT3, STAT4, STAT5 e STAT6. Entretanto, como não foi encontrada nenhuma mutação em *SOCS5* em pacientes com supressão desse gene, acredita-se que esse controle negativo se daria por um padrão diferente de metilação. Em experimentos usando PCR específica para metilação, foi visto que o promotor e o primeiro éxon de *SOCS5* se encontravam hipermetilados nas linhagens celulares, mostrando baixos níveis de expressão desse inibidor. Além disso, amostras de LLA-T expressando maiores níveis de mRNA de *SOCS5* mostraram pouca ou nenhuma metilação nas regiões testadas, enquanto timócitos normais não apresentavam essa região metilada. Esses resultados mostram que o controle epigenético negativo de *SOCS5* em LLA-T leva à maior ativação da via JAK/STAT.

3.3.3 Mutações em *PTPRC*

O gene *PTPRC* codifica a tirosina fosfatase CD45, a qual tem um importante papel regulador sobre as proteínas JAK (Porcu *et al*, 2012). Em 2012, Porcu e colaboradores identificaram diversas mutações patogênicas em *PTPRC*, sendo uma delas a mutação “*missense*” G863R no domínio da fosfatase que causava perda da atividade de CD45. Tal perda demonstrou aumento da atividade da via JAK/STAT após estimulação por citocinas. Em 2015, Raponi e colaboradores descreveram um caso de LLA-T adulto sem expressão de CD45. As células leucêmicas foram negativas para CD45, tanto na superfície quanto no citoplasma. Através de sequenciamento de exoma, foi identificada uma mutação na região à montante do éxon 16 de *PTPRC*, que ocorria em 81% das leituras. A análise do material germinativo na saliva não mostrou essas alterações, indicando que as mutações foram adquiridas somaticamente. A análise do transcriptoma mostrou que, diferentemente das células normais, a grande parte dos mRNAs retinha os íntrons 15 e 16 do gene. Ademais, foi observada a fusão do éxon 15 com a metade do éxon 16, indicando a ocorrência de um *splicing* incorreto, o que pode explicar a tradução de proteínas instáveis. O resultado corrobora com o perfil de expressão gênica, que mostrou uma baixa expressão de *PTPRC*. Esses achados sugerem que mutações em *PTPRC* estão relacionadas com a baixa ou inexistente expressão de CD45, um importante regulador negativo da via JAK/STAT.

3.3.4 Alterações epigenéticas em *PTPRC* e *SOCS2*

Além das alterações genéticas que podem ocorrer em *PTPRC* e acabam por interferir na atividade da via JAK/STAT, modificações epigenéticas também já foram observadas. Em 2022, Drobna-Śledzińska e colaboradores mostraram a relação de miRNAs e regulação da via JAK/STAT. O miRNA em estudo foi o miR-363-3p, que, quando superexpresso, inibe os genes *PTPRC* e *SOCS2*, os quais são conhecidos por inibir, por sua vez, a via JAK/STAT. Amostras de MO de 54 pacientes pediátricos foram usados para o estudo em questão. Através de ensaios com Dual-Luciferase, foi possível observar que a região 3'UTR tanto de *PTPRC* como de *SOCS2* interagem e são alvos de miR-363-3p. Já com Western Blot, foi visto que a inibição de miR-363-3p levou a um aumento significativo no nível de *PTPRC*, e a análise proteômica mostrou uma diminuição da atividade da via JAK/STAT. *PTPRC* atua como um supressor tumoral, logo, o aumento da expressão desse gene pela inibição

do miRNA interferiu diretamente na atividade da via JAK/STAT. Nesse sentido, a superexpressão de miR-363-3p e supressão de *PTPRC* e *SOCS2* são eventos importantes para considerar em casos de LLA-T, já que esses eventos levam a uma ativação anormal da via JAK/STAT, corroborando com a proliferação de blastos leucêmicos.

3.3.5 Mutação *RPL10* R98S

Girardi e colaboradores, em 2018, avaliaram o papel da mutação R98S na proteína ribossomal *RPL10* na ativação de componentes da via JAK/STAT. Estudos recentes demonstraram que aproximadamente 20% dos pacientes com LLA-T apresentam mutações somáticas em genes que codificam proteínas ribossomais, como *RPL5*, *RPL10*, *RPL22* e *RPL11*. Nesse estudo, dois modelos murinos em células hematopoiéticas, além de amostras de pacientes com LLA-T, ambos com mutação R98S em *RPL10*, mostraram aumento da expressão de componentes da via JAK/STAT e hiperativação da cascata. Nas células com a mutação, as proteínas JAKs (JAK1, JAK3 e TYK2) se encontravam superexpressas. Das cinco proteínas STAT, apenas STAT2 se apresentou inalterada, enquanto que também foi observada uma fosforilação mais intensa e duradoura de JAK, STAT3 e STAT5. Além disso, *PTPRC* foi uma das proteínas com menor concentração nas células com *RPL10* mutado. O mecanismo que explica a regulação da via JAK/STAT por *RPL10* R98S também foi avaliado, e concluiu-se que a mutação R98S pode alterar o deslizamento ribossômico, criando uma nova moldura de leitura. Além desse mecanismo, a atividade proteossômica das células com *RPL10* R98S também foi avaliada, e foi observado que essa mutação levou a diminuição de 28% e 23% na atividade da quimotripsina e da caspase do proteassoma. Essa diminuição da atividade dos elementos do proteossoma pode explicar uma maior estabilidade dos componentes da via JAK/STAT, outro fator que pode estar relacionado à regulação positiva que a mutação R98S tem sobre essa via.

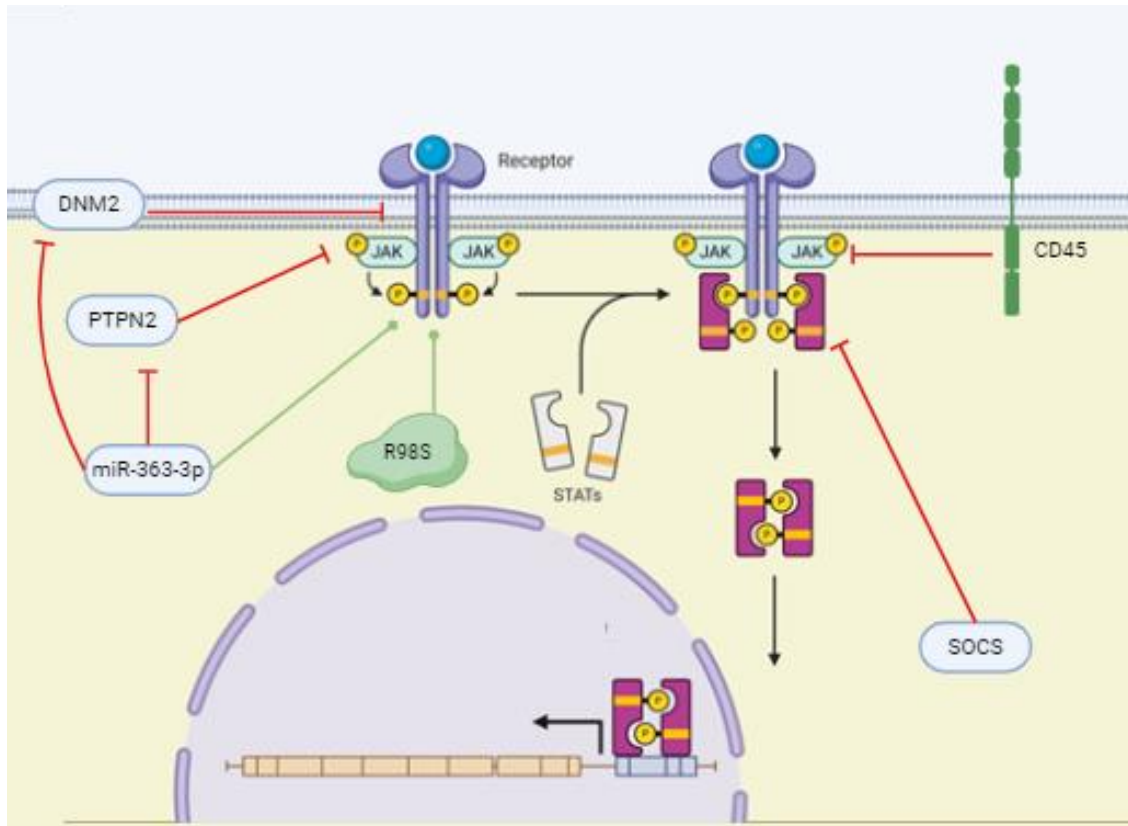
O quadro a seguir sintetiza as alterações genéticas e epigenéticas citadas acima e sua relevância para a ativação da via JAK/STAT na LLA-T.

QUADRO 1 - ALTERAÇÕES RELEVANTES PARA A VIA JAK/STAT

GENE	ALTERAÇÃO	RELEVÂNCIA DA ALTERAÇÃO PARA A VIA JAK/STAT	REFERÊNCIA
<i>JAK3</i>	Mutação	Aumento da fosforilação de STAT5	Elliot <i>et al</i> , 2011; Fattizzo <i>et al</i> , 2020
<i>JAK1</i>	Mutação	Aumento da fosforilação de STAT1 e STAT5	Flex <i>et al</i> , 2008; Fattizzo <i>et al</i> , 2020
<i>STAT5</i>	Mutação	Fosforilação constitutiva de STAT5	Suske <i>et al</i> , 2024; Kim <i>et al</i> , 2022; Govaerts <i>et al</i> , 2019; Kontro, 2014
<i>IL7R</i>	Mutação	Ativação constitutiva de JAK1, STAT5, STAT1 e STAT3	Zenatti <i>et al</i> , 2011; Agashe, 2022; Palmi <i>et al</i> , 2016
<i>CRFL2</i>	Superexpressão	Ativação de JAK2	Tal <i>et al</i> , 2013; Palmi <i>et al</i> , 2016; Maciel <i>et al</i> , 2021
<i>PTPN2</i>	Deleção	Aumenta fosforilação da proteína STAT	Kleppe <i>et al</i> , 2010, 2011; Alcantara <i>et al</i> , 2019
<i>DNM2</i>	Mutação	Diminuição da endocitose de IL7R	Alcantara <i>et al</i> , 2019
<i>SOCS3</i>	Hipermetilação do promotor	Diminui inibição da via	Roncero <i>et al</i> , 2016
<i>SOCS5</i>	Hipermetilação do promotor e primeiro éxon	Aumento da fosforilação de JAK1, 2 e 3, STAT1, STAT3, STAT4, STAT5 e STAT6	Sharma <i>et al</i> , 2019
<i>PTPRC</i>	Mutação	Diminui expressão de CD45	Porcu <i>et al</i> , 2012; Raponi <i>et al</i> , 2015
<i>PTPRC</i>	Inibição por miR-363-3p	Diminui expressão de CD45	Drobna-Śledzińska <i>et al</i> , 2022
<i>SOCS2</i>	Inibição por miR-363-3p	Diminui inibição da via	Drobna-Śledzińska <i>et al</i> , 2022
<i>RPL10</i>	Mutação R98S	Aumento da expressão das JAKs e diminuição da expressão de <i>PTPCR</i>	Girardi <i>et al</i> , 2018

A imagem abaixo mostra a via JAK/STAT e seu fatores ativadores e inibidores.

FIGURA 4 – INIBIDORES E ATIVADORES DA VIA



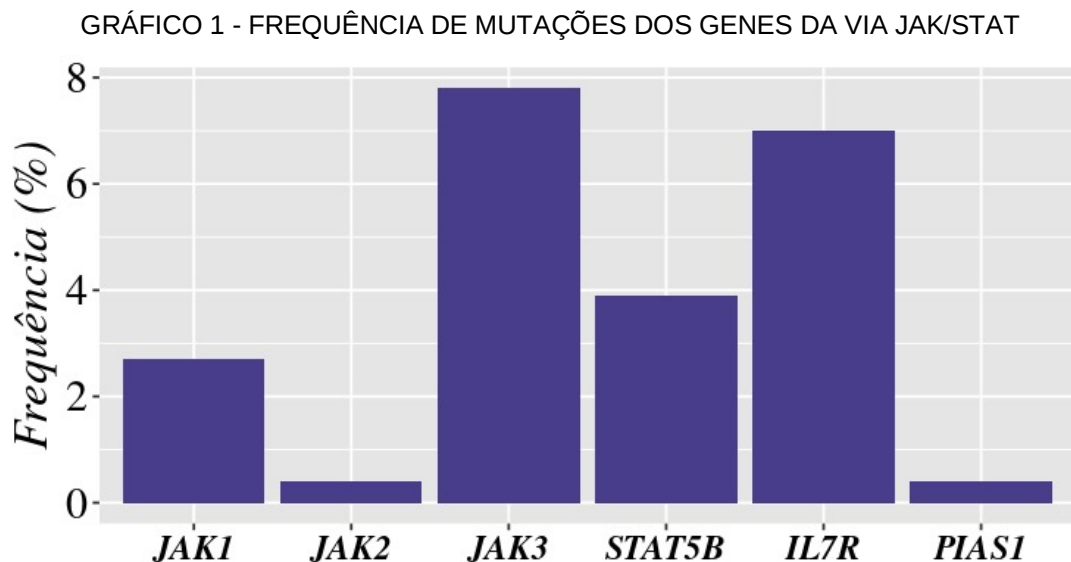
FONTE: Baseado nas figuras de Huang *et al*, 2022

LEGENDA: A via JAK/STAT pode ser inibida pela proteína fosfatase PTPN2, pela GTPase DNM2, pela proteína transmembrana CD45, e pelas proteínas supressoras SOCS. Quando esses inibidores se encontram alterados, observa-se aumento da atividade da via. Já o micro RNA miR-363-3p e a mutação R98S na proteína ribossomal RPL10, são fatores que aumentam atividade da via.

3.4 ANÁLISE DA FREQUÊNCIA DE MUTAÇÕES DOS GENES QUE COMPÕEM A VIA

Para investigar a frequência das alterações nos genes participantes da via JAK/STAT, reunimos amostras de pacientes diagnosticados com LLA-T através dos dados disponibilizados pela iniciativa do *National Cancer Institute* (NCI): *Therapeutically Applicable Research to Generate Effective Treatments* (TARGET). Para esta caracterização, foram acessados os dados previamente processados de sequenciamento do exoma das 264 amostras avaliadas no estudo e disponibilizadas *online* no endereço eletrônico <https://ocg.cancer.gov/programs/target>. Os genes avaliados nesta análise foram: *JAK1*, *JAK2*, *JAK3*, *STAT5B*, *IL7R*, *CRLF2*, *PIAS1*.

Como esperado, os genes mais frequentemente mutados nesta análise foram *JAK3*-M511I e *IL7R* (7,8 e 7% dos casos) e não foram vistas mutações no gene *CRLF2* (GRÁFICO 1). De fato, na LLA-T não foram encontradas mutações ou rearranjos em *CRLF2* e, para esta análise, não foram avaliados os níveis transcricionais deste gene.



3.4 TERAPIAS ALVO

A relevância da ativação da via JAK/STAT em malignidades hematopoiéticas, como a LLA-T, tem levado ao desenvolvimento de terapias que tenham como alvo esta via (Waldmann, 2018). Estudos clínicos e experimentais têm avaliado o papel de inibidores da proteína JAK como possível tratamento para essa doença. Tais inibidores agem impedindo a fosforilação e consequente ativação das JAKs (Agashe, 2022). Entre eles, o Ruxolitinibe, inibidor de JAK1 e JAK2, já aprovada para pacientes com mielofibrose e policitemia vera, apresentou ação antiproliferativa em células baf3 com mutação de *JAK2* em estudos (Shawky *et al*, 2022). Outro inibidor de JAK, Tofacitinibe, que tem como alvo JAK1 e JAK3, também tem passado por estudos pré-clínicos, os quais mostram sensibilidade de casos com mutação de *IL7R*, *JAK1* e *JAK3* *in vitro* e *in vivo* em modelos de xenotransplante derivados de pacientes (Govaerts *et al*, 2019). Isso indica que a inibição da via JAK/STAT poderá ser considerada para tratamentos futuros.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante da revisão do que se sabe sobre alterações na atividade da via JAK/STAT em LLA-T dos últimos 16 anos, foi possível perceber a relevância e o interesse desta via para a doença. Alterações moleculares dos componentes IL7R/JAK/STAT já são conhecidas por levar à proliferação e à sobrevivência de progenitores hematopoiéticos. Porém, não somente componentes da via podem causar a ativação da mesma. Este trabalho uniu alguns achados acerca de alterações genéticas e epigenéticas que ocorrem em genes importantes para a progressão da LLA-T, principalmente através do aumento da atividade da via JAK/STAT. Com isso, novas terapias que têm como alvo esta via passam por estudos pré-clínicos e clínicos para que possam ser utilizadas no futuro como uma das formas de tratamento para pacientes diagnosticados com a doença. Por fim, esta revisão servirá para trabalhos futuros como consulta pela busca por biomarcadores de casos da LLA-T que possuam a via JAK/STAT ativa, de maneira a encontrar novas formas de terapia que facilitem o tratamento e a qualidade de vida dos pacientes que vivem com a doença.

REFERÊNCIAS

- Agashe RP. JAK: Not Just Another Kinase. *Mol Cancer Ther.* 2022 Dec 2;21(12):1757-1764. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36252553/>. Acesso em: 12 dez 2024. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-22-0323>
- Alcantara M *et al.* Clinical and biological features of PTPN2-deleted adult and pediatric T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood Adv.* 2019 Jul 9;3(13):1981-1988. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31270080/>. Acesso em: 12 dez 2024. doi: 10.1182/bloodadvances.2018028993. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018028993>
- Bardelli V *et al.* T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: Biomarkers and Their Clinical Usefulness. *Genes (Basel).* 2021 Jul 23;12(8):1118. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34440292/>. Acesso em: 01 dez 2024. <https://doi.org/10.3390/genes12081118>
- Canté-Barrett K. Structural modeling of JAK1 mutations in T-cell acute lymphoblastic leukemia reveals a second contact site between pseudokinase and kinase domains. *Haematologica.* 2016 May;101(5):e189-91. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26819051/>. Acesso em: 24 nov 2024. <https://doi.org/10.3324/haematol.2015.138248>
- Cordo V *et al.* T-cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Roadmap to Targeted Therapies. *Blood Cancer Discov.* 2020 Nov 24;2(1):19-31. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34661151/>. Acesso em: 17 nov 2024. <https://doi.org/10.1158/2643-3230.BCD-20-0093>
- Drobna-Śledzińska M *et al.* Multiomics to investigate the mechanisms contributing to repression of PTPRC and SOCS2 in pediatric T-ALL: Focus on miR-363-3p and promoter methylation. *Genes Chromosomes Cancer.* 2022 Dec;61(12):720-733. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35778917/>. Acesso em: 28 nov 2024. <https://doi.org/10.1002/gcc.23085>
- Duffield AS. International Consensus Classification of acute lymphoblastic leukemia/lymphoma. *Virchows Arch.* 2023 Jan;482(1):11-26. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36422706/>. Acesso em: 14 nov 2024. DOI: 10.1007/s00428-022-03448-8
- Elliott NE *et al.* FERM domain mutations induce gain of function in JAK3 in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood.* 2011 Oct 6;118(14):3911-21. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21821710/>. Acesso em: 11 dez 2024. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-12-319467>
- Fattizzo, B., Rosa, J., Giannotta, J. A., Baldini, L., & Fracchiolla, N. S. (2020). The Physiopathology of T- Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: Focus on Molecular Aspects. *Frontiers in oncology*, 10, 273. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32185137/>. Acesso em 17 dez 2024 <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00273>

Flex E *et al.* Somatically acquired JAK1 mutations in adult acute lymphoblastic leukemia. *J Exp Med.* 2008 Apr 14;205(4):751-8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18362173/>. Acesso em: 11 dez 2024. <https://doi.org/10.1084/jem.20072182>

Girardi T, Vicente C, Cools J, De Keersmaecker K. The genetics and molecular biology of T-ALL. *Blood.* 2017 Mar 2;129(9):1113-1123. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28115373/>. Acesso em: 13 dez 2024. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-10-706465>

Girardi T *et al.* The T-cell leukemia-associated ribosomal RPL10 R98S mutation enhances JAK-STAT signaling. *Leukemia.* 2018 Mar;32(3):809-819. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28744013/>. Acesso em: 24 nov 2024. <https://doi.org/10.1038/leu.2017.225>

Greaves, M. A causal mechanism for childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Nat Rev Cancer* 18, 471–484 (2018). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29784935/>. Acesso em: 11 dez 2024. <https://doi.org/10.1038/s41568-018-0015-6>

Govaerts I *et al.* JAK/STAT Pathway Mutations in T-ALL, Including the STAT5B N642H Mutation, are Sensitive to JAK1/JAK3 Inhibitors. *Hemasphere.* 2019 Oct 22;3(6):e313. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31976485/>. Acesso em: 12 dez 2024. DOI: 10.1097/HS9.0000000000000313

Heltemes-Harris LM. The role of STAT5 in lymphocyte development and transformation. *Curr Opin Immunol.* 2012 Apr;24(2):146-52. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3319496/#S4>. Acesso em: 13 dez 2024. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2012.01.015>

Hu Q *et al.* JAK/STAT pathway: Extracellular signals, diseases, immunity, and therapeutic regimens. *Front Bioeng Biotechnol.* 2023 Feb 23;11:1110765. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36911202/>. Acesso em: 01 dez 2024. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2023.1110765>

Huang, I. H., Chung, W. H., Wu, P. C., & Chen, C. B. (2022). JAK-STAT signaling pathway in the pathogenesis of atopic dermatitis: An updated review. *Frontiers in immunology*, 13, 1068260. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36569854/>. Acesso em: 14 dez 2024. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1068260>

Kim, U., & Shin, H. Y. (2022). Genomic Mutations of the STAT5 Transcription Factor Are Associated with Human Cancer and Immune Diseases. *International journal of molecular sciences*, 23(19), 11297. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36232600/>. Acesso em: 16 dez 2024. <https://doi.org/10.3390/ijms231911297>

Kleppe M *et al.* Deletion of the protein tyrosine phosphatase gene PTPN2 in T-cell

acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet.* 2010 Jun;42(6):530-5. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20473312/>. Acesso em: 12 dez 2024. <https://doi.org/10.1038/ng.587>

Kleppe M *et al.* PTPN2 negatively regulates oncogenic JAK1 in T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2011; 117 (26): 7090–7098. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21551237/>. Acesso em: 12 dez 2024. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-10-314286>

Kontro M *et al.* Novel activating STAT5B mutations as putative drivers of T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 2014 Aug;28(8):1738-42. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24573384/>. Acesso em: 11 dez 2024. <https://doi.org/10.1038/leu.2014.89>

La Starza R *et al.* Design of a Comprehensive Fluorescence in Situ Hybridization Assay for Genetic Classification of T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Mol Diagn.* 2020 May;22(5):629-639. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32142900/>. Acesso em: 25 nov 2024. DOI: 10.1016/j.jmoldx.2020.02.004

Liu Y *et al.* The genomic landscape of pediatric and young adult T-lineage acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet.* 2017 Aug;49(8):1211-1218. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28671688/>. Acesso em: 12 dez 2024. <https://doi.org/10.1038/ng.3909>

Luo Y *et al.* JAK-STAT signaling in human disease: From genetic syndromes to clinical inhibition. *J Allergy Clin Immunol.* 2021 Oct;148(4):911-925. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34625141/>. Acesso em: 12 dez 2024. DOI: 10.1016/j.jaci.2021.08.004

Maciel, A. L. T. *et al.* CRLF2 overexpression defines an immature-like subgroup which is rescued through restoration of the PRC2 function in T-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Genes, chromosomes & cancer*, 61(7), 437–442. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35253299/>. Acesso em: 14 dez 2024 <https://doi.org/10.1002/gcc.23036>

Noronha EP *et al.* The Profile of Immunophenotype and Genotype Aberrations in Subsets of Pediatric T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Front Oncol.* 2019 Apr 30;9:316. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31338319/>. Acesso em: 01 dez 2024. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00316>

Onciu, M. Acute Lymphoblastic Leukemia, *Hematology/Oncology Clinics of North America*, Volume 23, Issue 4, 2009, P ages 655-674, ISSN 0889-8588. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19577163/>. Acesso em: 01 dez 2024. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2009.04.009>.

Palmi C *et al.* CRLF2 over-expression is a poor prognostic marker in children with high risk T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Oncotarget.* 2016; 7: 59260-59272. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27449287/>. Acesso em: 12 dez 2024. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.10610>

Porcu, M *et al.* Mutation of the receptor tyrosine phosphatase PTPRC (CD45) in T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, 119(19), 4476–4479. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22438252/>. Acesso em: 14 dez 2024. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-09-379958>

Raponi S *et al.* CD45 antigen negativity in T-lineage ALL correlates with PTPRC mutation and sensitivity to a selective JAK inhibitor. *Br J Haematol*. 2015 Dec;171(5):884-7. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25854815/>. Acesso em: 12 dez 2024. <https://doi.org/10.1111/bjh.13448>

Roncero AM *et al.* Contribution of JAK2 mutations to T-cell lymphoblastic lymphoma development. *Leukemia*. 2016 Jan;30(1):94-103. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26216197/>. Acesso em: 12 dez 2024. <https://doi.org/10.1038/leu.2015.202>

Suske T *et al.* Hyperactive STAT5 hijacks T cell receptor signaling and drives immature T cell acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Invest*. 2024 Apr 15;134(8):e168536. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38618957/>. Acesso em: 11 dez. 2024. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38618957/>

Sharma ND *et al.* Epigenetic silencing of SOCS5 potentiates JAK-STAT signaling and progression of T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Sci*. 2019 Jun;110(6):1931-1946. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30974024/>. Acesso em: 17 nov 2024. <https://doi.org/10.1111/cas.14021>

Shawky AM *et al.* A Comprehensive Overview of Globally Approved JAK Inhibitors. *Pharmaceutics*. 2022 May 6;14(5):1001. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35631587/>. Acesso em: 13 dez 2024. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14051001>

Swerdlow SH *et al.* The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016 May 19;127(20):2375-90. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26980727/>. Acesso em: 01 dez 2024. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-01-643569>

Tal *et al.* Interleukin 7 and thymic stromal lymphopoietin: from immunity to leukemia. *Cell Mol Life Sci*. 2014 Feb;71(3):365-78. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23625073/>. Acesso em: 11 dez 2024. <https://doi.org/10.1007/s00018-013-1337-x>

Vadillo *et al.* T cell acute lymphoblastic leukemia (T-ALL): New insights into the cellular origins and infiltration mechanisms common and unique among hematologic malignancies. *Blood Rev*. 2018 Jan;32(1):36-51. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0268960X17300280?via%3Dihub>. Acesso em: 17 nov 2024. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2017.08.006>

Vicente C *et al.* Targeted sequencing identifies associations between IL7R-JAK mutations and epigenetic modulators in T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2015 Oct;100(10):1301-10. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26206799/>. Acesso em: 07 nov 2024.
<https://doi.org/10.3324/haematol.2015.130179>

Waldmann TA. JAK/STAT pathway directed therapy of T-cell leukemia/lymphoma: Inspired by functional and structural genomics. *Mol Cell Endocrinol*. 2017 Aug 15;451:66-70. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28214593/>. Acesso em 11 dez 2024. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2017.02.019>

Xin, P., Xu, X., Deng, C., Liu, S., Wang, Y., Zhou, X., Ma, H., Wei, D., & Sun, S. (2020). The role of JAK/STAT signaling pathway and its inhibitors in diseases. *International immunopharmacology*, 80, 106210. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31972425/>. Acesso em: 14 dez 2024
<https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106210>

Yi M et al. Global burden and trend of acute lymphoblastic leukemia from 1990 to 2017. *Aging (Albany NY)*. 2020 Nov 16;12(22):22869-22891. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33203796/>. Acesso em: 01 dez 2024.
<https://doi.org/10.18632/aging.103982>

Yuan S et al. PHF6 and JAK3 mutations cooperate to drive T-cell acute lymphoblastic leukemia progression. *Leukemia*. 2022 Feb;36(2):370-382. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34465864/>. Acesso em: 17 nov 2024.
<https://doi.org/10.1038/s41375-021-01392-1>

Zenatti PP et al. Oncogenic IL7R gain-of-function mutations in childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet*. 2011 Sep 4;43(10):932-9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21892159/>. Acesso em: 11 dez 2024.
<https://doi.org/10.1038/ng.924>