



CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA
FACULDADE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE
GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

LUANA DA SILVA ANDRADE

**ASPECTOS GENÉTICOS DA LEUCEMIA MEGACARIOBLÁSTICA AGUDA EM
CRIANÇAS COM SÍNDROME DE DOWN**

Trabalho de conclusão de curso, apresentado no formato de artigo científico ao UniCEUB como requisito parcial para a conclusão do curso de Bacharelado em Biomedicina, sob orientação do Professor Doutor Paulo Roberto Martins Queiroz.

Brasília
2018

Dedico este trabalho ao meu pai, Luiz Batista de Andrade e a minha mãe, Maria da Penha e Silva Andrade, pelo apoio assíduo na minha graduação.

“Só se pode alcançar um grande êxito quando nos mantemos fiéis a nós mesmos.”

Friedrich Nietzsche.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por minha vida e por ter me dado força para superar as adversidades e está concluindo um sonho.

A toda minha família, por serem extraordinários, por me apoiar e incentivar em todos os momentos da minha vida, por acreditar em mim, por todo o amor incondicional, por me fazer acreditar que sou capaz, por ser meu alicerce e me manter firme me dando a chance de navegar pela vida em segurança.

Aos amigos que são poucos, porém são os melhores, me deram todo apoio principalmente durante a graduação, são especiais, aos meus pais postiços, Lucas Monteiro e Socorro Moraes, por sempre me incentivarem a realizar meus sonhos, a minha querida amiga, Divina Ione que sempre esteve ao meu lado, me ouvindo quando eu precisava desabafar e me dando broncas quando eu pensava em desistir, obrigada pelo companheirismo e ensinamentos. Ao meu amigo e companheiro de todos os momentos William Soares, o qual conheci durante a graduação e que se tornou mais que um amigo, é meu irmão de coração, obrigada pelos momentos compartilhados e as inúmeras ajudas, por fazer parte dessa minha conquista.

Ao meu filho querido Cauã Lee Andrade, que sempre está ao meu lado, me dando carinho e me fazendo ter forças pra batalhar todos os dias, é minha inspiração, minha vida, minha força de viver, meu eterno amor.

Aos meus professores queridos que os levarei como lembranças pro resto da minha vida, pelo apoio, companheirismo, me proporcionaram tamanho conhecimento não apenas na área profissional, mas também por dividirem suas experiências, o que me motivou e me ensinou que podemos alcançar o que almejamos.

Ao meu orientador, Paulo Queiroz, por ter confiado e acreditado no meu potencial, mudou minha visão em muitos aspectos, sempre me incentivando, é mais do que um professor, é um grande mestre, um amigo que respeito e admiro muitíssimo, obrigada por me transmitir os seus conhecimentos e dedicar o seu tempo para me orientar e tornar este trabalho algo muito maior do que eu julgava ser capaz de fazer. Obrigada por tudo!

Não poderia deixar de destacar minhas queridas professoras, Anabelle Azevedo Lima, Luciana Ramalho de Farias, Fabíola Castro e Maria Creuza Barros, por ter me apoiado em momentos que eu mais precisei, pelo carinho, as broncas, incentivos, abraços sem palavras, tudo isso me deu forças pra lutar e alcançar uns dos meus objetivos. O carinho que sinto por todas é enorme e as levarei por toda a vida.

Aspectos Genéticos da Leucemia Megacarioblástica Aguda em Crianças com Síndrome de Down

Luana da Silva Andrade*
Paulo Roberto Martins Queiroz **

RESUMO

A Síndrome de Down (SD) é uma síndrome genética ocasionada pelo excesso de material genético no cromossomo 21, fazendo com que o indivíduo apresente três cromossomos 21 ao invés de dois. O objetivo geral do presente trabalho foi descrever os fatores envolvidos na predisposição de crianças com Síndrome de Down em desenvolver a Leucemia Megacarioblástica Aguda (LMA-M7). A metodologia utilizada é uma revisão de literatura no formato narrativa. Os SD apresentam características congênitas como, por exemplo, atraso mental, fraqueza muscular, anomalia cardíaca, dentre outras. Estes pacientes também possuem um risco aumentado a desenvolver leucemias. Por outro lado crianças com SD possuem um risco menor no desenvolvimento de tumores sólidos. Esse quadro leucemogênico em SD desperta um interesse no estudo dessas patologias, pois experimentos realizados sugerem que crianças com a trissomia do cromossomo 21 possuem chance vinte vezes maior de desenvolverem leucemias em comparação a outras crianças, principalmente a LMA-M7. Estudos genéticos e moleculares demonstraram que essa probabilidade aumentada dos SD em desenvolverem quadros leucêmicos se dá pela presença de mutações somáticas no Gene *GATA1*.

Palavras-chave: Síndrome de Down, Leucemia Mielóide Aguda, Gata1, Cromossomo 21, Mutações, Trissomias, LMA-M7.

Genetic Aspects of Acute Megacaryblastic Leukemia in Children with Down's syndrome.

ABSTRACT

Down Syndrome (DS) is a genetic syndrome caused by excess genetic material on chromosome 21, causing the individual to have three chromosomes 21 instead of two. The general objective of the present study was to describe the factors involved in the predisposition of children with Down's Syndrome to develop Acute Megacaryblastic Leukemia (AML-M7). The methodology used is a literature review in the narrative format. SDs have congenital characteristics such as mental retardation, muscular weakness, cardiac anomaly, among others. These patients also have an increased risk of developing leukemia. On the other hand, children with DS have a lower risk of developing solid tumors. This leukemogenic condition in SD is of interest in the study of these pathologies, since experiments suggest that children with chromosome 21 trisomy have a twenty-fold greater chance of developing leukemias compared to other children, especially AML-M7. Genetic and molecular studies have shown that this increased probability of SD in developing leukemia is due to the presence of somatic mutations in GATA1 gene.

Keywords: Down syndrome, Acute Myeloid Leukemia, Gata1, Chromosome 21, Mutations, Trisomys, LMA-M7.

*Estudante do curso de Biomedicina, Faculdade de Ciências e Educação da Saúde, Centro Universitário de Brasília (UnICEUB), biomedicosdf@gmail.com.

**Professor do Curso de Biomedicina, Faculdade de Ciências e Educação da Saúde, Centro Universitário de Brasília (UnICEUB). Doutor em Biologia Molecular pela Universidade de Brasília (UNB), Pós-Doutorado em Genética Molecular. pqsilva@uol.com.br.

1. Introdução

A Leucemia Megacarioblástica Aguda – subgrupo M7 (LMA-M7) é um grupo de câncer sanguíneo que se origina na medula óssea dos precursoros mielóides dos leucócitos. É um tipo raro de Leucemia Mielóide Aguda (LMA) pediátrica, representando aproximadamente 1% das leucemias da infância, porém se torna um tipo de Leucemia comum se tratando de crianças com síndrome de down (SD). Os sintomas em geral são: astenia, palidez, febre, tonturas e sintomas respiratórios, equimoses e/ou hemorragias intensas, dentre outros (KOGA et al., 2016).

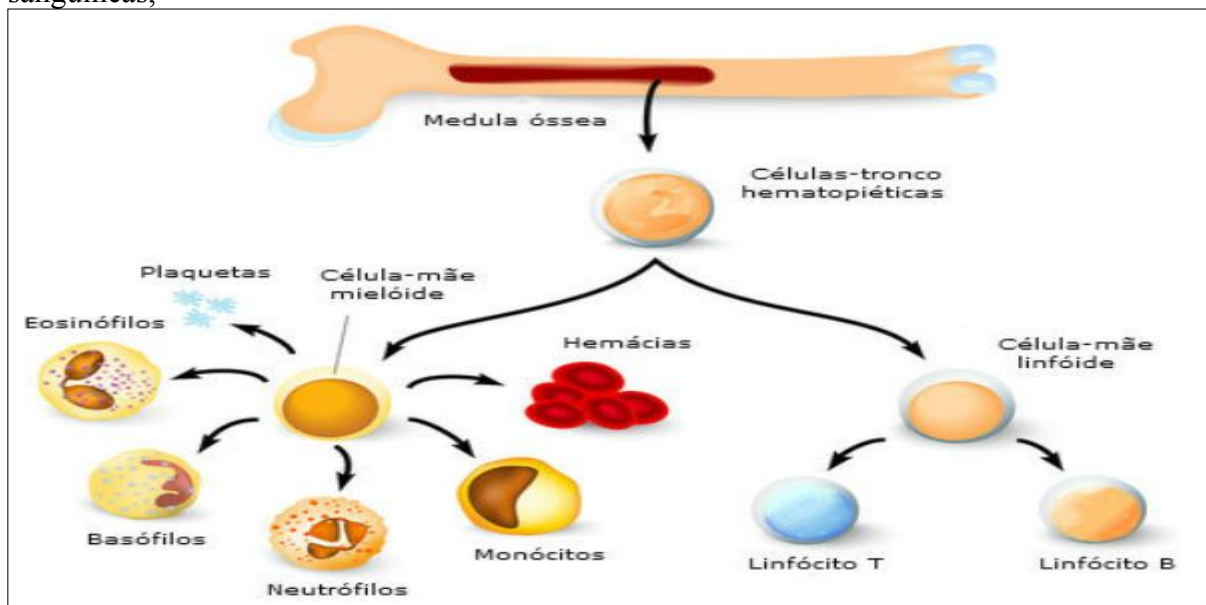
Para diagnóstico dessa patologia usa-se hemograma, aspirado da medula óssea para análise citoquímica, imunológica e citogenética, investigações no líquido céfalo raquidiano (LCR) também pode ser utilizado. Para tratamento é utilizado a quimioterapia intensiva medicamentosa e também transplante alogênico da medula óssea. O prognóstico para pacientes que possuem a LMA-M7 é desfavorável tendo uma sobrevida de 35 a 60%. No caso de crianças com SD e que são diagnosticadas com LMA-M7, o prognóstico muda, tendo chances maiores de cura, já que esses pacientes tem uma melhor resposta ao tratamento quimioterápico medicamentoso (FARIAS e BIERMANN, 2007).

A SD, também conhecida como trissomia do 21, é uma alteração genética causada pela presença de três cromossomos 21, assim o indivíduo apresenta 47 cromossomos ao invés de 46. Os indivíduos com SD apresentam características tais como: olhos amendoados, hipotonia muscular e diferentes graus de deficiência intelectual, também possuem maior probabilidade de desenvolverem algumas doenças como cardiopatias e problemas respiratórios. É importante destacar que a SD não é uma doença, portanto não se fala em tratamentos ou cura, mas como essa condição leva ao desenvolvimento de patologias, indivíduos com a síndrome devem ser acompanhadas desde o nascimento, para que problemas de saúde maiores sejam controlados e/ou evitados. Há três tipos de trissomia, trissomia simples, que a pessoa possui 47 cromossomos em todas as células, sendo a não disjunção cromossômica, essa é a forma mais comum de SD atingindo 95% dos casos. Translocação, quando o indivíduo possui 46 cromossomos, porém o cromossomo extra do par 21 se junta a outro cromossomo, o indivíduo passa a ser portador da SD, esse tipo ocorre em cerca de 3% da SD. O tipo mosaico, quando a alteração genética acomete parte das células, ou seja, algumas células possuem 46 cromossomos e outras 47 cromossomos ocorrem em cerca de 2% da SD (MUSTACCHI e PERES, 2000).

Crianças com SD possuem uma elevada chance de desenvolver algum tipo de doença hematológica, como a Leucemia Linfóide Aguda (LLA), Síndromes Mielodisplásicas (SM), Síndrome Mieloproliferativa Transitória Neonatal e a Leucemia Mielóide Aguda – M7. A predisposição ao desenvolvimento da LMA-M7 é de 10 a 20 vezes maior em relação a crianças cromossomicamente normais. Através de estudos genéticos relacionados às alterações sofridas no cromossomo 21 e a genes normais que possuem interações com genes do cromossomo 21, foram encontradas explicações que sugerem tal predisposição, como mutações em genes envolvidos na diferenciação de células sanguíneas imaturas. Com esses estudos também foi observado que o prognóstico e tratamento diferem da população geral, a presença de genes leucemogênicos e genes supressores de tumor no cromossomo 21, proporciona uma frequência maior a alterações nas células hematológicas, oferecendo maior risco para o desenvolvimento das leucemias (PARRA-BALTAZAR et al., 2016).

A LMA-M7 é a forma mais comum de leucemia mielóide em crianças com SD, originando-se de células precursoras hematopoiéticas. A hematopoiese é o processo de formação, desenvolvimento e maturação das células sanguíneas, tendo o início da sua formação aproximadamente no 19º dia de gestação no saco vitelínico, fig. 1. A medula óssea dos ossos chatos se torna o local mais importante a partir de seis a sete meses de vida fetal e na infância e na vida adulta se torna a única fonte de novas células tronco (DA SILVA et al., 2015).

Fig. 1. Hematopoiese, processo de produção, desenvolvimento e maturação das células sanguíneas,



Fonte: DA SILVA et al., 2015.

No processo de formação das células sanguíneas existe um processo regulado pela expressão coordenada de vários fatores de transcrição que são ativados ou inibidos no decorrer da hematopoiese garantindo a maturação normal da população celular. Quando ocorre uma expressão desregular toda a produção e maturação das células sanguíneas são alteradas, fazendo com que as funções dessas células fiquem comprometidas, essa desregulação também pode levar a uma transformação maligna (DA SILVA et al., 2015).

Genes envolvidos na proliferação e diferenciação de células normais podem atuar na indução ou progressão de um tumor maligno quando sua estrutura ou expressão é alterada. Deste modo, a ativação de proto-oncogênes e mutações em genes supressores tumorais que regulam o ciclo celular parecem estar envolvidas na patogênese das leucemias. Acredita-se que a trissomia do cromossomo 21 contribui diretamente na transformação maligna de células hematopoiéticas. Mutações somáticas em genes do cromossomo X e genes do cromossomo 21 podem estar ligadas as estas alterações de expressão e maturação das células do sangue (HASSOLD e SHERMAN, 2000).

Diante do que foi exposto e dado à relevância do tema, o objetivo geral do presente projeto foi descrever os genes envolvidos na predisposição de crianças com Síndrome de Down em desenvolver a Leucemia Megacarioblástica Aguda (LMA-M7).

2. Metodologia

O presente trabalho analisa os aspectos genéticos do desenvolvimento da Leucemia Megacarioblástica Aguda em pacientes que tem Síndrome de Down. O presente trabalho é uma revisão bibliográfica no formato narrativo. Segundo HAMDAN (2016), revisão narrativa é um tipo de estudo que não utiliza critérios explícitos e sistemáticos para a busca e análise crítica da literatura. Segundo esse autor a busca pelos estudos não precisa esgotar as fontes de informações e não aplica estratégias de busca sofisticadas e exaustivas. A seleção dos estudos e a interpretação das informações podem estar sujeitas à subjetividade dos autores. Desse modo, foi realizada busca nas bases de dados on-line PUBMED e SCIENCE DIRECT utilizando-se os seguintes descritores: abordagem molecular da LMA, rastreamento de mutações no gene GATA1, Síndrome de Down, Desenvolvimento da LMA-M7 em SD. A partir daí foram adotados os seguintes critérios para seleção dos artigos: qualquer categoria de artigo (original, revisão de literatura, reflexão, atualização, relato de caso etc.), artigos com textos completos disponíveis para análise, artigos publicados nos idiomas português, inglês ou espanhol. O critério de exclusão dos artigos foi

voltado para os estudos que não atendessem os critérios de inclusão mencionados.

Desse modo, do material analisado, foram selecionadas 32 referências escolhidas para o referente trabalho, publicadas entre os anos de 2000 a 2018. Foi realizada a leitura minuciosa de cada resumo/artigo, destacando aqueles que responderam ao objetivo proposto por este estudo, os quais são referenciados no presente texto.

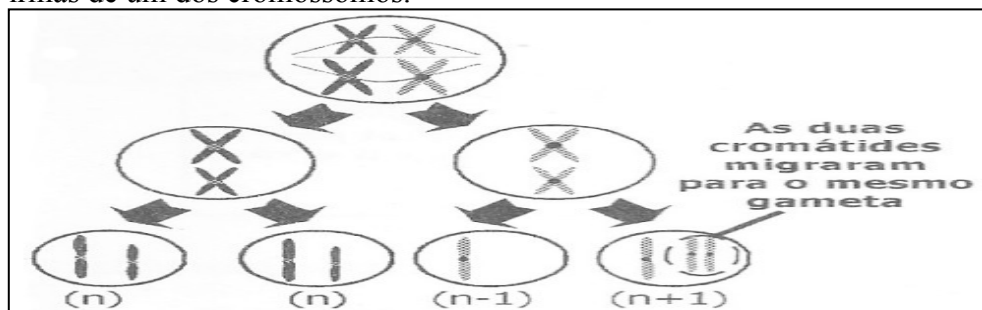
3. Desenvolvimento

3.1 Síndrome de Down

A SD foi descrita pelo médico inglês John Langdon Down em 1866, caracterizado como um distúrbio genético, devido a presença de um cromossomo 21 adicional nas células causando uma trissomia livre em cerca de 95% dos casos, o mosaïcismo em cerca de 1% a 2 % dos portadores de SD, além das translocações em 3% a 4% dos casos. Na maioria das vezes, o distúrbio cromossômico deve-se à mutação *de novo*, sem chances maiores de recorrência na família. A SD é uma condição genética que está associada com deficiência intelectual, uma aparência facial característica, e tônus muscular fraco (hipotonia) na infância. Todos os indivíduos afetados sofrem atrasos cognitivos, mas a deficiência intelectual é geralmente leve a moderada. As pessoas com SD podem ter uma variedade de defeitos de nascimento. Cerca de metade de todas as crianças afetadas nascem com um defeito cardíaco, anomalias digestivas, tais como um bloqueio do intestino, são menos comuns (JIANG et al., 2017; PAULA et al., 2016).

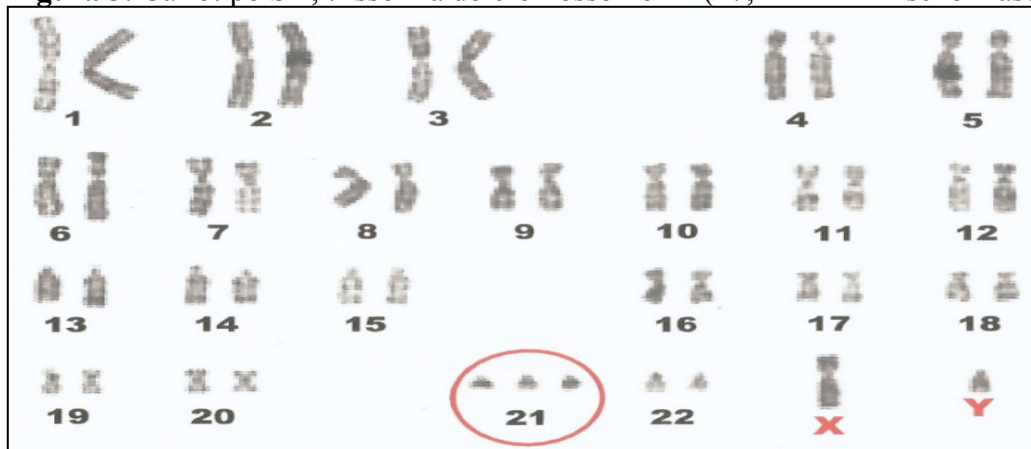
Coelho (2016) define que a trissomia simples é o resultado do defeito da segregação das cromátides irmãs do par de cromossomos 21 que acontece no instante da divisão celular, é de ocorrência casual sendo caracterizado pela presença de um cromossomo 21 extra numa configuração de tricópia, como demonstrado nas figuras 2 e 3.

Figura 2: Não disjunção na meiose II, na qual não acarreta a segregação das cromátides irmãs de um dos cromossomos.



Fonte: Coelho, 2016.

Figura 3: Cariótipo SD, trissomia do cromossomo 21 (47, XY + 21 – sexo masculino).



Fonte: Coelho, 2016

A SD por translocação cromossômica acontece devido a rearranjos cromossômicos com obtenção de material genético, podendo ser de ocorrência casual ou herdada de um dos pais, neste caso no estudo do cariótipo a trissomia do cromossomo 21 é dada na forma de cromossomo translocado com outro cromossomo (abrangendo o cromossomo 21 e 14). A SD por mosaïcismo é uma alteração genética mais rara, de situação casual, onde o zigoto inicia se dividindo e executando um erro de distribuição dos cromossomos na segunda ou terceira divisão celular obtendo assim duas linhagens celulares, uma normal com 46 cromossomos e outra trissômica com 47 cromossomos, sendo o cromossomo 21 extra livre. A manifestação da LMA na trissomia simples e na trissomia mosaico não provocam diferenças, mesmo que a trissomia mosaico apresente um cromossomo a mais em algumas células. Os indivíduos portadores da SD, como no caso de trissomia por translocação elas não possuem predisposição em desenvolver as patologias relacionadas a síndrome. (WUO, 2007; GARCIA et al., 2009).

Os indivíduos com SD têm um risco aumentado de desenvolvimento de várias condições médicas, tais como: o refluxo gastroesofágico, o qual é um fluxo de retorno do conteúdo ácido do estômago para o esôfago, e doença celíaca, que é intolerância ao glúten, cerca de 15% das pessoas com SD têm hipotireoidismo que é a atividade da tireoide diminuída, risco aumentado de audição e problemas de visão. Além disso, crianças com SD têm de 10 a 20 vezes mais chance de desenvolver leucemias, principalmente a LMA-M7, porém esse é um tipo raro de leucemia em crianças sem a SD. Aproximadamente 10% desses indivíduos apresentam quadro de alterações mieloproliferativa transiente (DMT), sendo que 20% desenvolvem leucemia mielóide aguda (LMA) até quatro anos de idade. Inúmeras alterações cromossômicas têm sido comparadas a doenças mieloproliferativas, mas algumas são raras, outras pouco conhecidas e algumas recém descobertas. Pesquisas com o gene

GATA1 (responsável por regular a diferenciação megacarioblástica de células tronco hematopoiéticas) e com várias translocações cromossômicas indicam que o conjunto de alterações gênicas e cromossômicas tem uma vasta influência sobre o prognóstico do paciente. As células blásticas de crianças com SD apontam mutações no gene *GATA1*, encontradas nas alterações transientes mieloproliferativas e em seguida na LMA (MUSTACCHI e PERES, 2000; MATOS et al., 2007).

O comprometimento intelectual dos indivíduos com SD mencionado anteriormente está relacionado a anatomia do cérebro que apresenta uma redução do volume de três a cinco por cento, atribuída a diminuição do tamanho dos lobos (regiões do cérebro), nota-se também um menor número de neurônios em comparação com as pessoas que não possuem a síndrome. O desenvolvimento motor acontece mais lento comparado com outras crianças não-down, levando mais tempo pra engatinhar, sentar e andar (WOU, 2007). O indivíduo com SD tem atraso no desenvolvimento podendo desenvolver outros problemas de saúde como: cardiopatia congênita; hipotonia; problemas de audição e de visão; alterações na coluna cervical; distúrbios da tireoide; problemas neurológicos; obesidade e envelhecimento precoce (MOREIRA et al., 2000).

De acordo com JIANG et al (2017), atraso no desenvolvimento e problemas comportamentais é frequentemente relatados em crianças com a Síndrome, a fala e a linguagem também tem o desenvolvimento mais lento em relação as outras, problemas comportamentais podem incluir falta de atenção e comportamento obsessivo/compulsivo. Uma pequena porcentagem de pessoas com SD também são diagnosticadas com condições de desenvolvimento chamados distúrbios do espectro do autismo, que afetam a comunicação e interação social. As pessoas com a trissomia do 21 muitas vezes experimentam um declínio gradual na cognição à medida que envelhecem, geralmente começando em torno dos 50 anos de idade. A SD também está associada com um risco aumentado de desenvolver a doença de Alzheimer , um distúrbio cerebral que resulta em uma perda gradual de memória. Pode-se ressaltar que esses problemas são predisposições na qual nem todos os indivíduos com SD irão desenvolver – los. Além disso, todos os problemas podem ser tratados e controlados quando diagnosticados precocemente por meio de um trabalho interdisciplinar, composto por médicos, terapeutas ocupacionais, fonoaudiólogos, psicólogos e educadores, proporcionando assim um desenvolvimento global dessas pessoas. O avanço da ciência da saúde tem favorecido para o aumento da expectativa de vida das pessoas com SD, que, antes era, em média de treze anos e hoje vem alcançando

idades cada vez maiores, especialmente nos países desenvolvidos como, Canadá, Inglaterra, EUA, Suíça, Bélgica e outros (WOU, 2007).

O diagnóstico da SD pode ser feito durante a gestação ou ao nascimento do indivíduo, por meio de exames de ultrassonografia, pela observação de alterações fenotípicas e algumas características típicas, no entanto esse diagnóstico só gera suspeitas. O diagnóstico definitivo é feito através do estudo do cariótipo (WOU, 2007).

3.2 Leucemia Mielóide Aguda e Leucemia Megacarioblástica Aguda M7

A Leucemia Mielóide Aguda (LMA), é um tipo de câncer da linhagem mielóide dos glóbulos brancos que é caracterizada pela proliferação rápida das células anormais que são chamadas de blastos. Os blastos são células imaturas, elas não desempenham suas funções e se acumulam na medula óssea impedindo a produção normal de outras células. A LMA tem origem desconhecida e invade o sangue periférico, é o tipo de leucemia aguda que mais acometem adultos (HOFFBRAND et al., 2013).

A Leucemia Mielóide Aguda caracteriza-se pela proliferação clonal e por impedir a maturação das células hematopoiéticas, substituindo as células normais por células neoplásicas. Os cânceres em geral possuem estágios numerados para saber a extensão da doença com base no tamanho do tumor e sua capacidade de disseminação, no caso da Leucemia Mielóide Aguda não são formadas massas tumorais, mas afeta toda a medula óssea podendo se espalhar para outros órgãos como, fígado, baço e gânglios linfáticos. A perspectiva de vida para pacientes com LMA depende de outras informações como, subtipo da leucemia, a idade do paciente e o resultado de outros exames laboratoriais. A importância de saber o subtipo da leucemia auxilia na escolha do tratamento e no prognóstico do paciente (ZAGO et al., 2012).

Na década de 1970 um grupo de especialistas dividiu a LMA em subtipos que vão de M0 a M7, essa divisão foi baseada no tipo de célula em que a leucemia mielóide se desenvolve e o grau de maturidade das células. Os subtipos M0 a M5 começam com formas imaturas dos glóbulos brancos, o subtipo M6 começa em formas muito imaturas dos glóbulos vermelhos, enquanto o M7 começa em formas imaturas das células produtoras das plaquetas. No entanto a Organização Mundial da Saúde (OMS) desenvolveu um sistema mais novo, dividindo a LMA em vários grupos, assim se obtêm um melhor estadiamento da doença. São sete grupos no total, LMA com anormalidades genéticas, LMA com alterações relacionadas a mielodisplasia, LMA relacionada a quimioterapia ou radioterapia prévia,

LMA não especificadas, sarcoma mielóide ou sarcoma granulocítico ou cloroma, proliferações mielóides relacionadas com SD e leucemias agudas indiferenciadas e bifenotípica (LORENZI, 2006).

Os aspectos clínicos da LMA resultam de insuficiência da medula óssea e incluem anemia, infecção e sangramento, sudorese noturna, fraqueza e perda de peso. Esse tipo de leucemia é rara na infância, porém torna-se cada vez mais comum na fase adulta, tendo diagnóstico mediano de 65 anos de idade. O prognóstico da LMA tem melhorado significativamente em pacientes abaixo de 60 anos, um terço desse grupo pode esperar remissão a longo prazo ou cura. O transplante de células tronco alogênicas é de grande utilidade no tratamento de certos subgrupos de pacientes e pode ser eficiente na cura até de pacientes com doença recidiva, mas cada caso é estudado individualmente (DA SILVA et al., 2015).

O diagnóstico da LMA é feito por meio do hemograma avaliando o sangue periférico para identificar os tipos de células e mudanças no número e aparência das mesmas. A maioria dos pacientes com LMA apresentam glóbulos brancos imaturos circulantes no sangue, e um número insuficiente de glóbulos vermelhos ou plaquetas. Muitas das células brancas do sangue são mieloblastos, isto é, células imaturas que normalmente não são encontradas na corrente sanguínea. Embora estes resultados possam sugerir leucemia, não são utilizados como diagnóstico final, deverá ser feito um estudo das células na medula óssea além da imunofenotipagem e análises citogenéticas e molecular (ZAGO et al., 2012).

O tratamento para pacientes jovens é feito com quimioterapia intensiva, mas também dependerá do estágio em que a doença se encontra. O tratamento da leucemia mielóide aguda é normalmente dividido em duas fases: indução e consolidação (terapia pós-remissão). Para alguns tipos de leucemia mielóide aguda existe ainda uma terceira fase denominada de manutenção. A indução é a primeira fase do tratamento, que tem o objetivo de eliminar do sangue as células de leucemia (blastos) e reduzir seu número na medula óssea, a consolidação, é a quimioterapia administrada após o paciente se recuperar da indução, com o objetivo de destruir as células de leucemia remanescentes e a manutenção consiste em administrar uma baixa dose de determinada droga quimioterápica durante meses ou anos após a consolidação. Isto é frequentemente feito para a Leucemia Mielóide Aguda M3, raramente é realizada para outros tipos de LMA. As drogas quimioterápicas utilizadas, com mais frequência, no tratamento da LMA são: a citarabina e as antraciclinas que são potentes supressores da medula óssea, atuando na divisão celular das células tumorais

impedindo que o mesmo se desenvolva (daunomicina, daunorrubicina, idarubicina e mitoxantrona) (DA SILVA et al., 2015).

A Leucemia Megacarioblástica Aguda (LMA-M7) é um subtipo raro da Leucemia Mielóide Aguda (LMA), ela foi incorporada na classificação Franco-Americana-Britânica (FAB) e é considerada um subtipo de mau prognóstico em crianças que não possui a SD, representa de 3 a 5% dos casos de LMA. Essa neoplasia é originada a partir de megacarioblastos primitivos e pode manifestar-se como uma leucemia *de novo* e leucemia secundária a quimioterapia. Ainda existe uma dificuldade grande na classificação das leucemias o que tem levado a busca por outros parâmetros, como a utilização de técnicas de imunofenotipagem e o estudo das alterações cromossômicas (HITZLER, 2007).

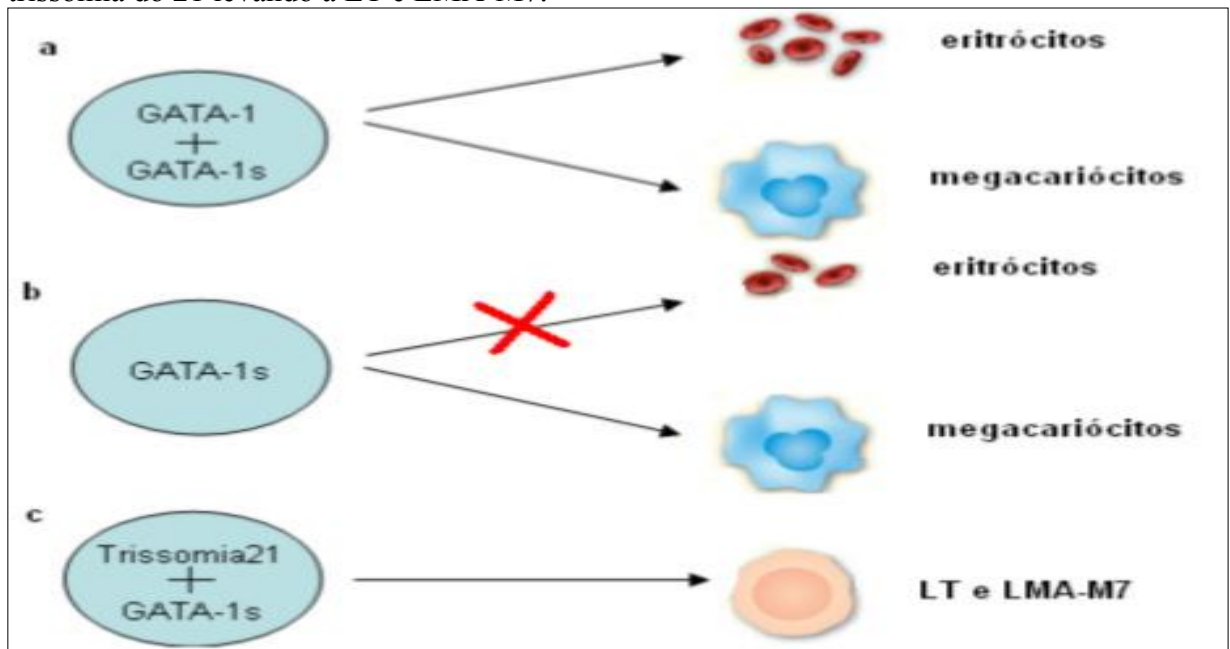
A LMA-M7 relacionada a SD possui uma apresentação clínica característica tendo uma melhor resposta a quimioterapia baseada na trissomia do 21. Essa melhor resposta ao tratamento se dá pelo fato dos blastos dos SD serem mais sensíveis a citarabina, fármaco utilizado na quimioterapia para tratamento da LMA e, apresentarem uma concentração intracelular maior que os blastos de crianças sem SD, essa sensibilidade a citarabina é explicada pela hiperdiploidia da SD. Atualmente a Organização Mundial da Saúde (OMS) propõe a utilização de dados citogenéticos/moleculares para facilitar a classificação da LMA e conseqüentemente o paciente é submetido a um melhor prognóstico e tratamento adequados (HITZLER, 2007).

3.3 Genes e proteínas associados a LMA

O gene *GATA1* é responsável por codificar uma proteína capaz de se ligar a regiões específicas do DNA e controlar a atividade de outros genes ligados a ele. Com esta informação, a proteína GATA1 é conhecida como um fator de transcrição (FT). O FT possui a função de transformar genes específicos em genes expressos e genes não expressos através da conexão a um DNA próximo. Quando os genes são ativados ocorre a transcrição desses genes, assim o FT permite que as células executem suas funções biológicas e combinem diferentes fontes de informação para decidir se expressam um determinado gene ou não. É dessa forma que ocorre na diferenciação das células sanguíneas, e a proteína GATA1 está envolvida nessa diferenciação de células sanguíneas imaturas e, para funcionar corretamente, estas células imaturas devem diferenciar-se em tipos específicos de células sanguíneas maduras. Ao ligar-se ao DNA e interagir com outras proteínas, ela regula a proliferação das células imaturas vermelhas do sangue e das células precursoras de plaquetas

(megacariócitos) para facilitar a sua diferenciação. Os glóbulos vermelhos ajudam a transportar oxigênio para vários tecidos em todo o corpo e ajudam as plaquetas na coagulação do sangue, quando ocorre uma mutação no gene *GATA1*, ocorre a não codificação da proteína GATA1 passando a codificar apenas a proteína GATA1s, a proteína truncada GATA1s não suporta o desenvolvimento normal sanguíneo levando o bloqueio de eritrócitos e hiperproliferação de megacariócitos, fig. 4. A proteína GATA1 também é importante para a maturação de vários tipos de células brancas do sangue que ajudam a combater as infecções, incluindo eosinófilos, mastócitos e células dendríticas (FIGUEIREDO, 2008).

Figura 4. Modelo da GATA-1 na hematopoiese e leucemogênese. a. Produção normal das duas formas protéicas levando a hematopoiese normal; b. Na ausência da proteína GATA-1, GATA-1s não suporta o desenvolvimento normal sanguíneo levando ao bloqueio de eritrócitos e leve hiperproliferação de megacariócitos; c. Cooperação da GATA-1s e a trissomia do 21 levando a LT e LMA-M7.

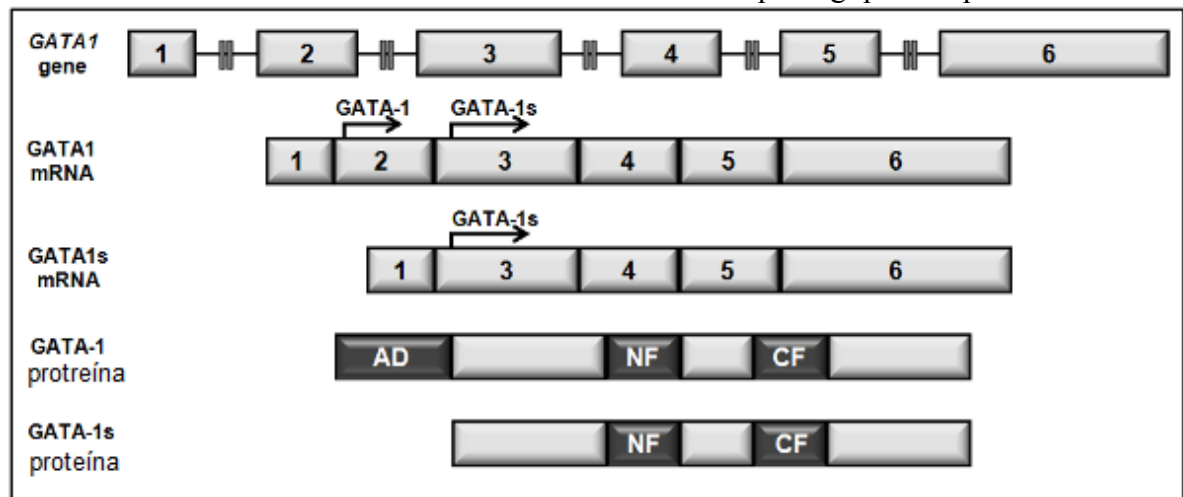


Fonte: FIGUEIREDO, 2008.

Duas versões da proteína GATA1 são produzidas a partir do gene *GATA1*, a proteína de tamanho regular GATA1 com 413 aminoácidos, e uma versão mais curta chamada GATA1s com 330 aminoácidos, figura 5. A proteína GATA1s possui uma região específica chamada de domínio de transativação, pesquisadores acreditam que mutações no gene *GATA1* fazem com que a região domínio de transativação que é uma região responsável pela interação com os fatores de transcrição, interage com outras proteínas alterando a função da proteína GATA1. Essas mutações alteram a sequência de aminoácidos da proteína

fazendo com que a mesma não desenvolva suas funções normais levando a um aumento da proliferação e diminuição na diferenciação celular hematopoiética, também ocorre a morte prematura das células sanguíneas imaturas. A falta de diferenciação provoca uma diminuição de células vermelhas do sangue causando anemia e baixa das plaquetas envolvidas na coagulação do sangue ocasionando uma trombocitopenia, que são aspectos característicos da anemia e da trombocitopenia diseritropoiética (CHLON et al., 2012).

Figura 5. Modelos para a expressão de isoformas *GATA-1*. A proteína GATA-1 é traduzida a partir do RNAm *GATA1*, enquanto que a proteína GATA-1s pode ser traduzida a partir do RNAm *GATA-1* ou do RNAm alternativo de *GATA1* com splicing que não possui o éxon 2.

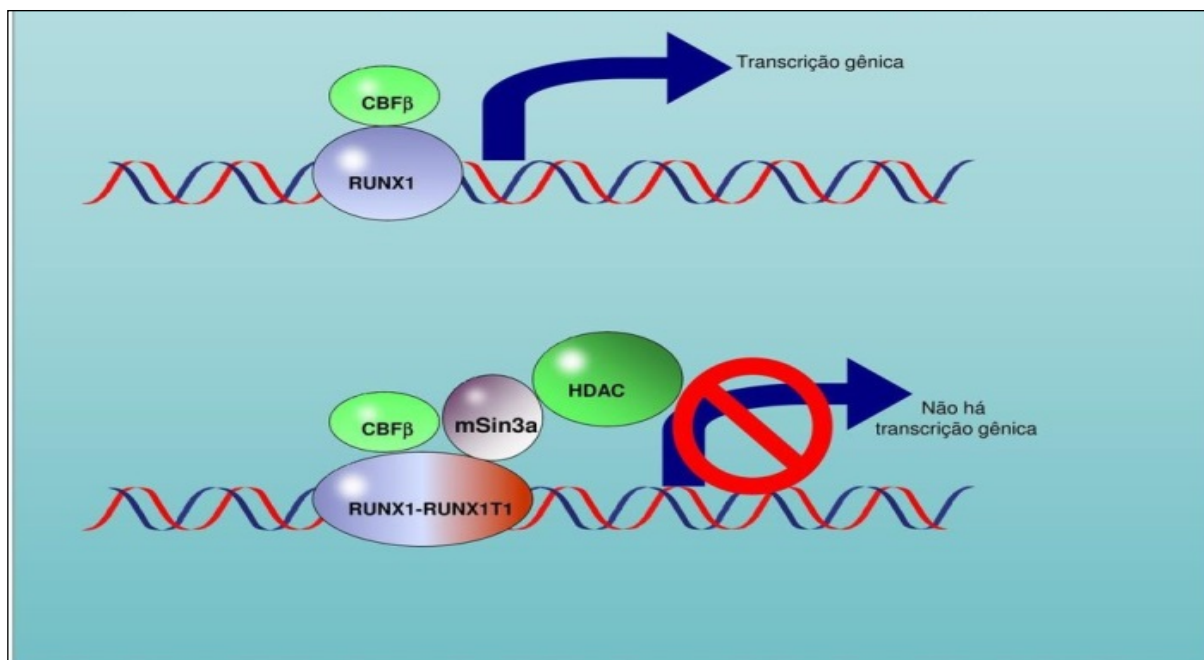


Fonte: Antica, 2011.

O gene *RUNX1* fornece instruções para codificar a proteína RUNX1. Há uma semelhança com outros fatores de transcrição pois, a proteína RUNX1 se liga em regiões específicas do DNA ajudando a controlar a atividade de genes particulares. Esta proteína interage com outra proteína chamada fator de ligação ao núcleo beta ($CBF\beta$), (codificada a partir do gene *CBF\beta*), na interação entre RUNX1 e $CBF\beta$ faz com que estas se liguem ao DNA. Juntas, estas proteínas formam uma versão de um complexo conhecido como fator de ligação ao núcleo (CBF). Quando a proteína $CBF\beta$ se liga na proteína RUNX1 genes são ativados ajudando a controlar o desenvolvimento das células sanguíneas (hematopoiese). A interação de RUNX1-RUNX1T1 ao ligar-se a co-repressores fazem com que genes alvo do fator de ligação ao núcleo sejam inibidos, conforme demonstrado na figura 6. RUNX1 também é capaz de se ligar a outra proteína chamada ETV6, essa proteína é codificada a partir do gene *ETV6*. A ETV6 funciona como um fator de transcrição, o que significa que ele se liga a regiões específicas do DNA e controla a atividade de certos genes sendo encontrada

no núcleo das células de todo o corpo, tendo um papel fundamental na regulação e formação de células sanguíneas (SANTANA et al., 2015).

Figura 6. Ilustração mostrando a interação entre RUNX1-RUNX1T1. O complexo ao ligar-se a co-repressores fazem com que genes alvo do fator de ligação ao núcleo sejam inibidos. CBF β (Subunidade Core Binding Factor), mSin3a (Domínio de Interação) HDAC (Histonas Desacetilases).



Fonte: Elagib e Goldfarb, 2007.

A ligação do gene RUNX1 a uma região do DNA chamada de sequência “enhancer”, (que são sequências de DNA que fazem com que a afinidade entre a RNA polimerase e um dado promotor sejam aumentadas, isso ocorre por meio de proteínas ativadoras), recruta outros fatores de transcrição e co-ativadores para esta região, assim o complexo protéico resultante regula a transcrição de RUNX1 e ETV6. Este complexo inclui histonas acetil transferases (HAT), que adicionam grupos acetil às histonas ligadas ao DNA, causando assim mudanças na conformação da cromatina que intensificam a transcrição dos genes alvos. A fusão protéica ETV6-RUNX1 anormal fará a ligação à sequência “enhancer” localizada no DNA, porém ao invés de ativar a transcrição, ela recruta histonas desacetilases (HDAC), que induzem ao fechamento da estrutura da cromatina e, conseqüentemente, à inibição da transcrição (BLUNCK, 2014).

Estas mudanças na cascata anormal de transcrição mediada pelo RUNX1 alteram tanto a capacidade de auto-renovação como a de diferenciação das células hematopoiéticas. Em particular, ela desempenha um papel importante no desenvolvimento de células-tronco

hematopoiéticas, células de sangue iniciais que têm o potencial de se desenvolver em todos os tipos de células sanguíneas maduras, tais como, glóbulos brancos, glóbulos vermelhos e fragmentos de células chamadas plaquetas (SANTANA et al., 2015).

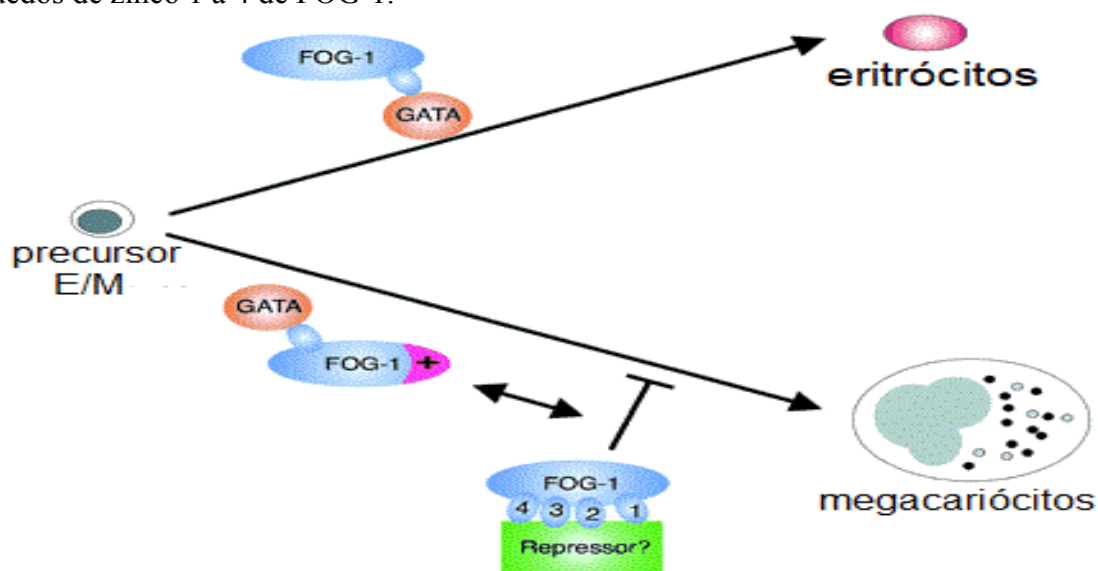
Existem algumas doenças relacionadas às alterações no gene *RUNX1* como por exemplo, o Fator de Ligação ao Núcleo na LMA. E essa condição genética ocorre quando há uma translocação do material genético que envolve o gene *RUNX*. Essa mudança é encontrada em cerca de 7% dos indivíduos que possuem a LMA. A translocação t(8; 21), está relacionada com as informações genéticas presentes nos cromossomos 21 e 8. O evento genético resulta em um processo que funde o gene *RUNX1* no cromossomo 21 com o gene no cromossomo 8 chamado *RUNX1T1* (também conhecido como *ETO*). Uma vez que esta alteração genética afeta CBF, a condição é classificada como Fator de Ligação de Núcleo na LMA (CBF-LMA). Quando ocorre uma fusão entre partes dos dois genes será formada uma proteína de fusão ou proteína híbrida. É o que ocorre quando *RUNX1* se liga a *ETO*, tendo como resultado a proteína *RUNX1-ETO*, ela é capaz de formar CBF e se ligar-se ao DNA como a proteína *RUNX1* normal, porém pode haver alterações que ocasionarão mudanças na atividade do gene, fazendo com que haja uma produção de células anormais e imaturas (blastos) (MACHADO et al., 2012).

O gene *FLI1* é um proto-oncogene que fornece instruções para fazer a proteína *FLI*, essa proteína tem o papel de controlar a transcrição de genes, sendo ela o primeiro passo no processo de produção de proteínas, ela também faz parte de um grupo de proteínas chamado de Fatores de Transcrição Familiar (ETS). A proteína *FLI* liga-se em determinadas regiões do DNA e ativa a transcrição de genes próximos. As proteínas produzidas a partir deste gene controlam muitos processos celulares importantes, tais como, proliferação e maturação celular, ela é encontrada principalmente em células sanguíneas e é responsável pelo desenvolvimento dessas células (MACHADO et al., 2012).

Uma proteína que atua como um cofator da proteína *Gata1* é a proteína *FOG1*, essa proteína possui domínios protéicos chamados dedo de zinco que tem como função ligar-se ao DNA e assim reconhecem sua sequência. Os domínios de dedo de zinco 1, 5, 6 e 9 são capazes de interagir com a proteína *Gata-1* e será expressa durante o desenvolvimento embrionário. Estudos feitos em camundongos com ensaio funcional para *Fog-1* demonstrou que uma mutação de ponto da *Gata-1* com ligação reduzida para *Fog-1* não consegue formar a eritropoiese a partir de células deficientes da *Gata-1*. Assim concluiu-se que mutações pontuais semelhantes em seres humanos conduzem a uma anemia grave e trombocitopenia congênita deseritropoética, podendo os pacientes apresentarem muitos megacariócitos

anormais. Fica claro que a interação entre Gata-1 e Fog-1 é essencial para a eritropoiese normal bem como as fases tardias da megacariopoiese, figura 7, (CANTOR; KATZ; ORKIN, 2002).

Figura 7. Modelos de seleção de linhagem de FOG-1 em eritropoiese e megacariopoiese. 1. Para a diferenciação eritróide, uma simples interação entre GATA1 e FOG-1 é suficiente para conduzir a maturação eritróide a partir de uma célula precursora bipotencial. Para a diferenciação megacariocítica é necessária a atividade fornecida pelo terminal amino de FOG-1, além de uma interação com GATA-1. Um controle complexo adicional que serve para restringir a diferenciação de megacariócitos pode ser fornecido pela interação entre dedos de zinco 1 a 4 de FOG-1.



Fonte: Cantor; Katz; Orkin, 2002.

3.4 Métodos genéticos de diagnóstico da LMA

3.4.1 Citogenética

A citogenética Humana é um tipo de exame que faz o estudo dos cromossomos referente ao seu número, estrutura e herança, relacionando o tipo de alteração cromossômica com a apresentação clínica do paciente. Assim serão analisadas alterações cromossômicas estruturais, nas quais os cromossomos sofrem algum tipo de modificação na sua morfologia, como deleções, duplicações e inversões, já a SD apresenta alteração cromossômica numérica onde é demonstrado um cromossomo 21 extra, formando três cromossomos 21 (GUTIÉRREZ et al., 2017).

Existem diferentes tipos de exames que são recomendados de acordo com a investigação a respeito da condição clínica do paciente, pois há patologias genéticas que não podem ser detectadas com a técnica de cariotipagem, pois não são visíveis ao microscópio. O

exame mais utilizado na citogenética é o cariótipo. Nesse exame serão analisadas a quantidade e a estrutura dos cromossomos a célula. No cariótipo aplica-se a técnica de bandeamento que permite identificar quais as regiões do cromossomo foram modificadas no caso de alterações cromossômicas estruturais. O tipo de bandeamento mais utilizado é o bandeamento G, os cromossomos são desproteinizados por ação da tripsina e, posteriormente são corados com Giemsa (de onde deriva o nome bandas G). Os cromossomos mostram um padrão de bandas claras e escuras, no qual as faixas escuras correspondem ao DNA rico em bases adenina timina (AT) e poucos genes ativos; as bandas G claras têm DNA rico em bases guanina citosina (GC) e apresentam muitos genes ativos. Importância: detecção de deleções, inversões e duplicações em humanos. Para o diagnóstico da LMA serão analisadas células de sangue periférico ou aspirado de medula óssea para detectar qualquer anormalidade, podendo apresentar alterações cromossômicas visíveis ao microscópio. As informações a respeito do tipo de translocação que é a alteração cromossômica mais comum em pacientes com LMA podem ser de grande utilidade para prever a resposta de um paciente ao tratamento (GUTIÉRREZ et al., 2017).

As alterações cromossômicas mais observadas na LMA são translocações e deleções. No diagnóstico da LMA-M7 em adultos, não ocorre anormalidade citogenética específica, as alterações encontradas no cariótipo são 3q21 ou q26 em 20% a 30% dos casos, também é possível observar a translocação (9:22) que é um alteração recorrente na LMA-M7 *de novo*. Como demonstrado na figura 8, as alterações apresentadas são: t(1;22)(p13;q13), essas alterações ocorrem em crianças menores de 6 meses de idade (GUTIÉRREZ et al., 2017).

Figura 8. Cariótipo de Banda G, apresentando translocação que definem subtipos da LMA-M7 na Classificação da OMS.

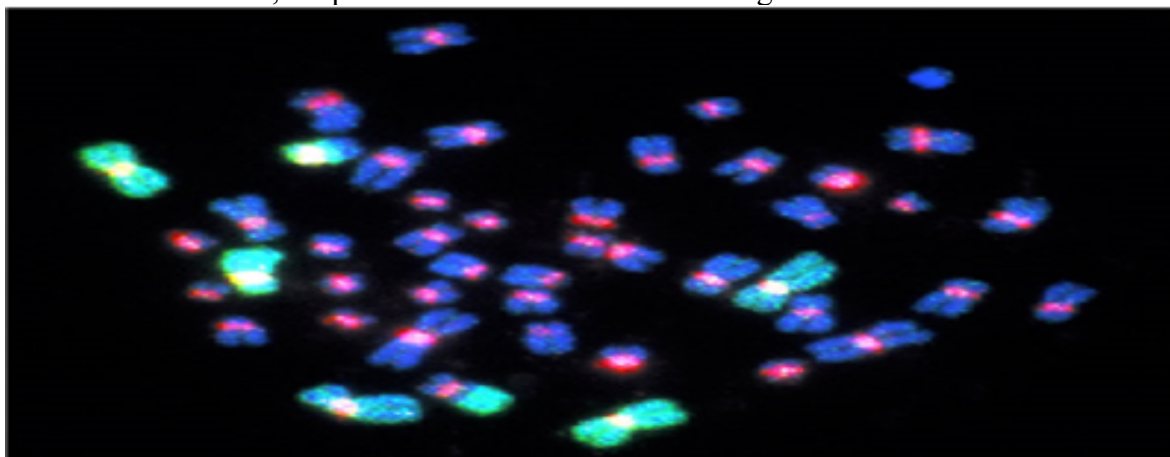


Fonte: Basicmedical Key (2017).

3.4.2 Hibridização Fluorescente *in situ* (fish)

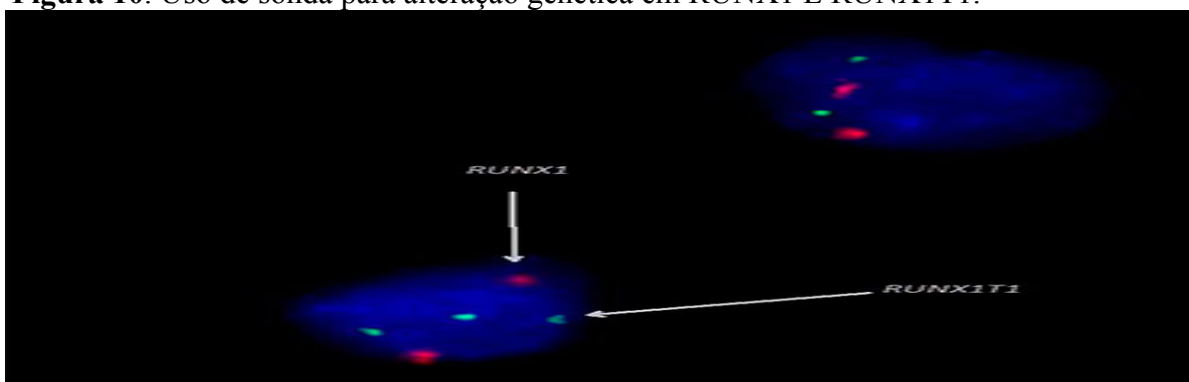
A técnica de Hibridização Fluorescente *in situ* é o método mais moderno em patologia molecular para detectar alterações genéticas como, por exemplo, as translocações e fusões que podem ser importantes para o diagnóstico e direcionamento de tratamento para o paciente. Nessa técnica pode-se detectar e localizar a presença ou ausência de determinadas sequências de DNA em cromossomos, para isso utilizam-se sondas fluorescentes que se ligam somente as partes dos cromossomos que apresentam um grau elevado de complementaridade de sequência. A diferença dessa técnica para a técnica de citogenética é que esse exame além de demonstrar translocações visíveis ao microscópio também podem detectar pequenas alterações que não podem ser visualizadas em exames citogenéticos, como demonstrado nas figuras 9 e figura 10, o método identifica a alteração RUNX1/RUNX1T1, como falado anteriormente é uma alteração frequente em LMA (DA SILVA et al., 2006).

Figura 9. Utilizando sondas específicas, a FISH analisa centenas de células em busca de alterações cromossômicas. No destaque, o método identifica a alteração RUNX1/RUNX1T1, frequente em Leucemias Mielóide Aguda.



Fonte: Arquivo Fleury, 2017.

Figura 10. Uso de sonda para alteração genética em RUNX1 E RUNX1T1.



Fonte: Arquivo Fleury, 2017.

Fish pode ser utilizado com amostra de sangue ou em amostras de medula óssea. As sondas indicadas para realização do Fish na detecção da LMA são: EGR1/5p15, PML/RARA e TP53/CEN17. Estas sondas nada mais são do que sequências de DNA ligadas a fluorocromos que se ligam às sequências de DNA que lhe são complementares. No caso da sonda EGR1/5p15 seu alvo serão regiões que indicam deleções de gene EGR1, as deleções que abrangem esta região podem ser detectáveis na LMA. A sonda PML/RARA detectará translocações que afetam o gene PML que são característicos na Leucemia Promielocítica Aguda (LPA) e na LMA. Já a sonda TP53/CEN17 fará a detecção de deleções TP53 em genes encontrados em caso de LMA e LLC (Leucemia Linfocítica Crônica). Ao adicionar a sonda fluorescente com a sequência de DNA complementar para detectar a LMA elas se ligarão à sequência de DNA na qual haverá uma sequência mutada, ao ser observada em microscopia de fluorescência os genes correspondentes às sondas podem ser observadas como manchas fluorescentes brilhantes indicando que ali há uma mutação genética. Essa técnica é tão sensível que pode detectar uma célula anormal em meio a 700 células normais. Esse procedimento é de grande utilidade na detecção precoce da LMA e o resultado desse método pode ser obtido em até 24 horas, por esse motivo esse método é mais utilizado para os casos em que se precisa de informação imediata (DA SILVA et al., 2006).

3.4.3 Reação em Cadeia Polimerase (pcr)

O método da PCR é a técnica mais utilizada em laboratórios para amplificação de genes, diagnóstico de doenças genéticas e teste de paternidade. A amplificação por PCR aplica-se em situações nas quais a quantidade de DNA disponível é reduzida, por isso é uma técnica muito utilizada na genética médica na qual a quantidade de amostra disponível é mínima. Já a técnica da qPCR ou PCR em tempo real, é uma variação da técnica de PCR, nessa técnica ocorre a amplificação e detecção simultaneamente, o resultado é visualizado em tempo real tendo ainda a capacidade de gerar resultados quantitativos com maior precisão, é ideal na observação de translocações na LMA na qual produz um gene de fusão que codifica uma proteína anormal, oferecendo também a possibilidade de monitoramento da doença residual mínima (MDR), pois no tratamento da LMA ainda apresenta uma alta taxa de recaída. A solicitação desse teste será feita após analisar alterações que modificarão a estratificação de risco (BRUCE et al., 2017).

Por ser uma técnica extremamente sensível deve ser realizada com muito cuidado para evitar contaminação que possa tornar um resultado errôneo. Sua utilização na

detecção da LMA permite detectar cromossomos pequenos não visíveis ao microscópio, mesmo quando há poucas células leucêmicas na amostra (BRUCE et al., 2017).

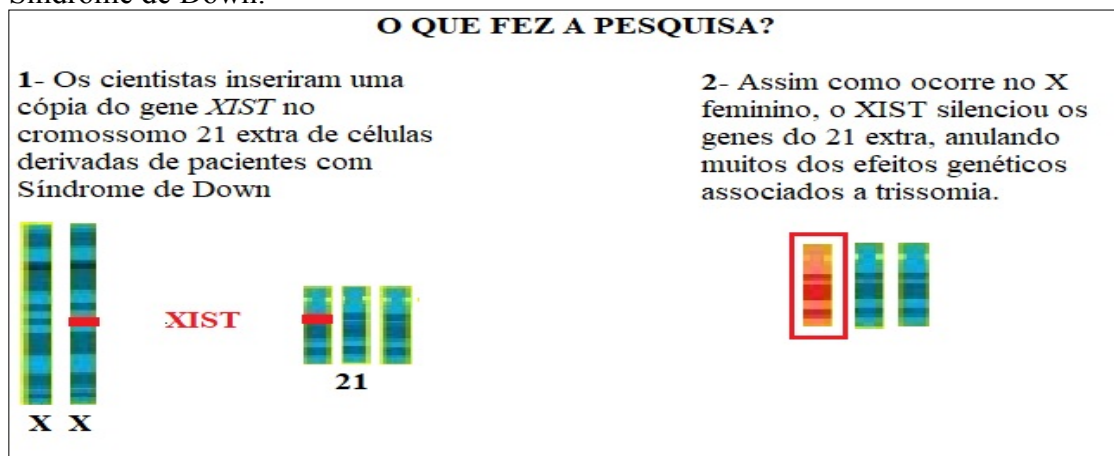
3.5 Descobertas em Relação à Síndrome de Down

A SD é uma alteração genética que tem levado pesquisadores do mundo inteiro a estudar cada vez mais a respeito do seu desenvolvimento. Em 2013 Cientistas da Universidade de Massachusetts conseguiram silenciar o cromossomo extra 21. Eles utilizaram um gene que codifica um RNA chamado XIST fazendo com que as alterações causadas pelo cromossomo extra 21 não fossem expressas (JIANG et al., 2013).

O XIST é um gene que codifica um RNA no cromossomo X que atua como um efetor principal do processo de inativação do X encontrado no sexo feminino. É um componente do *Xic* (Centro de inativação do cromossoma X), que atua juntamente com dois outros genes de RNA (*JPX* e *FTX*) e dois genes de proteínas (*Tsx* e *Cnbp2*). O Xist se expressa exclusivamente no cromossomo inativo, sendo processado de um modo semelhante aos mRNAs, ou seja, por splicing e poliadenilação, porém permanecem inativos (JIANG et al., 2013).

Foi por meio da função que o gene XIST é capaz de executar que cientistas os usaram essa habilidade no controle do cromossomo 21 extra, fazendo com o mesmo fosse desligado. Foi coletado pela equipe de cientistas, células tronco pluripotentes de células de fibroblastos de um paciente com SD, utilizando a tecnologia da nuclease de dedos de zinco para que o XIST fosse inserido no cromossomo 21 extra, figura 11. O resultado do estudo foi que os níveis de expressão do gene retornaram a um estado mais normal, mostrando também que XIST é capaz de reverter os problemas com proliferação e diferenciação de células neurais encontradas em células de pessoas com SD. Com o silenciamento do cromossomo 21 extra, acredita-se que o desenvolvimento de patologias relacionadas à SD, como as leucemias, possam ser elucidadas. Mesmo com avanços nessa pesquisa, antes de cientistas médicos começarem a interagir com o código genético humano, mais pesquisas devem ser feitas, pois ainda não se pode prever o que pode acontecer no organismo. De acordo com os pesquisadores em um bebê com a trissomia 21, alguns dos problemas já estão instalados e não se sabe se uma terapia que surja desta investigação poderá reverter os sintomas ou impedir seu avanço. Mas o esperado é que essa descoberta contribua no controle do aparecimento de demência precoce em cerca de 60% dos pacientes com SD, e diminuição das manifestações de outras patologias (JIANG et al., 2013).

Figura 11. Estudo feito para silenciar o cromossomo 21 extra, responsável pela evolução da Síndrome de Down.



Fonte: Elaborada pela autora.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

No estudo apresentado neste artigo, ficou claro que crianças com SD possuem uma chance maior no desenvolvimento de patologias relacionadas às mutações geradas pela SD. Esse desenvolvimento envolve vários genes presentes não apenas no cromossomo 21 extra que é o responsável pela trissomia, mas também em genes que fazem interações com genes desse cromossomo.

As mutações em *GATA1* na SD são específicas no desenvolvimento do subtipo de leucemia megacarioblástica aguda, e a associação da mutação nesse gene e a trissomia 21 cooperam para o caráter proliferativo inicial do processo leucêmico e com isso podemos considerar o gene *GATA1* como um marcador molecular importante no acompanhamento da crianças com SD.

Para o diagnóstico da LMA a nova geração de exames utiliza-se de metodologias moleculares como demonstrado ao longo desse trabalho. Com a vantagem da rapidez e precisão, está se tornando o teste padrão ouro para um diagnóstico preciso, sensível e rápido. No caso da leucemia o teste molecular consegue definir a porcentagem de células neoplásicas que estão presentes no organismo afetado durante diferentes fases da doença. Assim, como é possível detectar genes relacionados ao próprio câncer.

Diante do que foi exposto pode-se observar que a SD é uma síndrome complexa e que muitos estudos ainda devem ser feitos para entender melhor os efeitos da trissomia do 21 e assim poder desenvolver melhorias e até mesmo poder prevenir alterações que possam ocorrer no futuro. É de extrema importância que crianças com SD tenham um

acompanhamento médico desde o nascimento, assim as chances de crianças terem uma vida normal será maior, pois se ela apresentar alguma alteração patológica, a mesma será tratada previamente evitando problemas maiores.

5. Referências

ANTICA, M. **Acute Leukemia – The Scientist Perspective and Challenge**. Editora: InTech, v. Editado, p. 440, Reino Unido, 2011.

ARQUIVO FLEURY. Leucemia Agudas. **Revista Médica Fleury Medicina e Saúde**. Disponível em: <<http://www.fleury.com.br/medicos/educacao-medica/revista-medica/materias/Pages/leucemia-mieloide-aguda.aspx>>. Acessado em: 17 mar. 2018.

BASICMEDICAL KEY. **The Cytogenetics of Hematologic Neoplasms**. Disponível em: <<https://basicmedicalkey.com/the-cytogenetics-of-hematologic-neoplasms/>>. Acessado em: 17 mar. 2018.

BLUNCK, C. B. **Predição da Fusão Gênica ETV6-RUNX1 Através da Expressão Celular de CD9 em Leucemia Linfoblástica Aguda de Células Precursoras B**. 2014. 140 f. Dissertação (Mestrado) do Programa de Pós-Graduação em Oncologia do Instituto Nacional de Câncer José Gomes da Silva, Rio de Janeiro, 2014.

BRUCE, A. et al. **Biologia Molecular da Célula**. 6ª ed. Porto Alegre – RS: Artmed, 2017.

CANTOR, A. B.; KATZ, S. G.; ORKIN, S. H. Distinct Domains of the GATA-1 Cofactor FOG-1 Differentially Influence Erythroid versus Megakaryocytic Maturation. **Molecular and Cellular Biology**. Washington, v. 22, n. 12, p. 4268-4279, Jun. 2002.

CHLON, T. M. et al. Cofactor-mediated Restriction of GATA-1 Chromatin Occupancy Coordinates Lineage-specific Gene Expression. **Molecular Cell**. Chicago, v. 47, n.4, p. 608-621, Ago. 2012.

COELHO, C. A Síndrome de Down. **Revista Eletrônica: Psicologia o Portal dos Psicólogos**. 2016. Disponível em < http://www.psicologia.pt/artigos/ver_artigo.php?a-sindrome-de-down&codigo=A0963>. p. 1-14, Porto – Portugal. Acessado em: 14 jul. 2017.

DA SILVA C. G. et al. Diagnóstico Laboratorial das Leucemias Mielóides Agudas. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**. Rio de Janeiro, v. 42, n. 2. p. 77-84, Abr. 2006.

DA SILVA P. H. et al. **Hematologia laboratorial: Teoria e Procedimentos**. 1ª ed. São Paulo: Artmed, 2015.

ELAGIB K. E.; GOLDFARB A. N. Oncogenic Pathways of aml1-eto in Acute Myeloid Leukemia: Multifaceted Manipulation of Marrow Maturation. **Department of Pathology, University of Virginia School of Medicine**. Virgínia, v. 251, p.179-186, jun. 2007.

FARIAS M. G.; BIERMANN M. B. Análise Morfológica, Imunofenotípica e Molecular na

Identificação da Leucemia Megacariocítica Aguda (LMA-M7). **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São José do Rio Preto, v. 29, n.4, p. 387-393, Out/Dez, 2007.

FIGUEIREDO A. B. C. **Rastreamento de Mutações no Gene *GATA1* em Crianças com Síndrome de Down**. 2008. 135 f. Dissertação (Mestrado) do Programa de Pós-Graduação em Oncologia do Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, 2008.

GARCIA L. F. M. et al. Levantamento Epidemiológico de Indivíduos com Características Síndromicas de Aneuploidias: Prevalência da Síndrome de Down. **Revista Disciplinarum Scientia Ciências da Saúde**, Santa Maria - RS, v. 10, n. 1, p. 1-10, 2009.

GUTIÉRREZ C. B. et al. La Citogenética de Los Síndromes Mielodisplásicos Y Su Impacto como Factor Prognóstico. **Revista Médica Del Instituto Mexicano Del Seguro Social**. México, v.55, n. 4, p. 481- 489, 2017.

HASSOLD T, SHERMAN S. Down syndrome: genetic recombination and the origin of the extra chromosome 21. **Clinical Genetics An International Journal of Genetics, Molecular and Personalized Medicine**, Copenhagen, v.57, p. 95-100, 2000.

HITZLER Johann K. Acute Megakaryoblastic Leukemia in Down Syndrome. **Journals Pediatric Blood & Cancer**, Toronto, v. 49, p. 1066–1069, 2007.

HAMDAN A. **Tipos de Revisão de Literatura**. Disponível em: <<https://amerhamdan.com/2016/10/14/tipos-de-revisao-da-literatura/>>. Acessado em: 14/03/2018.

HOFFBRAND A. V. et al. **Fundamentos em hematologia**. 6ª ed, São Paulo: Artmed, 2013.

JIANG et al., Analysis of Down syndrome failed to be diagnosed after prenatal screening A multicenter study. **Revista Medicine**, Baltimore, v.96, n. 24, p. 1-5, Jun. 2017.

JIANG J. et al., Translating dosage compensation to trisomy 21. **International Weekly Journal of Science Nature**, p. 296-300, Jul. 2013.

KOGA Y. et al. A pediatric case of successful non-myeloablative bone marrow transplantation after azacitidine therapy for non-Down syndrome acute megakaryoblastic leukaemia with monosomy 7. **Pediatric Transplant**, Copenhagen, v. 20, p. 868-870, Jul. 2016.

LORENZI T. F. **Manual de Hematologia: Propedêutica e Clínica**. Ed. 4ª. Editora: Guanabara Koogan, São Paulo – SP, 2006.

MACHADO L. E. S. et al. Detecção de Mutações no Gene KIT em Leucemia Mieloide Aguda. **Revista Einstein**, São Paulo, v.10, n. 3, p. 286-291, 2012.

MATOS, S.B. et al. Síndrome de Down: Avanços e Perspectivas. **Revista Saúde. Com**, Bahia, v. 3, n. 2, p. 77-86, 2007.

MOREIRA, L.M.A. et al. A Síndrome de Down e sua patogênese: considerações sobre o determinismo genético. **Revista Brasileira Psiquiatria**, Bahia, v. 22, n.2, p. 96-99, 2000.

MUSTACCHI Z.; PERES S. **Genética Baseada em Evidências – Síndrome e Heranças**. Ed. 1ª. Editora: CID. São Paulo, 2000.

PARRA-BALTAZAR I. M. et al. Síndrome de Down mosaico y leucemia linfoblástica aguda de células B: reporte de un caso. **Revista Médica Universidad de Antioquia – Iatreia**, Antioquia, v. 29, n. 4, p. 498-502, Out/Dez. 2016.

PAULA, A.K.E., et al. Aspectos Sociais e Genéticos da Síndrome de Down. **Mostra Científica em Biomedicina**, Ceará, v.1, n.01, Jun. 2016.

SANTANA H. G. et al. Runx1-Runx1t1: Comportamiento em Pacientes con Leucemia Mieloide Aguda en Nuestro Medio. **Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia**, Havana, v. 31, n. 4. p. 417-425, 2015.

WUO, A. S. A construção Social da Síndrome de Down. **Cadernos de Psicologia**, Osasco, v. 6, n. 11, p. 1-18, 2007.

ZAGO M. A. et al., **Tratado de Hematologia**. 1ª ed. São Paulo, Atheneu, 2012.