

ASPECTOS BIOLÓGICOS, GENÉTICOS E MOLECULARES DO GENE BCR-ABL E SUA RELAÇÃO COM A LEUCEMOGÊNESE

*Ivan Luiz Santos

**Reginaldo Justino Ferreira

SANTOS, I.L.; FERREIRA, R.J. Aspectos biológicos, genéticos e moleculares do gene bcr-abl e sua relação com a leucemogênese. *Arq. Ciênc. Saúde Unipar*, Umuarama, v. 10, n. 1, p. 55-59, jan./abr., 2006.

RESUMO: O Cromossomo Philadelphia (Ph¹) é conhecido como a primeira alteração cromossômica estrutural (translocação recíproca) envolvida em um tipo de câncer específico, sendo por este motivo, o mais bem caracterizado rearranjo cromossômico ligado à origem de leucemias. Sua origem está na translocação recíproca t(9;22), envolvendo o proto-oncogene ABL (9q34) e o gene BCR (22q11). A fusão destes genes forma o oncogene quimérico *BCR-ABL*, conhecido atualmente como marcador molecular da leucemia mielóide crônica (LMC), e apontado como fator significante na leucemogênese. A simples presença deste híbrido já é suficiente para conduzir a célula ao fenótipo neoplásico, contrariando estudos epidemiológicos referentes à gênese de cânceres. Diferentes pontos de quebra no gene *BCR* acabam produzindo transcritos de diferentes tamanhos, que codificam vários produtos quiméricos, como *p190^{bcr-abl}*, *p210^{bcr-abl}* e *p230^{bcr-abl}*. A atuação destas proteínas parece estar ligada aos diferentes fenótipos leucêmicos, sendo responsáveis por modificações em vias intracelulares, como da proteína *Ras*, aquisição de fatores de crescimento, resistência ao processo de morte celular programada e desequilíbrio celular, promovendo a instabilidade genômica em células Ph¹-positivas.

PALAVRAS-CHAVE: BCR-ABL. Leucemogênese. LMC. Cromossomo Philadelphia.

BIOLOGICAL, GENETIC AND MOLECULAR ASPECTS OF THE BCR-ABL GENE AND ITS RELATIONSHIP WITH LEUKEMOGENESIS

SANTOS, I.L.; FERREIRA, R.J. Biological, genetic and molecular aspects of the bcr-abl gene and its relationship with leukemogenesis. *Arq. Ciênc. Saúde Unipar*, Umuarama, v. 10, n. 1, p. 55-59, jan./abr., 2006.

ABSTRACT: The Philadelphia Chromosome (Ph¹) is known as the first reciprocal translocation involved with a specific type of cancer, because of this being the most characterized chromosomal rearrangement linked to the origin of leukemias. Its origin is at the reciprocal translocation t(9;22), involving the proto-oncogene *ABL* (9q34) and the *BCR* gene (22q11). The fusion of these genes forms the chimeric oncogene *BCR-ABL*, currently known as molecular marker of chronic myeloid leukemia (CML) and pointed as a significant factor in leukemogenesis. The simple presence of this hybrid is enough to lead the cell to neoplastic phenotype, contrary to epidemiologic studies referring to the genesis of cancers. Different breakpoints in gene *BCR* yield different sized transcripts, which code for different chimeric products, such as *p190^{bcr-abl}*, *p210^{bcr-abl}* and *p230^{bcr-abl}*. The performance of these proteins seems to be linked to the different leukemic phenotypes, being responsible for modifications in intracellular pathways, such as that of the *Ras* protein, acquisition of growth factors, resistance to the process of programmed cellular death and cellular imbalance, promoting genomic instability in Ph¹-positive cells.

KEY WORDS: BCR-ABL. Leukemogenesis. CML. Philadelphia Chromosome.

Introdução

As neoplasias do tecido hematopoiético denominadas leucemias são caracterizadas pela multiplicação irregular de células derivadas de linhagem pluripotente, que substituem progressivamente as células normais (BORGES-OSÓRIO & ROBINSON, 2002). Resultam em um variado conjunto de manifestações clínicas, de quadros assintomáticos a alterações morfofisiológicas e infecções severas ou recorrentes (HOLLAND et al., 2003); e têm incidência estimada em 5,82:100.000 homens e 4,45:100.000 mulheres na população brasileira (BRASIL, 2005).

As leucemias são classificadas, segundo critérios morfológicos e imunoistoquímicos, em seis grupos de

neoplasias: (1) Doenças Mielodisplásicas; (2) Neoplasias de Células Linfóides (B, T ou K), que incluem a Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA); (3) Mastocitose; (4) Leucemia Mielóide Aguda (LMA); (5) Leucemia Mielóide Aguda de Linhagem Ambígua; e (6) Doenças Mieloproliferativas Crônicas, que correspondem às Leucemias Eosinofílica (LME), Neutrofílica (LMN) e Mielóide (LMC) Crônicas (PAES et al., 2002). Esta última, responsável por 14% de todos os casos de leucemias (D'ANTONIO, 2005).

O Cromossomo Philadelphia (Ph¹) foi a primeira alteração cromossômica associada a um tipo específico de neoplasia (NOWEEL & HUNGERFORD, 1960; JOHANSSON et al., 2002). É hoje uma das mutações cromossômicas melhor caracterizadas (DEININGER et al.,

*Graduado em Ciências Biológicas pela Universidade Paranaense (UNIPAR), Campus Cascavel. Especialista em Biotecnologia pela Universidade do Oeste do Paraná (UNIOESTE).

**Mestre. Professor de Genética do curso de Ciências Biológicas da Universidade Paranaense Campus Cascavel.

Endereço para correspondência: Reginaldo Justino Ferreira, Rua Potiguaras, 0489. Santo Onofre, 85806-430, Cascavel - PR - Brasil. E-mail: reginaldo@unipar.br

2000), conhecida como marcador molecular da LMC, pois é encontrada virtualmente em todos os casos desta patologia, e ainda em 30% dos casos de LLA e 5% dos casos de LMN (SEUÁNEZ et al., 2004).

O cromossomo Ph¹ tem origem em uma translocação recíproca entre os cromossomos 9 e 22 [t(9;22)(q34;q11)], envolvendo os *loci* dos genes *ABL* e *BCR*, respectivamente. A fusão destes *loci* dá origem a dois genes híbridos, *BCR-ABL* e *ABL-BCR*. O híbrido *BCR-ABL*, no cromossomo Ph¹ [der(22)], é um oncogene responsável por várias alterações no curso normal do ciclo celular, promovendo a leucemogênese (JOHANSSON et al., 2002; HOLLAND et al., 2003; SEUÁNEZ et al., 2004); o híbrido *ABL-BCR*, no cromossomo 9 (9q+), apesar de possuir transcrito detectável, não tem função conhecida e em algumas linhagens celulares ocorre sua deleção, até o momento, sem correlação com o prognóstico da leucemia (UPHOFF et al., 1999; XINH et al., 2006).

A importância de *BCR-ABL* na origem de leucemias é ímpar, uma vez que sua presença é suficiente para desencadear o caráter oncogênico da célula, levando-a à instabilidade genômica (CHARUSANTI et al., 2004).

O objetivo deste trabalho é abordar estudos genéticos, biológicos e moleculares sobre este importante oncogene, mostrando os meios, até agora caracterizados, pelo qual sua ação conduz à malignização celular.

Desenvolvimento

Aspectos Moleculares do Gene *Abl*

O proto-oncogene *ABL*, também conhecido como *Abelson* (homólogo de *Abelson Murine Leukemia Virus*), está localizado no braço longo do cromossomo 9, com *locus* em 9q34, e sua atividade é relacionada com o controle do ciclo celular, com o molde do citoesqueleto e com a genotoxicidade da célula (KURZROCK et al., 2003; SEUÁNEZ et al., 2004).

O *ABL* é um proto-oncogene com 11 éxons e 230 kb de tamanho. A região codificante deste gene origina dois transcritos, com tamanhos de 6.0 e 7.0 kb, que traduzem a proteína *p145^{abl}* (FADERL et al., 1999). O primeiro íntron, localizado entre os éxons a1 e a2, é o maior espaçamento do gene, com 18.538 pb, sendo uma região de grande suscetibilidade a quebras (figura 1).

Devido a um *splicing* alternativo no éxon a1, o gene *ABL* origina duas isoformas da proteína *p145^{abl}*, que diferem entre si em 26 aminoácidos. Enquanto a isoforma 1a possui apenas 19 aminoácidos codificados por este éxon, a isoforma 1b possui 45 (LANEUVILLE, 1995). Estas isoformas são encontradas tanto no citoplasma, atuando no controle da maturação das células hematopoiéticas; quanto no núcleo celular, regulando a atividade quinásica, fundamental ao controle do ciclo celular (KONOPKA & WITTE, 1985; DEINIGUER et al., 2000; KURZROCK et al., 2003).

Aspectos Moleculares do Gene *Bcr*

O gene *BCR*, do inglês *Breakpoint Cluster Region*, está localizado no braço longo do cromossomo 22, na região pericentromérica 22q11. Suas funções estão relacionadas em grande parte com a sinalização intracelular, sendo conhecido

como um dos principais sinalizadores em organismos eucariontes (Di BACCO et al., 2000). A região 22q11 contém ainda *loci* dos pseudogenes *BCR²*, *BCR³* e *BCR⁴*, que consistem em diferentes cópias da porção 3' do gene *BCR* (CROCE et al., 1987).

O tamanho total de *BCR* é de 135 kb, e dos seus 23 éxons, o primeiro é o maior de todos, com 1.728 pb. Este éxon abriga domínios importantes para o funcionamento protéico, como os domínios de oligomerização, de serina/treonina quinase e mais duas unidades regulatórias SH (SH2 e SH3). Os RNAs mensageiros produzidos possuem tamanhos de 4.5 e 6.7 kb, e codificam dois produtos principais, *p160^{bcr}* e *p130^{bcr}*, respectivamente. Estas proteínas desempenham funções importantes na célula, como o controle de maturação dos precursores mielóides, a mediação de GAPs, o controle de hidrólise de GTP e conversão da forma ativa da proteína *Ras* para a forma GTP-inativa (LAURENT et al., 2001; KURZROCK et al., 2003).

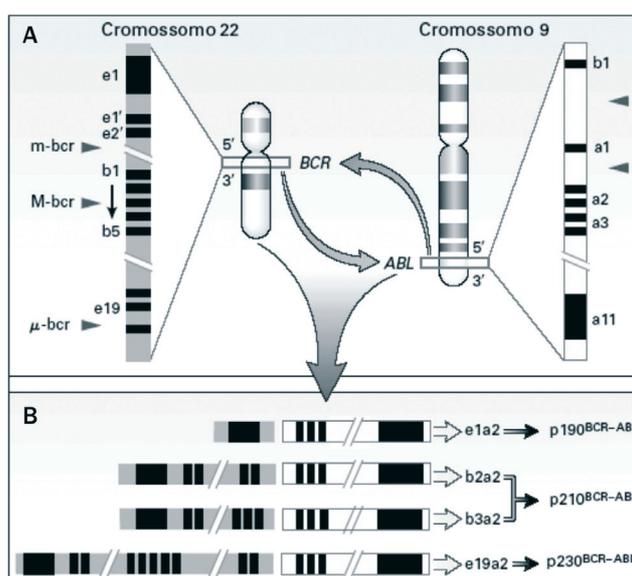


Figura 1 - Formação do gene quimérico *BCR-ABL* pela translocação t(9q;22q). Em A são demonstrados os pontos frágeis dos genes *BCR* e *ABL* (setas) e os rearranjos cromossômicos possíveis. Em B estão os produtos da translocação [t(9;22)], que resultam nos diferentes fenótipos de leucemia. Fonte: Faderl et al. (1999).

Aspectos Genéticos e Moleculares do Gene Quimérico *Bcr-Abl*

O fenótipo das leucemias que apresentam células Ph¹-positivas está relacionado com o ponto de fusão para formação do híbrido *BCR-ABL*. O proto-oncogene *ABL* pode fazer a junção com *BCR* em três regiões distintas: M-bcr, m-bcr e μ-bcr (figura 1) (SEUÁNEZ et al., 2004).

A região M-bcr envolve a parte central do gene *BCR*, onde são encontrados os éxons b1 a b5 (5'→3'). Esta região é fragilizada em dois pontos, nos éxons b2 e b3, e quando ocorre quebra, conduz a duas situações similares, a junção de *ABL* no éxon b2 formando a fusão b2a2 ou o *splicing* alternativo, no éxon b3, formando a fusão b3a2, com diferença de apenas 75 pb (ANELLI et al., 1999; BARBOZA et al., 2000; ARANA-TREJO et al., 2002).

A junção na região M-bcr produz um transcrito de tamanho 8.5 kb, responsável por traduzir a proteína *p210^{bcr}*

abl que provoca o fenótipo maligno da LMC, por promover a mieloproliferação e o aumento da atividade quinásica (ARANA-TREJO et al., 2002; SILVA, 2004).

Numa região de 35 kb, próxima à extremidade 5' do gene *BCR*, encontra-se a região m-bcr, onde estão os éxons e1 e e2. A migração de *ABL* para esta região, formando o rearranjo e1a2, acaba originando um transcrito de 7.0 kb que codifica a proteína *p190^{bcr-abl}*, presente principalmente em casos de LLA (FADERL; et al., 1999; LAURENT et al., 2001).

O fenótipo mais brando para o rearranjo t(9;22) é o da fusão na extremidade 3' do gene *BCR*, numa região denominada μ -bcr. Entre os éxons 19 e 20, denominados de c3 e c4 respectivamente, há uma região fragilizada suscetível a quebras. Nesta região, devido a fusão com a porção do gene

ABL (e19a2), formará um longo transcrito, de 9.0 kb, que irá traduzir um produto de peso molecular 230kDa, a proteína a *p230^{bcr-abl}* (PANE et al., 1996; ADVANI & PENDERGAST, 2002).

A LMN, causada pelo rearranjo e19a2, tem uma incidência de apenas 5% e é a que apresenta melhor prognóstico entre as três situações descritas, apresentando apenas uma suave anemia, baixa proporção de granulócitos imaturos, hepatoesplenomegalia branda, expansão de neutrófilos maduros e, dificilmente evolui para uma fase aguda (ADVANI & PENDERGAST, 2002).

Na tabela 1 encontram-se resumidas as características moleculares dos genes *BCR* e *ABL*, bem como do híbrido *BCR-ABL* e seus respectivos produtos.

Tabela 1 - Caracterização Molecular dos Genes *BCR*, *ABL* e *BCR-ABL*.

CARACTERÍSTICAS	<i>BCR</i>	<i>ABL</i>	<i>BCR-ABL</i>
Localização cromossômica	22q11	9q34	22q11
Tamanho do Gene	130 kb	230 kb	Variável
Número de éxons / íntrons	23 / 22	11/ 10	Variável
RNA mensageiro	4.5 e 6.7 kb	6.0 e 7.0 kb	7.0; 8.5 e 9.0 kb
Peso molecular dos produtos (em kDa)	130 e 160	145	190; 210 e 230
Principais produtos	<i>p130^{bcr}</i> e <i>p160^{bcr}</i>	<i>p145^{abl}</i>	<i>p190^{bcr-abl}</i> ; <i>p210^{bcr-abl}</i> e <i>p230^{bcr-abl}</i>

Fonte: Adaptado de KURZROCK et al. (2003).

Aspectos Biológicos do Gene *Bcr-Abl*

Inevitavelmente, os produtos de *BCR-ABL* acabam realizando modificações importantes em vias regulatórias intracelulares. Estas levam a célula à instabilidade genômica e, conseqüentemente, à mutações que agravam o andamento sincrônico do ciclo celular e promovem eventos danosos em toda a arquitetura da célula (JOHANSSON et al., 2002; CHARUSANTI et al., 2004).

A independência de fatores de crescimento para proliferação, a interação com importantes vias bioquímicas como a da proteína *Ras*, a sobrevivência da célula à morte celular programada (apoptose) e a perda de adesão da célula com o estroma da medula óssea e matriz extracelular são algumas das mais relevantes alterações moleculares na célula (figura 2) (DEININGER et al., 2000; CANITROT et al., 2003).

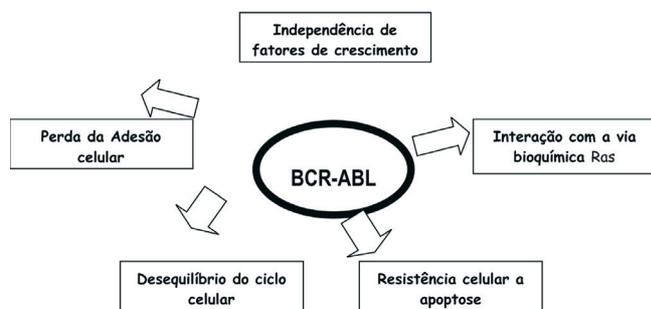


Figura 2 - Principais atividades do híbrido *BCR-ABL* na célula. As proteínas quiméricas codificadas por este oncogene são responsáveis pelos fenótipos leucêmicos.

• Desequilíbrio do Ciclo Celular

O equilíbrio do ciclo celular parece estar perfeitamente controlado por *p145^{abl}*, que mantém os níveis de tirosinas quinases no núcleo celular, e seus dois domínios SH sob controle. Entretanto, com os produtos quiméricos de *BCR-ABL* ocorre um aumento na atividade quinásica celular devido a dois fatores essenciais: (I) mutação no domínio SH3 e (II) ligação do domínio SH2 a uma fosfo-tirosina independente (FADERL et al., 1999; LAURENT et al., 2001).

Os domínios regulatórios SH2 e SH3 medeiam interações proteína-proteína e controlam a ativação de sinais de transdução. O domínio SH3 é conhecido como regulador negativo da atividade quinásica, atuando como um contraponto do domínio SH2, inativando seu potencial ativador e receptor de tirosinas quinases (MARCUCCI et al., 2003). Nos produtos de *BCR-ABL*, ocorre uma deleção, parcial ou completa, do domínio SH3, perdendo o controle negativo. Em contrapartida, o domínio SH2 acaba sendo ativado pela presença de um componente ativador de tirosinas quinases (Di BACCO et al., 2000).

A elevação nos níveis de concentração quinásica, provocado por estas modificações, estão associados a severas transformações no sistema controle, regulação de proliferação celular, decrescimento apoptótico, anormalidades no citoesqueleto e ativação de vias de sinais de transdução, conduzindo à transformações nas células precursoras hematopoiéticas e originando os fenótipos mais agressivos da LMA (ADVANI & PENDERGAST, 2002; KURZROCK et al., 2003; MARCUCCI et al., 2003).

• Perda de Adesão Celular

A adesão celular acaba funcionando como um controle negativo na proliferação celular, deste modo, em células normais, o contato com células vizinhas tem efeito inibitório sobre sua divisão (ALBERTS et al., 2004). Produtos de *BCR-ABL* estão relacionados com a perda de adesão celular em células hematopoiéticas. A proteína *p210^{bc^r-abl}* causa fosforilações em substratos específicos, impedindo o perfeito funcionamento do citoesqueleto (Di BACCO et al., 2000).

A interação entre integrinas- α_1 e microfilamentos de actina é importante no processo de adesão célula-medula óssea. A *p210^{bc^r-abl}* adiciona um grupamento fosfato a proteínas do complexo de adesão celular, impedindo o reconhecimento destas pelas integrinas- α_1 . Desta forma, a célula hematopoiética passa a ter deficiência na adesão com a medula óssea, atuando de forma independente, induzindo a mieloproliferação (KURZROCK et al., 2003).

• Resistência a Apoptose

A proteína *p145^{abl}* está envolvida na via apoptótica de células hematopoiéticas, conduzindo-as a autodestruição quando a correção de danos genômicos não é possível (WICKREMASINGHE & HOFFBRAND, 1999). As proteínas codificadas por *BCR-ABL* inibem a ação da caspase-3, importante à ativação da apoptose, e prolongam o período G2/M do ciclo celular, resultando na sobrevivência de células alteradas (CANITROT et al., 2003). A ativação de domínios funcionais destas proteínas e a atividade quinásica excessiva proporcionam a transformação celular e o desenvolvimento de fenótipo anormal (BUENO-DA-SILVA et al., 2003).

O gene *BCR-ABL* aumenta a expressão de proteínas anti-apoptóticas, como é o caso da proteína *Bcl-x_L*, e fosforila proteínas que atuam de forma positiva na apoptose, inativando-as, como as proteínas *Bad* (LAURENT et al., 2001; BARCINSKI, 2004). Outros estudos sugerem ainda que este híbrido iniba as caspases endógenas da família IAP, pela via PI3K/ART/NF- κ B, e ative sinais de transdução e ativação de transcrição (STAT5), essenciais na transformação celular (NIEBOROWSKA-SKORSKA et al., 2002; BUENO-DA-SILVA et al., 2003).

• Independência de Fatores de Crescimento

Fatores de crescimento (GF) possuem um papel central no desenvolvimento, na proliferação, sobrevivência e diferenciação de células normais. Em células hematopoiéticas há vários GF envolvidos na ativação de sinais para ligantes de receptores de superfície celular, desencadeando cascatas de fosforilação. A expressão de *BCR-ABL* torna a célula independente de GF externos, o que pode resultar dos seguintes mecanismos: (a) ativação de sinalizadores intracelulares; (b) expressão de genes do controle do ciclo celular mutados; (c) interação com receptores de fatores de crescimento; ou ainda por (d) produção autócrina (Di BACCO et al., 2000; KURZROCK et al., 2003).

Laurent et al. (2001) descrevem que a autofosforilação de tirosinas ocorrida no segmento *ABL* do híbrido *BCR-ABL*, o aumento da atividade quinásica e o aumento da atividade transformante de *BCR-ABL* implicam na independência de fatores de crescimento.

• Interação com a via bioquímica Ras

A proteína *Ras* é um transdutor de sinal importante na sinalização de vias intracelulares, entre elas o ciclo GTP-GDP. Esta função medeia resposta à proliferação celular através dos controles positivos (GTP) e negativos (GDP) (MALUMBRES & BARBACID, 2002; ROCHA & REGNER, 2004).

As proteínas *p190^{bc^r-abl}* e *p210^{bc^r-abl}* atuam nas vias de *Ras* modificando propriedades sinalizadoras. A autofosforilação do resíduo de tirosina 177 na parte *BCR* do híbrido *BCR-ABL* recruta moléculas adaptadoras Grb2, adaptadores de domínios SH2/SH3, ativadores de *Ras*, *Ras-GAP* entre outras (LAURENT et al., 2001; KURZROCK et al., 2003). A cascata de eventos mediada por essa série de adaptadores acaba conduzindo a ativação permanente de *Ras-GTP*, promovendo transformações nas atividades regulatórias, na proliferação e diferenciação em células hematopoiéticas (LAURENT et al., 2001).

Considerações Finais

A importância de *BCR-ABL* no processo de leucemogênese é nítida, pois são diversos os modos de ação deste oncogene e seus produtos quiméricos na transformação de células hematopoiéticas. A instabilidade genômica causada pela presença de *BCR-ABL* no interior da célula é suficiente para desencadear o fenótipo maligno.

A atuação no desequilíbrio do ciclo celular, na independência de GF, na interação com vias intracelulares importantes, na perda de adesão celular, ou mesmo na resistência ao processo de apoptose evidenciam o poder transformante de *BCR-ABL* na célula e mostram a importância deste híbrido nos estudos de câncer.

O conhecimento cada vez maior dos mecanismos genéticos, biológicos e moleculares de *BCR-ABL* e a sua interação na leucemogênese tornam-se relevantes para o desenvolvimento de novos tratamentos e terapias mais específicas. O esclarecimento sobre todas as vias de ação deste híbrido no metabolismo celular é um fator importante para a reversão de quadros clínicos dos pacientes e, conseqüentemente, para aumento de sua sobrevida.

Referências

- ADVANI, A. S.; PENDERGAST, A. M. *BCR-ABL* variants: biological and clinical aspects. *Leukemia Res.* v. 26, n. 8, p. 713-720, 2002.
- ALBERTS, B. et al. *Biologia molecular da célula*. 4. ed. Porto Alegre: Artmed, 2004. 1584 p.
- ANELLI, A. et al. Co-evolução da terapêutica e do diagnóstico molecular da leucemia mielóide crônica. *Acta Oncol. Bras.* v. 19, n. 1, p. 259-266, 1999.
- ARANA TREJO, R. M. et al. *BCR-ABL p210, p190 and p230 fusion genes in 250 Mexican patients with chronic myeloid leukemia (CML)*. *Clin. Lab. Haem.* v. 24, n. 3, p. 145-150, 2002.
- BARBOZA, L. P. et al. Análise dos transcritos da translocação t(9;22) em leucemia mielóide crônica. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* v. 22, n. 2, p. 88-89, 2000.
- BARCINSKI, M. A. Morte celular. In: FERREIRA, C. G.; ROCHA, J. C. *Oncologia molecular*. São Paulo: Atheneu, 2004. p. 57-63.

- BORGES-OSÓRIO, M. R.; ROBINSON, W. M. **Genética humana**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2002. p. 297.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de prevenção e vigilância. **Estimativa 2006: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2005. 94 p.
- BUENO-DA-SILVA, et al. BCR-ABL mediated resistance to apoptosis is independent of constant tyrosine-kinase activity. **Nature Cell Death and Differ**. v. 10, n. 4, p. 592-598, 2003.
- CANITROT, Y. et al. p210^{bcra-bl} kinase regulates nucleotide excision repair (NER) and resistance to UV radiation. **Blood**, v. 102, n. 7, p. 2632-2637, 2003.
- CHARUSANTI, P. et al. A mathematical model of BCR-ABL autophosphorylation, signaling through the Crkl pathway, and Gleevec dynamics in chronic myeloid leukemia. **Disc. Cont. Dynamical Systems**, v. 4, n. 1, p. 99-114, 2004.
- CROCE, C. M. et al. Mapping of four distinct BCR-related loci to chromosome region 22q11: Order of BCR *loci* relative to chronic myelogenous leukemia and acute lymphoblastic leukemia breakpoints. **Proc. Natl. Acad. Sci.** a. 84, n. 20, p. 7174-7178, 1987.
- D'ANTONIO, J. Chronic myelogenous leukemia. **Clin. J. Oncol. Nurs.** v. 9, n. 5, p. 535-538, 2005.
- DEININGER, M. W. N.; GOLDMAN, J. M.; MELO, J. V. The molecular biology of chronic myeloid leukemia. **Blood**, v. 96, n.10, p. 3343-3356, 2000.
- DI BACCO, A. et al. Molecular abnormalities in chronic myeloid leukemia: deregulation of cell growth and apoptosis. **The Oncologist**, v. 5, n. 5, p. 405-415, 2000.
- FADERL, S. et al. The biology of chronic myeloid leukemia. **The New England Journal Medicine**, v. 341, n. 3, p. 164-172, 1999.
- HOLLAND, J. et al. **Cancer medicine**. Hamilton: BC Decker, 2003. 2400 p.
- JOHANSSON, B.; FIORETOS, T.; MITELMAN, F. Cytogenetic and molecular genetic evolution of chronic myeloid leukemia. **Acta Haematol.** v. 107, n. 2, p. 76-94, 2002.
- KONOPKA, J. B.; WITTE, O. N. Detection of c-ABL tyrosine kinase activity *in vitro* permits direct comparison of normal an altered ABL gene products. **Molecular and cellular biology**, v. 5, n. 11, p. 3116-3123, 1985.
- KURZROCK, R. et al. Philadelphia chromosome-positive leukemias: from basic mechanisms to molecular therapeutics. **Annals of Internal Medicine**, v. 138, n.10, p. 819-831, 2003.
- LANEUVILLE, P. Abl tyrosine protein kinase. **Immunology**, v. 7, p. 255-266, 1995.
- LAURENT, E. et al. The BCR gene and Philadelphia chromosome-positive leukemogenesis. **Cancer Research**, v. 61, n. 6, p. 2343-2355, 2001.
- MALUMBRES, M.; BARBACID, M. Ras oncogenes: the first 30 years. **Nature Rev. Cancer**, v. 3, n.1, p. 7-13, 2002.
- MARCUCCI, G.; PERROTTI, D.; CALIGIURI, A. M. Understanding the molecular basis of Imatinib Mesylate therapy in chronic myelogenous leukemia and the related mechanisms of resistance. **Clin. Cancer Research**, v. 9, n. 4, p.1248-1252, 2003.
- NIEBOROWSKA-SKORSKA et al. Complementary functions of the antiapoptotic protein A1 and serine/threonine kinase pim-1 in the BCR/ABL-mediated leukemogenesis. **Blood**, v. 99, n. 12, p. 4531-4539, 2002. ver com autor os nomes dos autores
- NOWELL, P. C.; HUNGERFORD, D. A. A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia. **Science**, v.132, p.1497-1501, 1960.
- PAES, R. A. P. et al. Classificação da Organização Mundial da Saúde para as neoplasias dos tecidos hematopoiético e linfóide: proposta de padronização terminológica em língua portuguesa do grupo de hematopatologia da Sociedade Brasileira de Patologia. **J. Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 38, n. 3, p. 237-239, 2002.
- PANE, F. et al. Neutrophilic-chronic myeloid leukemia: a distinct disease with a specific molecular marker (BCR-ABL with c3/a2 junction). **Blood**, v. 88, n. 7, p. 2410-2414, 1996.
- ROCHA, A. B.; REGNER, A. Transdução de sinais. In: FERREIRA, C. G.; ROCHA, J. C. **Oncologia molecular**. São Paulo: Atheneu, 2004. p. 77-85.
- SEUÁNEZ, H. N. et al. Métodos moleculares de diagnóstico. In: FERREIRA, C. G.; ROCHA, J. C. **Oncologia molecular**. São Paulo: Atheneu, 2004. p. 13-27.
- SILVA, R. L. A. Oncogenes e genes supressores de tumor. In: FERREIRA, C. G.; ROCHA, J. C. **Oncologia molecular**. São Paulo: Atheneu, 2004. p. 29-42.
- UPHOFF, C. C. et al. ABL-BCR expression in BCR-ABL-positive human leukemia cell lines. **Leukemia Res.** v. 23, n.11, p.1055-1060, 1999.
- WICKREMASINGHE, R. G.; HOFFBRAND, A. V. Biochemical and genetic control of apoptosis: relevance to normal hematopoiesis and hematological malignancies. **Blood**, v. 93, n.11, p. 3587-600, 1999.
- XINH, P. T. et al. Coexistence of Philadelphia chromosome positive cells with and without der(9) deletion in a patient with chronic myelogenous leukemia. **Cancer Genet. Cytogenet.** v. 164, n. 2, p.122-127, 2006.

Recebido para publicação em: 03/03/2006
 Received for publication on: 03/03/2006
 Aceito para publicação em: 18/08/2006
 Accepted for publication on: 18/08/2006

UNIVERSIDADE PARANAENSE

PÓS-GRADUAÇÃO

STRICTO SENSU



Mestrado em:
Direito Processual
e Cidadania

Recomendado pela CAPES

Área de concentração:

- I. Direito Processual Civil
- II. Direito Processual Penal

Informações

www.unipar.br

Secretaria de Pós-Graduação *Stricto Sensu*
Tel: 44 3621-2885 e/ou 44 3621-2828, ramais 1285 e 1350
degpp@unipar.br

