REVISTA TÓPICOS
ISSN 2965-6672 | Qualis A2

INIBIDORES DE TIROSINOQUINASE NA LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA DA EFICÁCIA DOS INIBIDORES ALOSTÉRICOS DE BCR-ABL1

TYROSINE KINASE INHIBITORS IN CHRONIC MYELOID LEUKEMIA: A BIBLIOGRAPHIC REVIEW OF THE EFFICACY OF BCR-ABL1 ALLOSTERIC INHIBITORS

Ciências Biológicas, Ciências da Saúde • 23/11/2026

REGISTRO DOI: 10.70773/revistatopicos/795299646

Beatriz Souza Del'Aguila[1]

Sabrina da Silva Milani[1]

Ângelo Gabriel Lobo Manasfi[2]

RESUMO

A leucemia mielóide crônica (LMC) é uma neoplasia mieloproliferativa clonal caracterizada pela translocação dos cromossomos de braços longos t(9;22)(q34;q11), resultando no gene híbrido chamado de BCR-ABL1, associado ao cromossomo Philadelphia (Ph+), codificando uma oncoproteína com atividade tirosinoquinase ininterrupta. Nesse sentido, emergiram estratégias promissoras para o tratamento da doença, dentre elas, os inibidores alostéricos da tirosinoquinase (ITKs), os quais se demonstraram eficazes especialmente em cenários de resistência ou intolerância aos ITKs convencionais (ATP competitivos). Portanto, foi feita uma revisão nas gerações de inibidores da tirosinoquinase, comparando seus meios de ação, eficácia e efeitos colaterais. Os estudos utilizados indicam que o principal mecanismo de resistência da LMC ao tratamento é a sua capacidade de mutação nos gene BCR-ABL1, e consequentemente, aumentando sua instabilidade genômica e inibindo a ação dos supressores tumorais. A partir do estudo dos medicamentos inibidores de BCR-ABL1, podemos concluir que existem múltiplas opções de tratamento, podendo ser individualizado de acordo com o caso clínico do paciente, sendo de extrema importância o diagnóstico precoce e a fase na qual se encontra a LMC.

Palavras-chave: BCR-ABL1; inibidores; LMC; tirosinoquinase; tratamento.

ABSTRACT

Chronic Myeloid Leukemia (CML) is a clonal myeloproliferative neoplasm characterized by the translocation of long arms of chromosomes t(9;22)(q34;q11), resulting in a hybrid gene called BCR-ABL1, also known as the Philadelphia chromosome (Ph). This chromosome encodes an oncoprotein with constitutive tyrosine

kinase activity. In this context, promising treatment strategies have emerged, among them, allosteric tyrosine kinase inhibitors (TKIs), which have proven effective especially in scenarios of resistance or intolerance to convencional (ATP competitive) TKIs. Therefore, a review was conducted on the generations of tyrosine kinase inhibitors, comparing their mechanism of action, efficacy and side effects. The reviewed studies indicate that the main mechanism of CML resistance to treatment is its ability to mutate in the BCR-ABL1 genes, consequently increasing its genomic instability and inhibiting the action of tumor suppressors. From the study of BCR-ABL1 inhibitor drugs, we can conclude that there are multiple treatment options, which can be individualized according to the patient ` s Clinical case, making early diagnosis and the phase in which CML is located extremely important.
Keywords: BCR-ABL1; inhibitors; CML; tyrosine kinase; treatment.

1. INTRODUÇÃO

A Leucemia Mielóide Crônica (LMC) é uma oncopatologia cuja incidência é 1 a 2 casos para cada 100 mil habitantes por ano, o que corresponde de aproximadamente 15% a 20% dos casos de leucemia em adultos. Ela se caracteriza como uma doença mieloproliferativa crônica clonal, caracterizada por uma leucocitose, e alguns desvios à esquerda, esplenomegalia e a presença do cromossomo Philadelphia (Ph), resultante da translocação recíproca equilibrada entre os braços longos dos cromossomos 9q34 e 22q11, gerando a proteína híbrida BCR-ABL1, e consequentemente, com atividade aumentada de tirosinoquinase, que são proteínas responsáveis pela fosforilação de enzimas, centrada na transdução de sinais e regulação da expressão gênica. Elas se relacionam com os processos de proliferação, diferenciação e apoptose celular, portanto, a

tirosinoquinase confere à célula leucêmica alta resistência à morte celular, independentemente do agente indutor desse processo. (Campregher, 2018; Apperley et al., 2025).

Nesse sentido, quando as células malígnas são geradas e a função normal do organismo está comprometida, isso resulta em tumores que são ocasionados pela proliferação, adesão, apoptose e diferenciação inadequadas das células malígnas. Inibidores da tirosinoquinase levam a célula malígna a entrar em apoptose, reduzindo a crise tumoral. Medicamentos estão em desenvolvimento para que sejam utilizados em pacientes nos quais o tratamento convencional (quimioterapia ou radioterapia, por exemplo) tenha falhado ou efeitos adversos intensos tenham sido observados no paciente, e a composição dessas novas drogas são baseadas na inibição específica da expressão gênica da proteína BCR-ABL1, levando à remissão da LMC. (Sattler; Griffin, 2003; Frazer; Irvine; McMullin, 2007).

Na LMC, o gene BCR-ABL1 é ativado pela fosforilação de proteínas tirosinoquinases ligadas a um grupo trifosfato de adenosina (ATP). A partir disso, vai ser gerada uma cascata de ativação, resultando em um crescimento descontrolado de células. O surgimento das drogas inibidoras de tirosinoquinase (ITK), foi revolucionário nas possibilidades de tratamento da LMC, entretanto, alguns pacientes desenvolveram resistência aos primeiros medicamentos, pois o gene BCR-ABL1 sofreu mutações como mecanismo de defesa ao tratamento. (García-Gutiérrez et al., 2022; Apperley et al., 2025).

O seguinte trabalho organizou-se em capítulos em ordem cronológica de compreensão acerca da fisiopatologia da leucemia mielóide crônica, entendendo suas fases e a progressão da doença,

sintomatologia, métodos diagnósticos, e depois, uma revisão e comparação acerca dos tratamentos tradicionais e novos tratamentos, e uma linha do tempo do desenvolvimento de novas drogas inibidoras alostéricas do gene mutante BCR-ABL1 causador da LMC.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

A realização desse trabalho apresenta-se com o seguinte tema: Inibidores de Tirosinoquinase na Leucemia Mielóide Crônica: Uma revisão bibliográfica da eficácia dos Inibidores Alostéricos de BCR-ABL1. Tem como objetivo principal apresentar uma pesquisa bibliográfica acerca da oncopatologia da Leucemia Mielóide Crônica e uma revisão dos meios de tratamento, evidenciando a eficácia dos novos inibidores alostéricos do gene BCR-ABL1, também conhecido como cromossomo Philadelphia, além de trazer informações sobre a importância do diagnósticdo para o tratamento e remissão da doença.

2.2. Objetivos Específicos

- Compreender a Leucemia Mielóide Crõnica e sua sintomatologia para um diagnóstico precoce

- Comparar os meios de tratamento disponíveis, tanto tradicionais quanto os mais inovadores

- Revisão em todas as gerações de Inibidores Alostéricos dr BCR-ABL1 e o seu mecanismo de ação na Leucemia Mielóide Crônica.

3. METODOLOGIA

As informações apresentadas no presente trabalho foram coletadas através de revisão bibliográfica, em dissertações, artigos, livros e revistas referentes ao tema abordado. Os critérios de coleta do material estão relacionados com a consonância com o tema e objetivos do trabalho, confiabilidade de informações e relevância dos sites publicados, além de terem sido buscados materiais atualizados e comprovados por meio de evidências científicas.

Dessa forma, podemos afirmar que os materiais que nortearam o trabalho de maneira geral foram nos artigos da Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia e a Revista norte-americana Leukemia Research, as quais possuem estudos inovadores e atuais sobre o assunto estudado, principalmente os que se referem aos inibidores de BRC-ABL1 e os estudos sobre mutações acerca dos genes causadores da LMC.

Os estudos publicados na revista Hematology, Transfusion and Cell Therapy nos nortearam quanto as taxas de pacientes que são resistentes aos tratamentos de primeira linha e as possíveis falhas que podemos enfrentar no uso dos tratamentos mais modernos, sendo complementados pelo estudo encontrado no Seminars in Hematology, que discorre sobre os mecanismos que os oncogenes utilizam para se tornarem resistentes à medicação.

CAPÍTULO I

4. FISIOPATOLOGIA DA LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA

A compreensão da fisiopatologia da Leucemia Mielóide Crônica (LMC) é considerado um dos grandes paradigmas da hematologia e

da oncologia molecular até os dias atuais. De forma simples, a doença é caracterizada por uma alteração citogenética descritiva, permitindo a liberação precoce de precussores mielóides na circulação periférica (chamado de desvio à esquerda), ocasionando em diversas complicações associadas. Porém, o termo “crônica” se refere a uma classe de leucemia que é definida pela presença dos cromossomos Philadelphia e do gene-fusão BCR-ABL1, e assim, se difere da Leucemia Mielóide Aguda (LMC), a qual não possui um único marcador molecular, além de ser demasiada agressiva quando comparada a sua versão crônica, sendo de curso rápido e causando falência medular em meses ou semanas. (Frazer; Irvine; McMullin, 2007; Campregher, 2018).

4.1. A Genética por Trás do Cromossomo Philadelphia e o Gene-Fusão BCR-ABL1

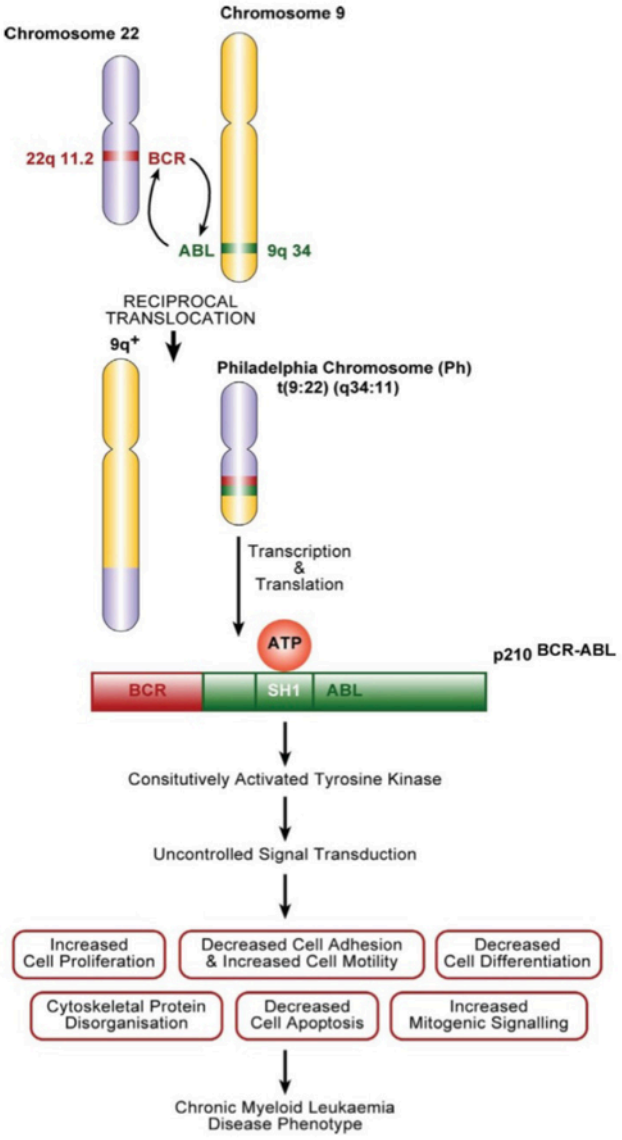
O evento genético central da LMC é chamado de translocação recíproca equilibrada entre os braços longos dos cromossomos 9 e 22 (t(9;22)(q34;q11.2). Tal anomalia citogenética forma o que chamamos de Cromossomo Philadelphia (Ph), o qual resulta na justaposição de sequências do gene ABL1 *(Abelson murine leukemia viral oncogene homolog 1)* localizado no cromossomo 9, e do gene BCR (Breakpoint Cluster Region) no cromossomo 22, formando então, o gene quimérico BCR-ABL1. (Apperley et al., 2025; Campregher, 2018).

A partir desse ponto, o gene quimérico irá codificar proteínas que podem ter algumas variações que dependem do ponto de quebra do gene BCR em formas isoméricas proteicas diferentes, porém, a forma clássica predominante na LMC é a p210^BCR-ABL1. Quando o ribossomos vai realizar a leitura para a fabricação proteica, ele não

tem a capacidade de perceber a emenda, e fabrica a proteína anômala citada, impedindo o curso proteico natural, que seria a sua dimerização com outras proteínas. O domínio BCR força a proteina quimérica a realizar dimerizações constantemente, fazendo com que as porcões ABL se encostarem, e se ativarem consequentemente, ficando sempre ativas. (Frazer; Irvine; McMullin, 2007; Sattler; Griffin, 2003).

A porção proteica do gene ABL é uma tirosinoquinase, ou seja, é uma enzima cuja função é capturar grupos fosfato e uni-los à outras proteínas para que sejam ativadas. Nesse sentido, a proteína ABL comum possui um domínio autoinibitório que a mantém inatíva até que haja estímulo. Quando a proteína codificada é do tipo BCR-ABL1, a função autoinibitória é perdida, fazendo com que o domínio quinase ABL trabalhe sem parar, consumindo ATP e fosforilando muitas proteínas de maneira desenfreada e inespecífica, que ancorada no citoplasma, ocasiona uma rede de sinalizações que ativa diversas vias de transdução de sinais, o que causa uma reprogramação do comportamento da célula-tronco hematopoiética (CTH). (Sattler; Griffin, 2003; Frazer; Irvine; McMullin, 2007).

Figura 1. Eventos moleculares que conduzem á expressão do fenótipo da LMC.



Fonte: adaptado de Frazer, Irvine e McMullin (2007).

4.2. Expansão Clonal Mielóide

Neste cenario da LMC, tudo se inicia com uma célula-tronco (CTH) irregular, e todas as outras células leucêmicas serão clones (geneticamente identicas) dessa célula inicial. A proteína BCR-ABL confere algumas “vantagens” para essa célula-tronco, as quais as outras não possuem, sendo elas: (Sattler; Griffin, 2003; Frazer; Irvine; McMullin, 2007).

1. Proliferam de maneira desenfreada, pois tem a capacidade de se ligarem permanentemente a interruptores, como a via

RAS/MAPK, resultando nas divisões sem controle. (Sattler; Griffin, 2003).

2. Possuem resistência a apoptose, pois também se ligam nas vias JAK/STAT, as quais tem a capacidade de blindar as células com proteínas anti-apoptose, fazendo com que elas se acumulem por tempo indeterminado. (Sattler; Griffin, 2003).

3. Realizam migração precoce para a circulação periférica, pois a BCR-ABL1 fosforila proteínas do citoesqueleto e da tirosinoquinase de adesão focal (FAK), e a célula consegue se soltar facilmente do seu nicho antes do tempo. (Sattler; Griffin, 2003).

Portanto, com essas atribuições, a célula clone BCR-ABL1 inicia lemtamemte a sua proliferação. Ao contrário do quadro agudo, a LMC toma espaço aos poucos, e a prole da célula clone inicial não dobra a cada minuto. A duplicação é lenta e constante, e a população dessas células crescem gradualmente ao longo de meses ou anos, podendo posteriormente evoluir para uma fase chamada de crise blástica, que pode ser mieloide ou linfóide. (Frazer; Irvine; McMullin, 2007).

4.3. Hipercelularidade Massiva

A medula óssea convencional é um tecido homeostático e normocelular. Sua celularidade é definida pela porcentagem de células hematopoéticas em relação aos adipócitos medulares, sendo 50%:50% o valor de referência para um adulto jovem e saudável. Todavia, conforme envelhecemos, o valor tende a ser modificado, e a proporção de adipócitos tende a aumentar. (Campregher, 2018; NATIONAL CANCER INSTITUTE, [s. d.]).

Quando há uma hipercelularidade (ou hiperplasia), significa que a porcentagem de células hematopoéticas ultrapassa esse limite padrão de 50%. Na LMC, ocorre esse fenômeno de hipercelularidade massiva, no qual os valores percentuais das células hematopoéticas podem atingir de 90% a 100%, e o espaço medular encontra-se completamente abarrotado, porém, diferente da LMA, não é uma ocupação desordenada, mas organizada com representação proporcional de todo o espéctro maturativo, desde mieloblastos até neutrófilos segmentados. (Campregher, 2018; NATIONAL CANCER INSTITUTE, [s. d.]).

Na LMC, esse quadro causa algumas consequências clínicas específicas, como a reconversão de medula amarela em medula vermelha. O clone leucêmico reativa sítios hematopoéticos "adormecidos" desde a infância em busca de mais espaço, expandindo-se para as diáfises dos ossos longos, causando dor óssea em alguns pacientes. Em casos mais graves, pode ser visualizado em ressonância magnética (RNM), como uma substituição difusa dos adipócitos normais da medula. Mesmo com a reconversão, ainda há necessidade de espaço, e é esse o ponto em que ocorre o vazamento das células clone para o sangue periférico (leucócitose). Um dos achados marcantes da LMC é a esplenomegalia maciça, que se caracteriza pela expansão do baço pelo acúmulo de células clonais, podendo ultrapassar 1kg (seu peso normal é em cerca de 150g), e descer até a fossa ilíaca. O baço é um sítio hematopoético extramedular reativado, também responsável (de forma secundária) pela produção e maturação de algumas células sanguíneas, portanto, a célula clone começa a se expandir nele também, até abarrotar o órgão. (NATIONAL CANCER INSTITUTE, [s. d.]; Frazer; Irvine; McMullin, 2007).

4.4. Sintomatologia e Fases Evolutivas

A expressão clínica da LMC é heterogênea e evolui em três fases: crônica, acelerada e blástica, cada uma com com um espectro sintomatológico que reflete a progressão do quadro e da insuficiência da medula óssea. (Apperley et al., 2025; Campregher, 2018).

Em princípio, é importante ressaltar que a LMC é diagnosticada de maneira incidental, frequentemente em exames de rotina, pois ela possui uma natureza assintomática ou oligossintomática, e quando presentes, são associados á outros quadros mais simples. As primeiras manifestações de fase crônica são inespecíficas, como fadiga, perda de peso em um curto período de tempo, palidez, e dor abdominal (decorrente da sobrecarga do baço). (García-Gutiérrez et al., 2022; Apperley et al., 2025).

Caso não haja o diagnóstico na primeira fase, a LMC pode evoluir para a segunda fase, chamada de fase acelerada. Ela ocorre em cerca de três á cinco anos após o início da doença, tendo sintomas mais específicos, como anemia acentuada, trombocitopenia, leucocitose com desvio à esquerda, esplenomegalia, e consequentemente, causando fadiga intensa, dispineia e taquicardia em alguns casos (Apperley et al., 2025).

Por último, temos a fase blástica, também chamada de crise blástica. Nessa fase a LMC se torna aguda, e o prognóstico é negativo, com uma expectativa de vida de 6 meses. Nesse sentido, temos uma piora dos sintomas da fase anterior, e como consequência ocorre falência medular e os blastos imaturos infiltram diversos órgãos. Infecções oportunistas tendem a surgir

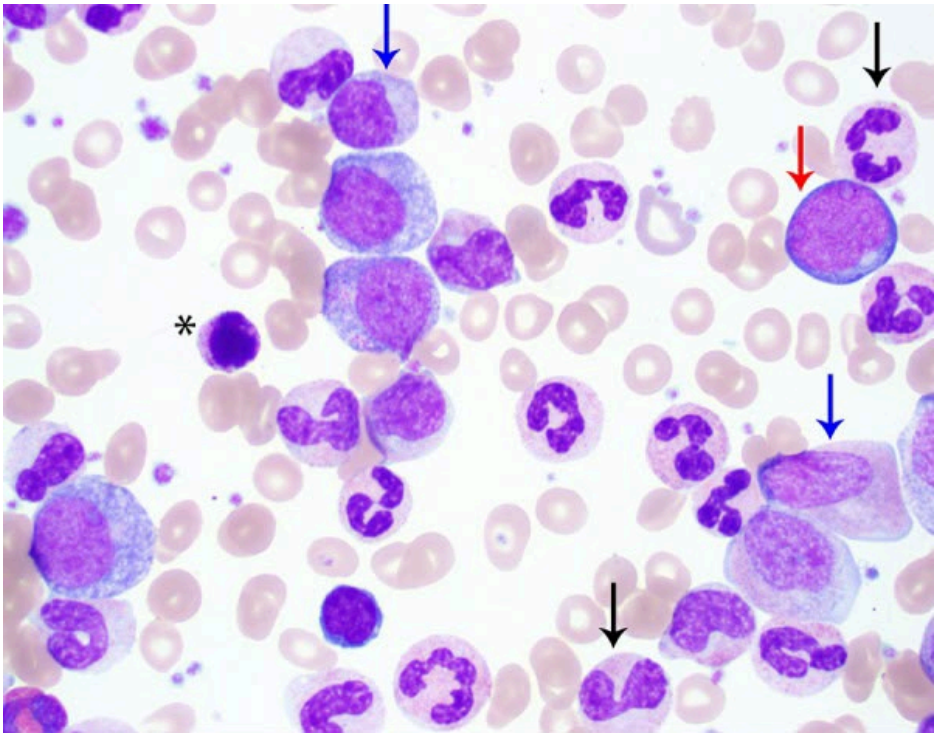
nesse momento, e ocorrem também danos neurológicos ocasionando cefaleia intensa, turvação visual, sonolência e confusão mental, podendo evoluir para um AVC isquêmico ou hemorrágico. Os linfonodos ficam carregados de blastos, ficando aumentados e enrijecidos , além de hepatomegalia e dor óssea difusa, ocasionados pelo acúmulo das células. Dessa forma, o quadro que antes crônico, se transforma em agudo. (Apperley et al., 2025; Campregher, 2018).

4.5. Alterações Laboratoriais

Para falar sobre os achados em exames laboratoriais, é importante ressaltar que essas alterações não são estáticas, pois elas refletem uma progressão clonal de uma anomalia genética. Portanto, é imprescindível compreender quais são as alterações relacionadas á LMC para auxiliar no diagnóstico inicial e tratar o quadro o quanto antes. (Campregher, 2018; Apperley et al., 2025).

No hemograma: Na fase crônica, há leucocitose com moderado desvio à esquerda, contagem total de leucócitos costuma ser superior a 50.000/mm^3, basofilia e uma trombocitose juntamente com um quadro de anemia normocítica e normocrômica. Na fase acelerada, há um aumento significativo da leucocitose, com a quantidade de blastos maior que 10%, eosinofilia e basofilia maior que 20%. Além da anemia, nessa fase é comum a trombocitopenia. Quando o paciente evolui para a crise blástica, a quantidade de blastos ultrapassa os 30%, com a contagem total de leucócitos sendo superior a 100.000/mm^3, juntamente com acentuação da anemia e trombocitopenia. (Campregher, 2018; NATIONAL CANCER INSTITUTE, [s. d.]).

Figura 2. Esfregaço de sangue periférico na Leucemia Mielóide Crônica, evidenciando células mieloides em diferentes estágios de maturação.



Fonte: BRYANT, Britni R. E.; GARDNER, Juli-Anne; DEVITT, Katherine A. Educational case: chronic myeloid leukemia. Academic Pathology, v. 6, 2019.

Na biópsia de medula óssea: Esse exame é feito quando há suspeita clinica de LMC, é indicado a ser feito antes de iniciar o tratamento com os Inibidores de Tirosina Quinase(ITKs), e quando há suspeita de progressão da doença. Ocorre uma hipercelularidade acentuada, pois a medula fica tomada por tecido mielóide, com uma relação mielo/eritróide que pode chegar a 10:1 ou 20:1. Um achado característico são pequenos megacariócitos hipolobulados. (Apperley et al., 2025; Campregher, 2018).

CAPÍTULO II

5. MEIOS DE TRATAMENTOS DISPONIVEIS

Como sabemos, a Leucemia Mieloide Crônica (LMC) não possui cura na maioria dos casos por meio do tratamento convencional. Entretanto com o tratamento adequado, muitos pacientes alcançam respostas moleculares profundas, podendo manter a doença controlada e apresentar uma boa qualidade de vida. A escolha do tratamento para LMC depende da fase evolutiva que a doença se encontra, podendo ser classificada como crônica, acelerada ou blástica. (Apperley et al., 2025; García-Gutiérrez et al., 2022).

- **FASE CRÔNICA:** Nessa fase, O tratamento padrão para LMC consiste no uso de inibidores de tirosina quinase, podendo ser de primeira ou segunda geracao. (Apperley et al., 2025; García-Gutiérrez et al., 2022).

- **FASE ACELERADA:** Nessa fase, também podem ser utilizados os inibidores de tirosina quinase, porém, no caso de falhas ou resistência aos ITKs, é necessária uma avaliação especializada para considerar outras estratégias, incluindo o transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas. (Apperley et al., 2025).

- **FASE BLÁSTICA:** Nessa fase, é feito associação dos ITKs juntamente com a quimioterapia, buscando controlar a progressão da doença. Além disso, considera-se o transplante alogênico de células-tronco hematopoéeticas como estratégia terapêutica com potencial curativo. (Apperley et al., 2025; Oliveira et al., 2024).

6. GERAÇÕES DE INIBIDORES DE TIROSINA QUINASE (ITKs)

Os inibidores de tirosina quinase (ITKs) são bastante utilizados para a abordagem terapêutica em pacientes portadores de LMC, pois

bloqueiam a ligação do ATP à proteína BCR-ABL impedindo a fosforilação e evitando a multiplicação descontrolada das células leucêmicas. Os inibidores de primeira geração, representados pelo imatinibe, foram os primeiros medicamentos desenvolvidos para bloquear a ligação entre o ATP e a proteína BCR-ABL1. Porém , mesmo apresentando um ótimo resultado, alguns pacientes apresentavam resistência ou efeitos adversos ao imatinibe, e um dos principais mecanismos de resistência estava relacionado às mutações no domínio quinase do BCR-ABL1. (García-Gutiérrez et al., 2022; Apperley et al., 2025).

E por isso, surgiu a segunda geração de inibidores, representado pelo dasatinibe, nilotinibe e bosutinibe, como uma alternativa terapêutica para superar algumas limitações associados ao imatinibe, principalmente os mecanismos de resistência decorrentes de mutações no domínio quinase da proteína BCR-ABL1. Esses fármacos apresentam maior potência inibitória contra as mutações e possibilitam melhores respostas moleculares aos pacientes. Além dessas, foram desenvolvidas outras gerações de inibidores para superar mecanismos de resistência que persistiam mesmo após o uso dos fármacos de segunda geração. (García-Gutiérrez et al., 2022; Apperley et al., 2025).

A terceira geração, representado pelo ponatinibe, foi desenvolvido para atender pacientes que apresentavam resistências as gerações anteriores, principalmente aqueles com a mutação T315I. Essa mutação consiste na substituição do aminoácido treonina por isoleucina na posição 315 da proteína BCR-ABL1. Essa alteração interfere na ligação de diversos inibidores ao sítio ATP, dificultando a atuação dos fármacos. O ponatinibe, por sua vez, apresenta uma estrutura molecular que permite contornar esse impedimento

estrutural, mantendo a capacidade de inibir a atividade da BCR-ABL1 mesmo na presença desta mutação. (Apperley et al., 2025; García-Gutiérrez et al., 2022).

Além dos inibidores dessas gerações, destaca-se o asciminibe, um inibidor alostérico que apresenta uma abordagem farmacológica diferenciada no tratamento da LMC. Diferentemente dos ITKs convencionais que atuam no sítio de ligação do ATP, o asciminibe liga-se a uma região distinta da proteina BCR-ABL1, denominada sítio miristoil. Essa ligação promove estabilização inativa da proteína, inibindo sua atividade quinase e a sinalização celular responsável pela proliferação das células leucêmicas. (Manley; Barys; Cowan-Jacob, 2020; Apperley et al., 2025).

Tabela 1. Comparação entre os Inibidores de Tirosina Quinase no tratamento de LMC.

Geração	**Medicamentos**	**Mecanismo de ação**	**Características**
1° geração	Imatinibe	Inibição da BCR-ABL1 no sítio de ligação do ATP	Primeiro ITK desenvolvido para o tratamento de LMC
2° geração	Desatinibe, Nilotinibe e Bosutinibe	Inibição da BCR-ABL1 no sítio de ligação do ATP	Maior potência contra resistência associadas ao imatinibe
3° geração	Ponatinibe	Inibição da BCR-ABL1 no sítio de ligação do ATP	Apresenta atividade contra a mutação T315I
Inibidor Alostérico	Asciminibe	Ligação ao sítio miristoil da BCR-ABL1	Inibe a proteína por um mecanismo diferente usado pelos ITKs convencionais

Fonte: elaborado pelas autoras (2026), com base em García-Gutiérrez et al. (2022), Manley, Barys e Cowan-Jacob (2020) e Apperley et al. (2025).

7. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise dos resultados da pesquisa demonstrou que os inibidores alostéricos de BCR-ABL1 apresentam um avanço significativo no tratamento da LMC, especialmente em casos de resistência ou intolerância aos inibidores de tirosinoquinase (ITKs) convencionais. Portanto, esses novos medicamentos atuam por meio de um método distinto, ligando-se à um sítio alternativo da oncoproteína causadora do cromossomo Ph, o que promove uma inibição mais seletiva e reduz a probabilidade de resistência mediada por mutações na ATP-quinase. De acordo com os estudos analisados, evidências clínicas indicam respostas hematológicas e moleculares sustentadas em pacientes previamente tratados com múltiplas linhas de terapia, com um perfil de eficácia e toxicidade mais favorável quando comparado aos ITKs de primeira e segunda gerações. (Rea et al., 2021; Apperley et al., 2025).

Nesse sentido, a introdução dos novos medicamentos inibidores de BCR-ABL1 na prática clínica reflete essa evolução significativa na vida dos pacientes diagnosticados com LMC, permitindo uma superação na limitação dos tratamentos já existentes e um melhor prognóstico de melhora e cura. No entanto, também existem desafios na administração, como a necessidade de identificar biomarcadores preditivos de resposta e a possibilidade do surgimento de novas mutações de escape, porém, também pode ser feita uma combinação dos inibidores alostéricos com os ITKs convencionais como uma alternativa para alcançar supressão molecular profunda e

reduzir o risco de recidiva. Em suma, as novas terapias com os inibidores alostéricos de BCR-ABL1 representam um caminho promissor para o tratamento da Leucemia Mielóide Crônica, e seu uso exige uma abordagem personalizada para cada paciente, considerando seu perfil mutacional e o estágio da doença, reforçando a importância do diagnóstico precoce e do monitoramento molecular contínuo dos pacientes em tratamento. (Rea et al., 2021; Apperley et al., 2025).

8. CONCLUSÃO

Em conclusão, a pesquisa evidenciou que o desenvolvimento e estudos mais aprofundados acerca dos inibidores alostéricos de BCR-ABL1 é importante para consolidar um novo marco terapêutico no manejo da Leucemia Mielóide Crônica, oferecendo aos pacientes uma alternativa eficaz e mais seletiva para pacientes que desenvolveram resistência ou intolerância aos inibidores de tirosinoquinase convencionais. Esses medicamentos apresentam um mecanismo de ação distinto, pois atuam por meio da ligação ao sítio miristoil da proteína BCR-ABL1, promovendo estabilização e, consequentemente, inibicao da atividade tiroquinase. Nesse contexto, destaca-se o asciminibe como uma alternativa terapêutica , especialmente para pacientes que apresentam falha ou resistência aos inibidores convencionais. Sua atuação amplia possibilidades terapêuticas e contribui para o enfrentamento de mecanismos de resistência associados à inibição do ATP. O surgimento de novas mutações demonstram que ainda existem desafios relacionados à utilização desta estratégia terapêutica. (Manley; Barys; Cowan-Jacob, 2020; Apperley et al., 2025).

Portanto, conclui-se que os avanços no desenvolvimento de inibidores de BCR-ABL1 contribuem para o tratamento da LMC, reforçando a identificação de de mecanismos de resistência. Dessa forma, os inibidores alostéricos representam uma perspectiva importante para ampliar as possibilidades de controle da doença e melhorar os desfechos clínicos e a qualidade de vida dos pacientes. (Apperley et al., 2025; García-Gutiérrez et al., 2022).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

APPERLEY, Jane F. et al. **2025 European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia. Leukemia,** v. 39, p. 1797–1813, 2025. DOI: https://doi.org/10.1038/s41375-025-02664-w.

BRYANT, Britni R. E.; GARDNER, Juli-Anne; DEVITT, Katherine A. Educational case: **chronic myeloid leukemia. Academic Pathology,** v. 6, 2019. DOI: 10.1177/2374289519893084.

CAMPREGHER, Paulo. **Standards for the diagnosis and treatment of chronic myeloid leukemia. Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial,** v. 54, n. 2, p. 68, 2018. DOI: https://doi.org/10.5935/1676-2444.20180023.

FRAZER, Rachel; IRVINE, Alexandra E.; McMULLIN, Mary Frances. **Chronic myeloid leukaemia in the 21st century. Ulster Medical Journal,** v. 76, n. 1, p. 8–17, 2007.

GARCÍA-GUTIÉRREZ, Valentin; BRECCIA, Massimo; JABBOUR, Elias; MAURO, Michael; CORTES, Jorge E. **A clinician perspective on the treatment of chronic myeloid leukemia in the chronic phase.**

Journal of Hematology & Oncology, v. 15, art. 90, 2022. DOI: https://doi.org/10.1186/s13045-022-01309-0.

MANLEY, Paul W.; BARYS, Louise; COWAN-JACOB, Sandra W. **The specificity of asciminib, a potential treatment for chronic myeloid leukemia, as a myristate-pocket binding ABL inhibitor and analysis of its interactions with mutant forms of BCR-ABL1 kinase. Leukemia Research,** v. 98, art. 106458, 2020. DOI: https://doi.org/10.1016/j.leukres.2020.106458.

NATIONAL CANCER INSTITUTE. **Chronic Myeloid Leukemia Treatment (PDQ®) –** Health Professional Version 2024 [s. d.].

OLIVEIRA, Carlos Walmyr de Mattos et al. **Leucemia mieloide crônica: avanços em diagnóstico, tratamento e prognóstico.** Revista Contemporânea, v. 4, n. 12, e6886, 2024. DOI: https://doi.org/10.56083/RCV4N12-090.

REA, Delphine et al. A phase 3, open-label, **randomized study of asciminib, a STAMP inhibitor, vs bosutinib in chronic myeloid leukemia after 2 or more prior tyrosine kinase inhibitors.** Blood, v. 138, n. 21, p. 2031–2041, 2021. DOI: https://doi.org/10.1182/blood.2020009989.

SATTLER, Martin; GRIFFIN, James D. **Molecular mechanisms of transformation by the BCR-ABL oncogene. Seminars in Hematology,** v. 40, n. 2, supl. 2, p. 4–10, 2003. DOI: https://doi.org/10.1053/shem.2003.50034.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABL Abelson Murine Leukemia

ATP Adenosina Trifosfato

BCR Breakpoint Cluster Region

BCR-ABL1 Gene de fusão 9:22

CML Chronic Myeloid Leukemia

CTH Célula Tronco Hematopoiética

FAK Focal Adhesion Kinase

ITK Inibidores de Tirosina Quinase

ITKs Inibidores de Tirosina Quinase

JAK Janus Kinase

LMA Leucemia Mielóide Aguda

LMC Leucemia Mielóide Crônica

MAPK Mitogen-Activated Protein Kinase

Ph Philadelphia

STAT Signal Transducer and Activator of Transcription

RAS Rat Sarcoma Viral Oncogene

RNM Ressonância Nuclear Magnética

[1] Discentes

[2] Orientador