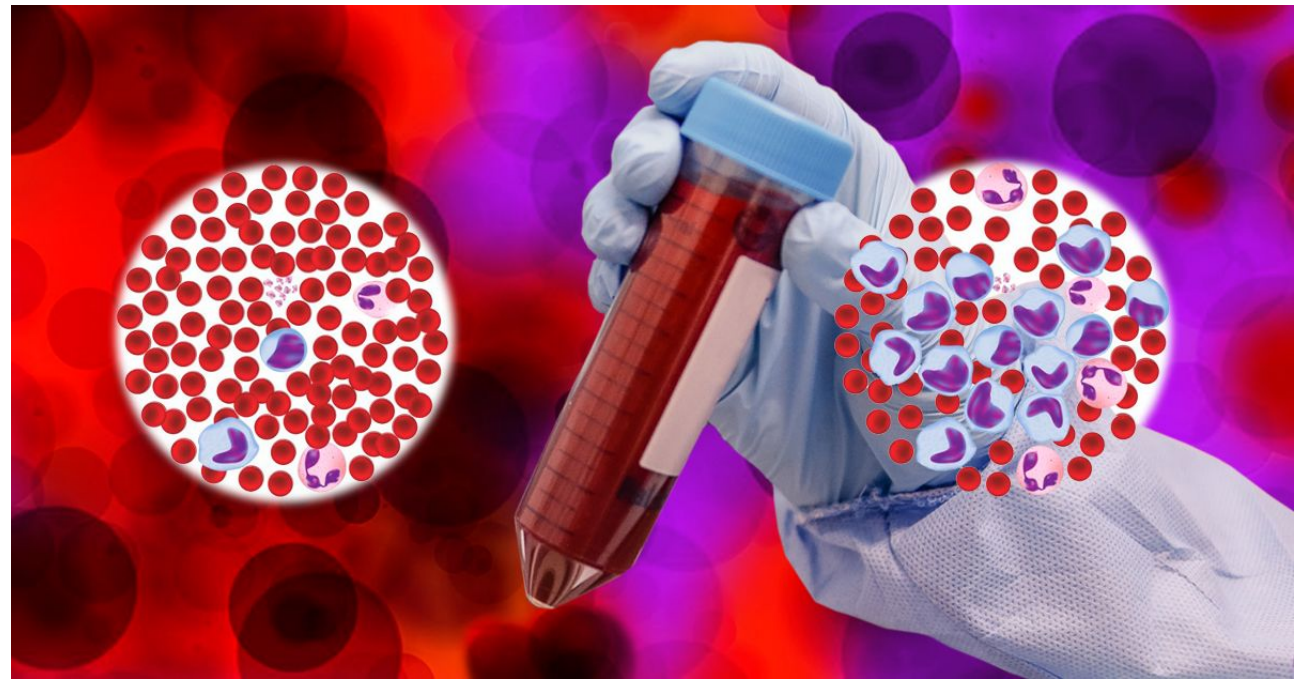


Introdução

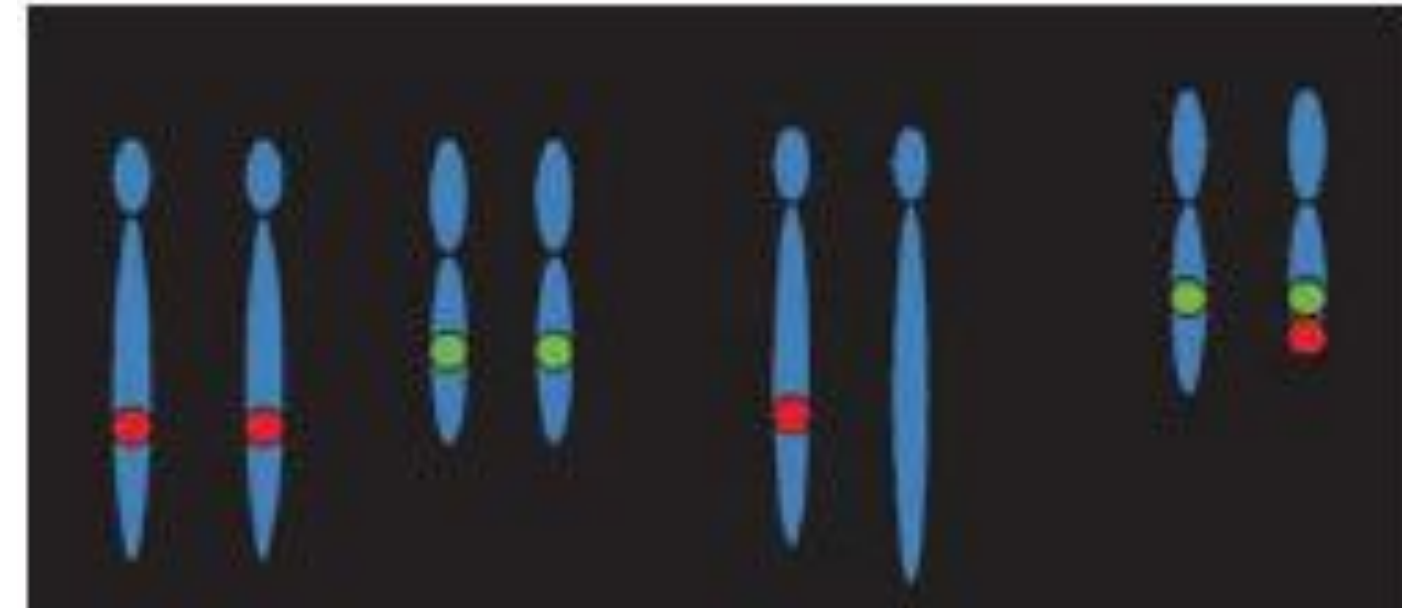


<https://revista.abrile.org.br/saude/2022/02/gene-ft3-mutado-influencia-na-leucemia-mieloide-aguda/>

Neoplasia hematológica agressiva. Acúmulo de blastos → compromete a hematopoese.

80% das leucemias agudas em adultos (diagnóstico: 67–70 anos). Incidência crescente: 79 mil casos (1990) → 144 mil (2019).

Prognóstico atual: citogenética + mutações (ex.: TP53, DNMT3A). Limitação: muitos pacientes mal classificados.

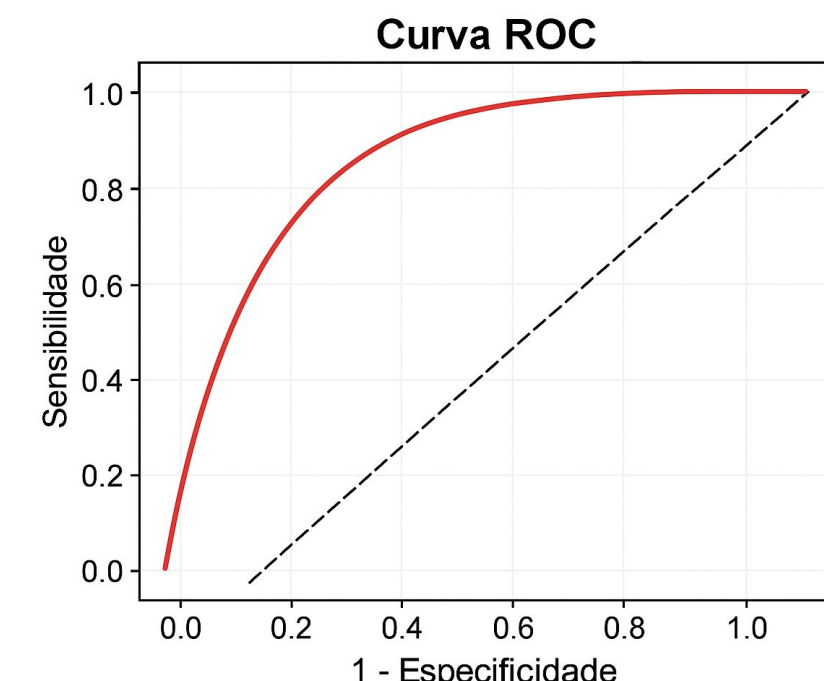


Assinaturas de expressão gênica surgem como alternativa promissora, capazes de refinar o prognóstico e orientar terapias mais personalizadas.



<https://revista.abrile.org.br/saude/2022/02/gene-ft3-mutado-influencia-na-leucemia-mieloide-aguda/>

AUC (Area Under the Curve) — ou seja, área sob a curva ROC (Receiver Operating Characteristic: Característica de Operação do Receptor) → mede a capacidade do modelo em diferenciar corretamente os grupos de risco.



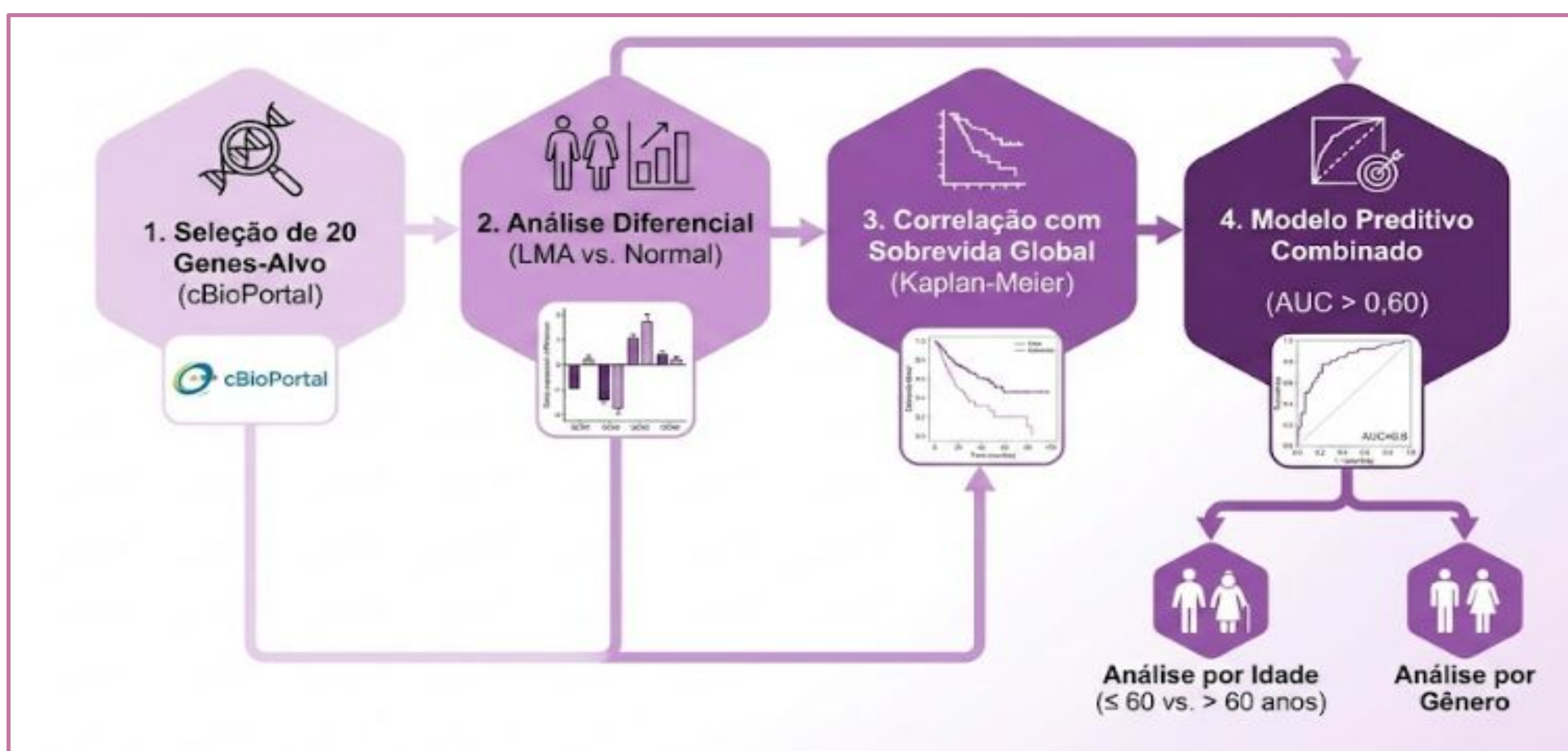
Problema

É possível, a partir dos genes diferencialmente expressos em pacientes com LMA, desenvolver uma assinatura molecular capaz de aprimorar a estratificação prognóstica e direcionar estratégias terapêuticas mais precisas?

Objetivo

Desenvolver e avaliar um modelo prognóstico baseado na integração de múltiplos marcadores moleculares, a partir da análise de dados de expressão gênica, comparando seu desempenho com a análise isolada de genes na predição de desfechos clínicos na leucemia mielóide aguda. O estudo visa identificar assinaturas gênicas robustas e consistentes em diferentes estratos demográficos, com o objetivo de aprimorar a estratificação prognóstica e subsidiar decisões terapêuticas mais precisas.

Metodologia



Resultados

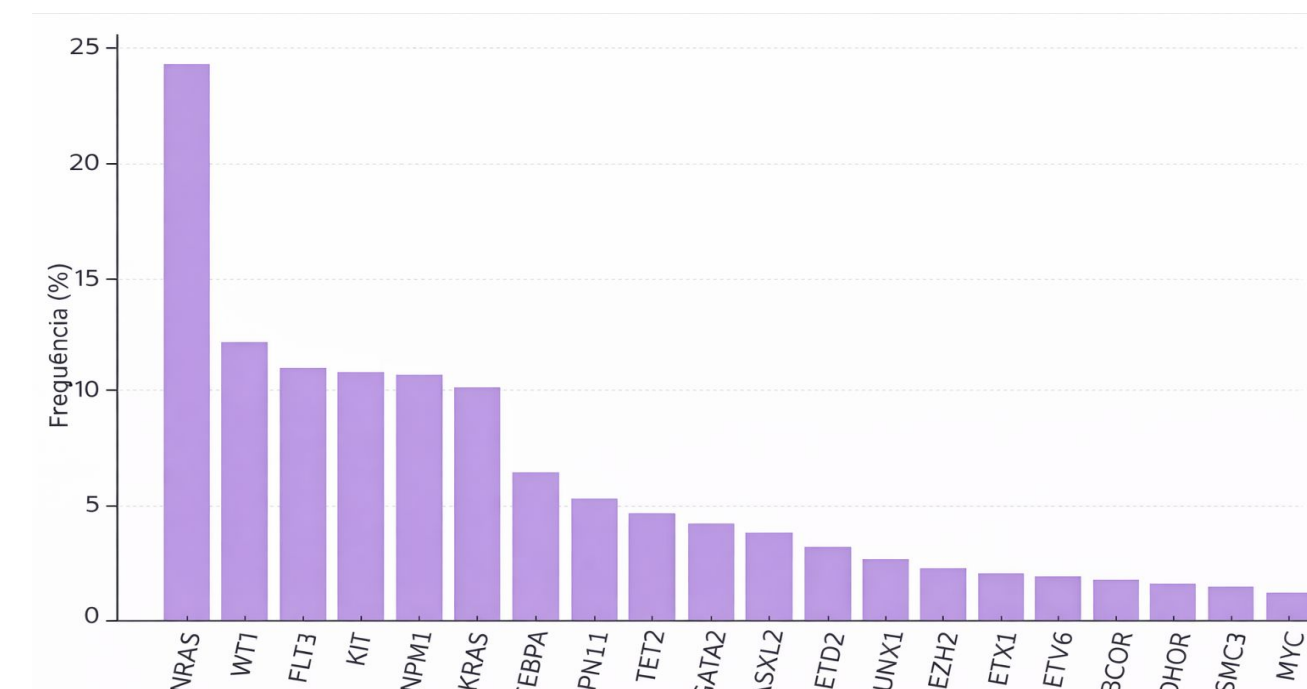


Figura 1: Vinte genes mais frequentemente alterados na amostra de LMA. Fonte: cBioPortal for Cancer Genomics (<https://www.cbioportal.org/>).

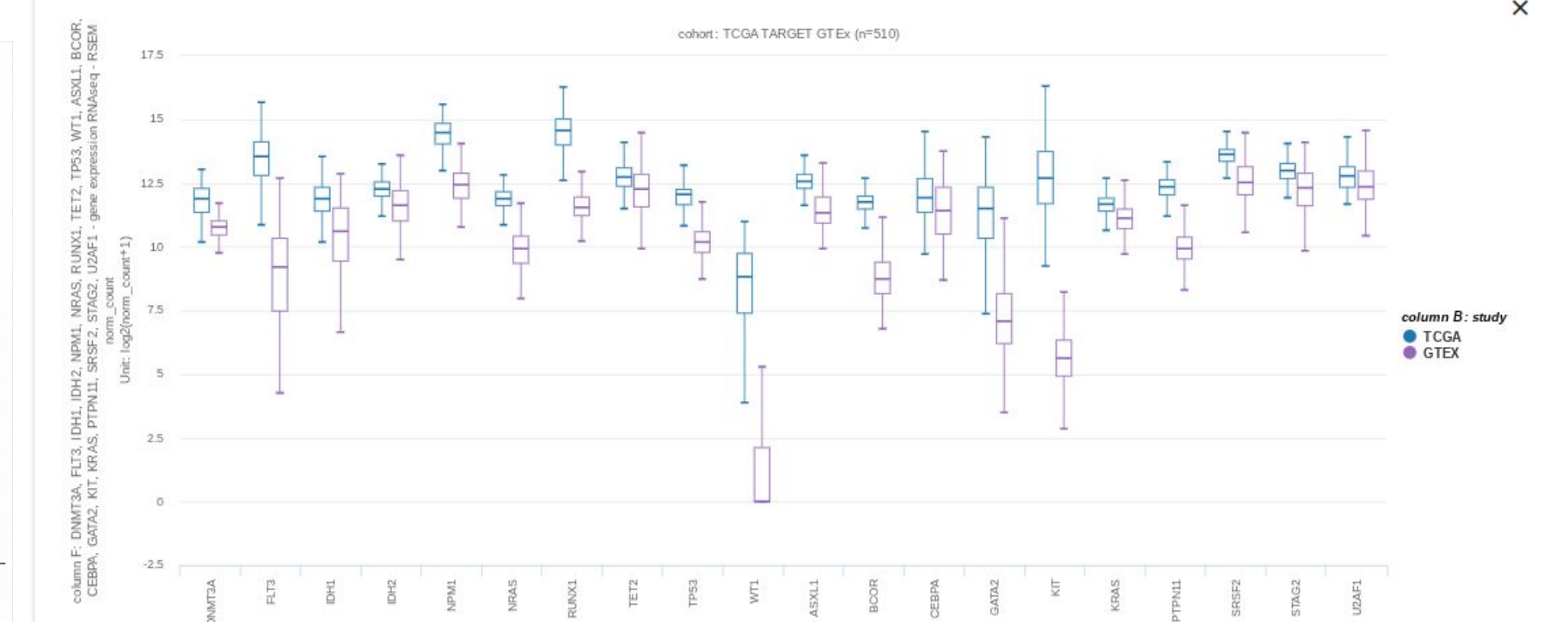


Figura 2: Perfil de expressão gênica em leucemia mielóide aguda (LMA) comparado ao sangue normal, baseado em dados do TCGA e GTEx via Xena. Expressão gênica diferencial (hiperexpresso) avaliada por Welch's t-test: DNMT3A (p = 0,000, t = 20,92), FLT3 (p = 0,000, t = 33,18), IDH1 (p = 0,000, t = 16,63), IDH2 (p = 0,000, t = 11,45), NPM1 (p = 0,000, t = 33,10), NRAS (p = 0,000, t = 38,83), RUNX1 (p = 0,000, t = 45,53), TET2 (p = 2,329e-10, t = 6,514), TP53 (p = 0,000, t = 31,19), WT1 (p = 0,000, t = 33,36), ASXL1 (p = 0,000, t = 22,71), BCOR (p = 0,000, t = 48,40), CEBPA (p = 2,006e-8, t = 5,750), GATA2 (p = 0,000, t = 23,03), KIT (p = 0,000, t = 47,96), KRAS (p = 0,000, t = 10,94), PTPN11 (p = 0,000, t = 48,15), SRSF2 (p = 0,000, t = 19,42), STAG2 (p = 0,000, t = 9,340).

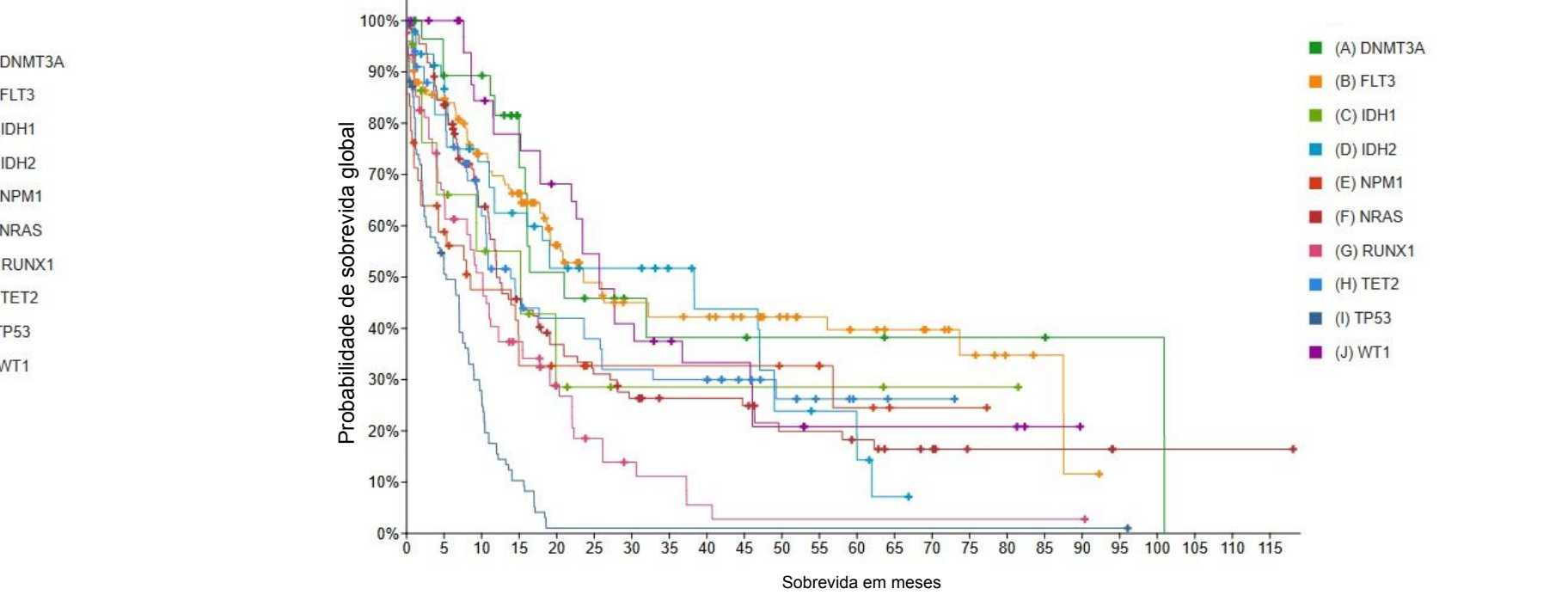
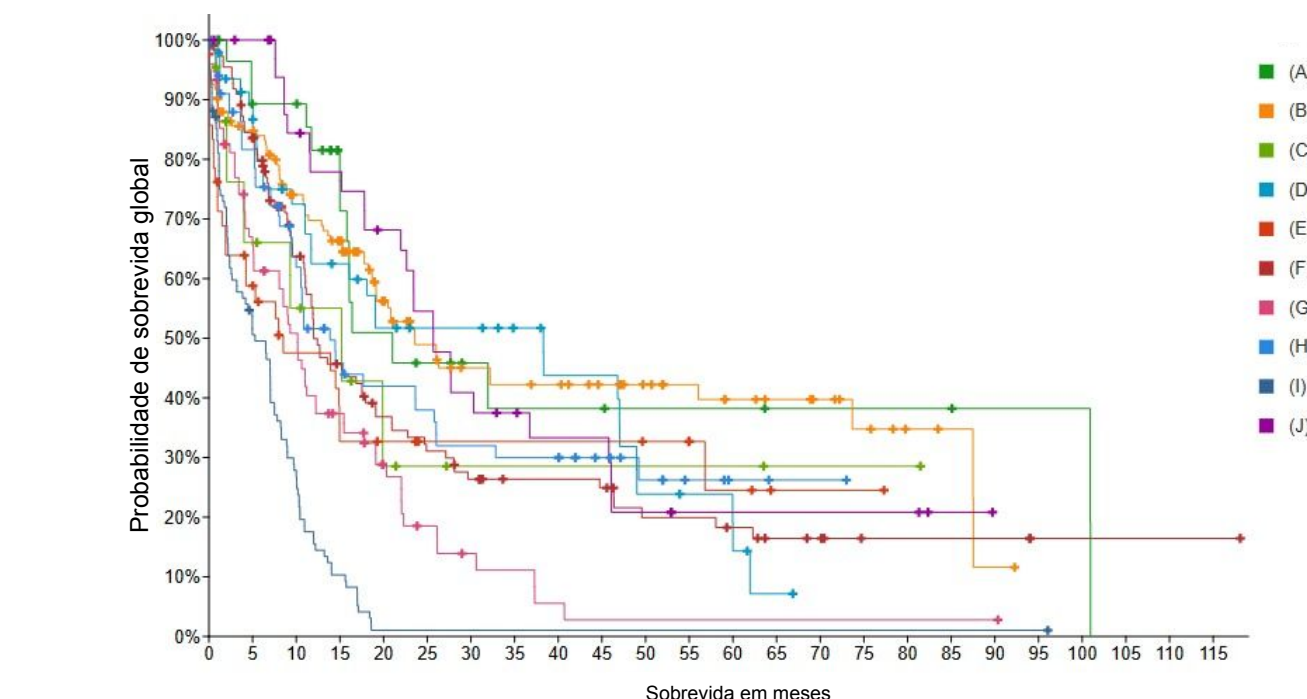


Figura 3: Curvas de Kaplan-Meier representando a probabilidade de sobrevida global em pacientes com leucemia mielóide aguda (LMA), de acordo com a expressão dos 20 genes mais frequentemente alterados na doença, utilizando dados clínicos e moleculares do consórcio TCGA via cBioPortal. Os genes foram analisados em dois grupos: (i) os 10 mais frequentes — DNMT3A, FLT3, IDH1, IDH2, NPM1, NRAS, RUNX1, TET2, TP53 e WT1 — e (ii) os genes entre a 11ª e a 20ª posição em frequência — ASXL1, BCOR, CEBPA, GATA2, KIT, KRAS, PTPN11, SRSF2, STAG2 e U2AF1. O teste de Log-rank indicou diferença estatisticamente significativa entre os grupos (p < 0,001). Fonte: Autores via cBioPortal.

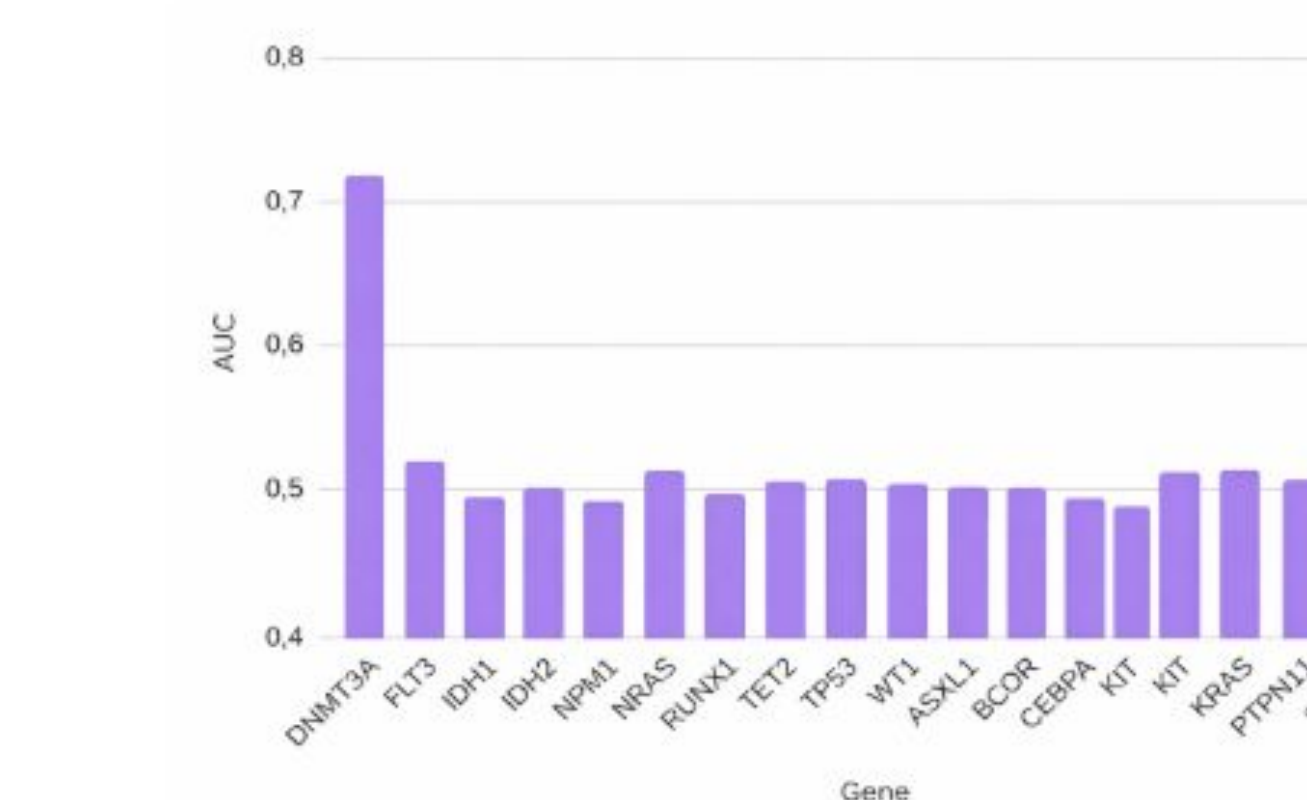


Figura 4: Valores de AUC para diferentes genes associados à Leucemia Mielóide Aguda LMA. Desempenho individual de cada gene. Fonte: Autores.

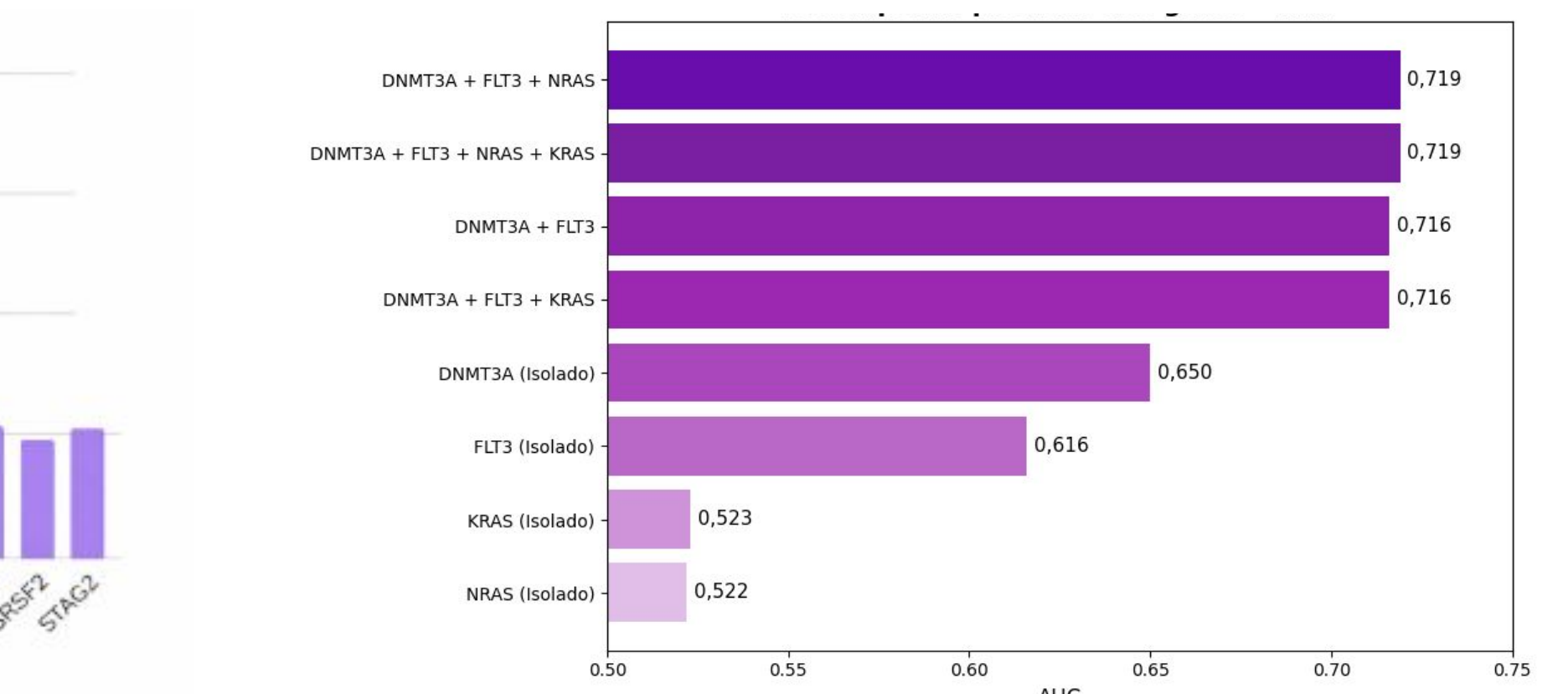


Figura 6: Desempenho preditivo das combinações de genes para leucemia mielóide aguda (LMA), expresso pela área sob a curva ROC (AUC). As barras representam a capacidade discriminatória de cada conjunto gênico avaliado.



Figura 7: Distribuição dos valores de expressão gênica por grupo demográfico. O mapa de calor representa a variação da expressão dos genes analisados entre os grupos definidos por sexo e faixa etária, em que cores mais intensas indicam maiores níveis de expressão gênica.

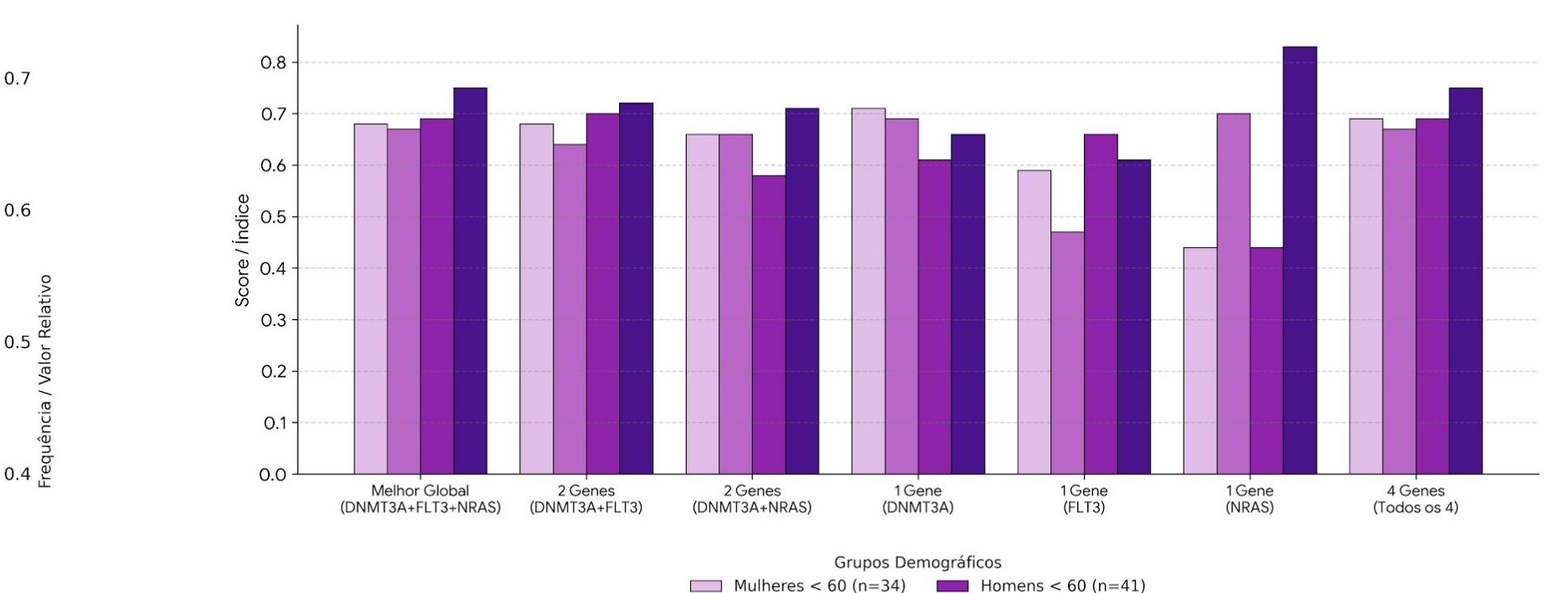


Figura 8: Comparação do desempenho preditivo (AUC) das combinações de genes entre os grupos demográficos. As barras representam a área sob a curva ROC (AUC) obtida para cada combinação gênica, estratificada por sexo e faixa etária, evidenciando diferenças de desempenho entre os grupos analisados.

Conclusão

A integração de múltiplos marcadores moleculares mostrou desempenho prognóstico superior ao uso isolado de genes na Leucemia Mielóide Aguda. Embora a maioria dos genes individualmente apresente baixo poder discriminatório, modelos combinatórios proporcionaram ganhos relevantes de acurácia. A assinatura DNMT3A + FLT3 + NRAS destacou-se como um painel consistente entre diferentes estratos de idade e sexo, refletindo eixos centrais da leucemogênese. Além disso, a relevância prognóstica de genes específicos em subgrupos definidos reforça a heterogeneidade biológica da LMA. Esses achados apoiam o uso de modelos genéticos integrados e enxutos para aprimorar a estratificação de risco e apoiar decisões terapêuticas mais personalizadas.

Referências

ARAN, D.; SIROTA, M.; BUTTE, A. J. Systematic pan-cancer analysis of tumour purity. *Nature Communications*, v. 6, p. 8971, 2015. BACHER, U. et al. Implications of NRAS mutations in AML: a study of 2502 patients. *Blood*, v. 107, n. 10, p. 3847–3853, 2006. BOODRAM, J. N. et al. Targeting Ras signaling in AML: RALB is a small GTPase with big potential. *Small GTPases*, v. 9, n. 3, p. 244–253, 2018. BREEMS, D. A. et al. Prognostic index for adult patients with acute myeloid leukemia in first relapse. *HOSMER, D. W.; LEMESHOW, S.; STURDIVANT, R. X.* Applied logistic regression. 3. ed. Hoboken: Wiley, 2013. JAISWAL, S. et al. Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes. *New England Journal of Medicine*, v. 371, n. 26, p. 2488–2498, 2014. KLEIN, H.-U. et al. Multi-study reanalysis of 2,213 acute myeloid leukemia patients reveals age- and sex-dependent gene expression signatures. *Scientific Reports*, v. 9, p. 13026, 2019. LI, Z. et al. Association between increased mutation rates in DNMT3A and FLT3-TD and poor prognosis of patients with acute myeloid leukemia. *Experimental and Therapeutic Medicine*, v. 18, n. 3, p. 1701–1709, 2019. LI, Z. et al. A novel 5-gene prognostic signature to improve risk stratification of cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, v. 149, n. 12, p. 10015–10025, 2023. MARCUCCI, G. et al. Gene expression signature predicts relapse in adult patients with cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *Blood Advances*, v. 5, n. 5, p. 1474–1482, 2021. PAPAEMMANUIL, E. et al. Genomic classification and prognosis in acute myeloid leukemia. *New England Journal of Medicine*, v. 374, n. 23, p. 2209–2221, 2016. SEKÉRES, M. A. Treatment of older adults with AML. *Haematologica*, v. 93, n. 2, p. 176–178, 2008. TOMCZAK, K. et al. The Cancer Genome Atlas (TCGA): a source of knowledge. *Contemporary Oncology*, v. 19, n. 1A, p. A68–A77, 2015. WANG, Y. et al. Significance of targeting DNMT3A mutations in AML. *Frontiers in Oncology*, v. 15, p. 1478410, 2025. XIAO, Y. et al. Global burden and trends of acute myeloid leukemia from 1990 to 2019. *BMC Cancer*, v. 22, p. 1067, 2022. *Journal of Clinical Oncology*, Alexandria, v. 23, n. 9, p. 1969–1978, 2005. BULLINGER, L. et al. Use of gene-expression profiling to identify prognostic subclasses in AML. *New England Journal of Medicine*, v. 350, n. 16, p. 1605–1616, 2004. DÖHNER, H. et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood*, v. 140, n. 12, p. 1345–1377, 2022. ESTEY, E. H.; DÖHNER, H. Acute myeloid leukaemia. *The Lancet*, v. 368, n. 9550, p. 1894–1907, 2006. FIGUEROA, M. E. et al. Leukemic IDH1 and IDH2 mutations result in a hypermethylation phenotype, disrupt TET2 function, and impair hematopoietic differentiation. *Cancer Cell*, v. 18, n. 6, p. 553–567, 2010. FRÖHLING, S. et al. Genetics of myeloid malignancies: pathogenetic and clinical implications. *Journal of Clinical Oncology*, v. 23, n. 26, p. 6285–6295, 2005. GRIMWADE, D. et al. Refinement of cytogenetic classification in AML: determination of prognostic significance of rare recurring chromosomal abnormalities. *Blood*, v. 116, n. 3, p. 354–365, 2010. HANLEY, J. A.; MCNEIL, B. J. The meaning and use of the area under a Receiver Operating Characteristic (ROC) curve. *Radiology*, v. 143, n. 1, p. 29–36, 1982.