



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO ACADÊMICO DE VITÓRIA DE SANTO ANTÃO

DAVI VINÍCIUS DA SILVA LOPES

LEUCEMIA E EXERCÍCIO FÍSICO: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

VITÓRIA DE SANTO ANTÃO

2019

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO ACADÊMICO DE VITÓRIA DE SANTO ANTÃO
EDUCAÇÃO FÍSICA
NUCLEO DE EDUCAÇÃO FÍSICA E CIÊNCIA DO ESPORTE

DAVI VINÍCIUS DA SILVA LOPES

LEUCEMIA E EXERCÍCIO FÍSICO: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

TCC apresentado ao Curso de Educação Física da Universidade Federal de Pernambuco, Centro Acadêmico de Vitória, como requisito para a obtenção do título de Bacharel em Educação Física.

Orientador: Profa. Dra. Cláudia Jacques Lagranha

Co orientador: Talitta Ricarlly Lopes de Arruda Lima

VITÓRIA DE SANTO ANTÃO

2019

Catálogo na fonte
Sistema de Bibliotecas da UFPE - Biblioteca Setorial do CAV.
Bibliotecária Fernanda Bernardo Ferreira, CRB4-2165

- L864l Lopes, Davi Vinícius da Silva.
 Leucemia e exercício físico: uma revisão bibliográfica./. Davi Vinícius da
 Silva Lopes. - Vitória de Santo Antão, 2019.
 29 folhas.
- Orientadora: Cláudia Jacques Lagranha.
 Coorientadora: Talitta Ricarlly Lopes de Arruda Lima.
 TCC (Graduação) - Universidade Federal de Pernambuco, CAV, Bacharelado
 em Educação Física, 2019.
 Inclui referências.
1. Exercício Físico. 2. Leucemia. I. Lagranha, Cláudia Jacques
 (Orientadora). II. Lima, Talitta Ricarlly Lopes de Arruda (Coorientadora). III.
 Título.

616.99419 CDD (23. ed.)

BIBCAV/UFPE-255/2019

DAVI VINÍCIUS DA SILVA LOPES

LEUCEMIA E EXERCÍCIO FÍSICO: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

TCC apresentado ao Curso de Educação Física da Universidade Federal de Pernambuco, Centro Acadêmico de Vitória, como requisito para a obtenção do título de bacharel em Educação Física.

Aprovado em: 05/12/2019.

BANCA EXAMINADORA

Talitta Ricarly Lopes de Arruda Lima
Universidade Federal de Pernambuco

Gerffeson William Martins
Universidade Federal de Pernambuco

Anderson Apolônio da Silva Pedroza
Universidade Federal de Pernambuco

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha co-orientadora, Talitta, por ter me ajudado a construir este trabalho. Agradeço à minha orientadora, Cláudia, pôr ter permitido dar continuidade a este trabalho e ter permitido que Talitta fosse minha co-orientadora. Agradeço aos meus amigos, Josué R., Jeferson L. e Cleiton P., que assistiram à minha apresentação, o apoio emocional foi de fundamental importância durante a apresentação, e também agradeço aos outros amigos que não assistiram, mas torceram por mim: Felipe G., Gederson L., Joaci M., Allifer R., Lucas C., Ricardo M., Nataly N., Georgene P., entre outros. Agradeço à banca por ter me avaliado e dado as correções devidas a este trabalho. Agradeço a mim mesmo, eu não teria conseguido se não fosse a minha força de vontade e persistência, me esforcei desde o começo do período, passei noites lendo os artigos, os organizando, montando ideias, dei o meu melhor, deu muito trabalho, mas no final valeu o esforço.

RESUMO

A leucemia é uma neoplasia maligna hematopoiética caracterizada pela produção descontrolada de células-tronco incapazes de se diferenciar em células sanguíneas saudáveis, com essa alta proliferação, a produção de outras células saudáveis na medula óssea é interrompida. O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão bibliográfica através de artigos científicos sobre a relação entre a leucemia e exercício físico. A busca pelos artigos foram realizadas no período de Março a Dezembro de 2019 pelo PubMed, foram encontrados 35.067 artigos e 96 artigos foram utilizados. Alterações celulares, incluindo mutações, translocações e deleções cromossômicas levam à leucemia, para o seu tratamento, a quimioterapia e radioterapia é altamente eficaz, porém, os efeitos tardios do tratamento levam o indivíduo a ter vários tipos de outras doenças. O exercício físico contribui para diminuição de alguns dos efeitos tardios da quimioterapia.

Palavras-chaves: Leucemia. Mutações. Quimioterapia. Exercício Físico.

ABSTRACT

Leukemia is a hematopoietic malignancy characterized by uncontrolled production of stem cells unable to differentiate into healthy blood cells, with this high proliferation, production of other healthy cells in the bone marrow is disrupted. The aim of this paper was to perform a literature review through scientific articles about the realization between leukemia and physical exercise. The search for articles were performed from March to December 2019 by PubMed, found 35.067 articles and 96 articles were used. Cellular changes, including mutations, translocations and chromosomal deletions, lead to leukemia. For its treatment, chemotherapy and radiotherapy are highly effective; however, the late effects of treatment lead to various types of other diseases. Exercise contributes to reducing some of the late effects of chemotherapy.

Keywords: Leukemia. Mutations; Chemotherapy. Physical Exercise.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	7
2 OBJETIVOS	9
2.1. OBJETIVO GERAL:.....	9
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:	9
3 METODOLOGIA	10
4 REREFENCIAL TEÓRICO	11
5 CONCLUSÃO	24
6 REFERÊNCIAS	25

1 INTRODUÇÃO

A leucemia é uma neoplasia maligna hematopoiética caracterizada pela produção descontrolada de células-tronco incapazes de se diferenciar em células sanguíneas saudáveis levando a um acúmulo de células malignas que interrompem a produção de células saudáveis na medula óssea (MO). Quando a linhagem de células linfóides é afetada, a leucemia é do tipo linfóide. Quando a linhagem de células mielóides é afetada, a leucemia é tipo mielóide. (KODROŃ *et al.*, 2017). A leucemia linfóide é subdividida em aguda e crônica: A forma aguda é caracterizada pela proliferação descontrolada de linfoblastos imaturos (DEL PILAR NAVARRETE-MENESES; PÉREZ-VERA, 2017; LEITNER *et al.*, 2017) que atrapalham a produção de células normais pela MO (DEL PILAR NAVARRETE-MENESES; PÉREZ-VERA, 2017) e que se espalham por outros tecidos do corpo (LEITNER *et al.*, 2017); A forma crônica apresenta um acúmulo de células B no sangue, MO e linfonodos (ROBERTS *et al.*, 2017; DI IANNI *et al.*, 2018), essas células possuem uma aparência morfológica de uma célula madura (PERKARSKY; CROCE, 2015). Enquanto a leucemia aguda tem uma progressão rápida, em semanas, a forma crônica tem uma progressão mais lenta, meses (MALOUF; OTTERSBAACH, 2018).

A leucemia linfóide aguda (LLA) é subdividida em leucemia linfóide aguda de célula B (LLA-B) e leucemia linfóide aguda de célula T (LLA-T): A linhagem B é mais frequentemente afetada que a linhagem T (CHURCHMAN; MULLIGHAN, 2017; MARK, VAN LEEUWEN; FRANK, 2018), os linfócitos B imaturos com anormalidades genéticas sofrem expansão descontrolada (ENCISO *et al.*, 2016; MARK, VAN LEEUWEN; FRANK, 2018) que interferem a hematopoiese normal na MO (CHURCHMAN; MULLIGHAN, 2017). Os linfoblastos expressam marcadores de células T imaturas (BONGIOVANNI *et al.*, 2017) devido à múltiplas anormalidades moleculares na linhagem de células T que além de afetarem moléculas que são envolvidas na regulação do ciclo celular, sinalização citoplasmática, regulação da transcrição (EL ZAWILY *et al.*, 2017), induzem diferenciação, proliferação desregulada e sobrevivência de células aberrantes (LIAU *et al.*, 2017).

A LLA é a neoplasia mais comum e principal causa de morte em crianças (EL ZAWILY *et al.*, 2017). Com os avanços da quimioterapia, a taxa de sobrevivência das crianças com LLA menores de 15 anos de idade aumentou de 5 anos aproximadamente para 90% (GIBSON; EHRHARDT, NESS, 2016). Devido ao tratamento, os sobreviventes têm

consequências negativas que afetam a sua saúde durante ou após o tratamento, dentre esses problemas estão as doenças crônicas como obesidade, intolerância à glicose e resistência à insulina (EL-RASHEDY *et al.*, 2017; GAO *et al.*, 2018), densidade mineral óssea baixa, perda de massa muscular magra, neuropatia motora, fraqueza muscular e comprometimento da aptidão aeróbica (NESS *et al.*, 2015).

Já está bem estabelecido na literatura atual que o exercício físico melhora a saúde dos indivíduos. Como o exercício físico é usado para o tratamento de muitas doenças, ele é altamente importante para a saúde da população em geral e seus efeitos sobre doenças como a leucemia precisam ser melhores investigados. Assim, este artigo irá investigar se o exercício físico tem efeito benéfico para a saúde dos pacientes leucêmicos através de uma revisão da literatura.

2 OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL:

Realizar uma revisão bibliográfica através de artigos científicos sobre a relação entre a leucemia e exercício físico.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Explorar na literatura atual a relação entre a qualidade de vida e a prática de atividade física em indivíduos leucêmicos;
- Investigar os mecanismos bioquímicos atrelados à leucemia;

3 METODOLOGIA

A busca pelos artigos foram realizadas no período de Março a Dezembro de 2019 pelo PubMed. As palavras chaves utilizadas foram **“acute and chronic lymphoid leukemia”, “acute lymphoblastic leukemia and biochemistry”, “BCL2 and lymphoid leukemia”, “BCL3 and leukemia”, “BCR and lymphoblastic leukemia”, “chronic lymphoid leukemia”, “ck2 and leukemia”, “epidemiology and lymphoid leukemia”, “incidence and prevalence of lymphoid leukemia”, “leukemia and chemotherapy”, “leukemia and physical exercise”, “leukemia signaling pathways”, “lymphoblastic leukemia and myc”, “lymphocytic leukemia signaling pathway”, “lymphoid leukemia and biochemistry”, “MYC and leukemia”, “ABL1 and leukemia”, “BCR and leukemia”, “chronic lymphoblastic leukemia and biochemistry”, “CK2 and leukemia”, “fhit and leukemia”, “IKZF1 and leukemia”, “NF-κB and leukemia lymphoid” e “notch and leukemia”**. Foram encontrados 35.067 artigos e 96 artigos foram utilizados. Os critérios de inclusão aplicados foram: artigos em inglês; artigos originais e de revisão; artigos de acesso livre; artigos com um período máximo de 10 anos de publicação. Os critérios de exclusão foram: artigos que não tivessem acesso livre; artigos com mais de 10 anos de publicação.

4 REREFENCIAL TEÓRICO

4.1 ALTERAÇÕES NO RECEPTOR MEMBRANAR NOTCH LEVAM À LEUCEMOGÊNESE

4.1.1 Receptor NOTCH

A família de proteínas de ligadas à membrana celular NOTCH inclui quatro receptores (NOTCH1, NOTCH2, NOTCH3 e NOTCH4) (LIU; CHIANG; PEAR, 2011; BELLON *et al.*, 2018; HASEEB, ANWAR e CHOI, 2018) e cinco ligantes, ligante tipo delta 1 (DLL1), ligante tipo delta 3 (DLL3), ligante tipo delta 4 (DLL4), Jagged-1 (JAG1) e Jagged-2 (JAG2) (OLIVEIRA *et al.*, 2017; BELLON *et al.*, 2018; WINANDY; STEINBUCK., 2018). A via de sinalização NOTCH1 está envolvida com o desenvolvimento do linfócito T saudável e patológico (ASNAFI *et al.*, 2009).

4.1.2 Estrutura do receptor NOTCH

Na estrutura do NOTCH, há um domínio extracelular, que contém o N-terminal, que consiste em domínios semelhantes ao fator de crescimento epidêmico (EGF), sendo responsável pela interação ligando-receptor, em uma região reguladora negativa (RRN) formada por repetições de Lin12 / Notch (LNR) e por um domínio de heterodimerização (HD) (PALOMERO; FERRANDO, 2009; LIU; CHIANG; PEAR, 2011; WINANDY; STEINBUCK, 2018), a região reguladora tem a função de impedir a ativação independente de ligante (LIU; CHIANG; PEAR, 2011). E um domínio intracelular, composto por domínios de módulo associado à RBP-J κ , domínios de repetição de anquinas, que interage com a proteína de ligação ao DNA RBPJ e no recrutamento de coativadores transcripcionais, e no domínio prolina-ácido glutâmico-serina-treonina (PEST) (PALOMERO; FERRANDO, 2009; LIU; CHIANG;PEAR, 2011; WINANDY; STEINBUCK, 2018). Enquanto a unidade N-terminal está na subunidade extracelular, a unidade C-terminal, que contém o domínio PEST, que regula a porção intracelular de NOTCH1 (ICN1), mediando a sua degradação por FBXW7 (LIU; CHIANG, PEAR, 2011; WINANDY; STEINBUCK, 2018), está na ponta da subunidade intracelular (PALOMERO; FERRANDO, 2009).

4.1.3 Função normal do NOTCH

A via de sinalização do NOTCH é regulada pela sinalização célula-célula (FALCO *et al.*, 2018), este receptor se liga a ligantes do tipo delta ou jaggeds, expressos na membrana das células vizinhas (SANCHEZ-MARTIN; FERRANDO, 2017; HORVAT; ANTICA, MATULIĆ, 2018), transduzindo sinais extracelulares para expressão gênica no núcleo (PALOMERO; FERRANDO, 2009), ou por outras vias, como NFκB, Wnt, TGF-β e STAT3 (ZHANG *et al.*, 2018). A sinalização de NOTCH está envolvida no destino das células durante o desenvolvimento embrionário (HASEEB; ANWAR, CHOI, 2018), na proliferação (ARRUGA; VAISITTI; DEAGLIO, 2018; CHEN *et al.*, 2019), crescimento, diferenciação, autorrenovação das células (MALEKI *et al.*, 2019), destino celular e na diferenciação neural (HASEEB; ANWAR; CHOI, 2018) e no desenvolvimento de linfócitos (TOTTON *et al.*, 2019). No sistema hematopoiético, Notch1 está envolvido no destino dos progenitores hematopoiéticos multipotentes para a linhagem linfócitos (GIRARDI *et al.*, 2017) e no desenvolvimento normal dos linfócitos (KONG *et al.*, 2019). Com ausência de NOTCH, na medula óssea, os progenitores linfoides precoces não são estimulados e se transformam em células B (SANCHEZ-MARTIN; FERRANDO, 2017). No timo, NOTCH controla a expressão do pré-TCRα e do IL7Rα suprimindo o desenvolvimento de células B e estimula o desenvolvimento dos progenitores hematopoiéticos em células T (OLIVEIRA *et al.*, 2017; WINANDY; STEINBUCK, 2018; ZHANG *et al.*, 2018).

4.1.4 Via de sinalização do receptor NOTCH

Quando o NOTCH1 é sintetizado, ele é glicosilado para regular sua força de sinalização, influenciando a ligação receptor-ligante (LIU; CHIANG; PEAR, 2011). NOTCH1 sofre clivagem proteolítica que divide o receptor em uma subunidade extracelular N-terminal e uma subunidade intracelular C-terminal e com isso, o receptor membranar fica inativo até realizar interações receptor-ligante (LIU; CHIANG, PEAR, 2011; WINANDY; STEINBUCK, 2018; KONG *et al.*, 2019).

A sinalização deste receptor é iniciada pela interação dele com ligantes do tipo delta ou jaggeds (SANCHEZ-MARTIN; FERRANDO, 2017; BELLON *et al.*, 2018). A RRN impede que NOTCH seja ativado na ausência de ligante, mas quando há interação ligando-receptor, ela sofre alterações conformacionais permitindo que ADAM atue (WINANDY;

STEINBUCK, 2018). Há uma clivagem dos domínios extracelulares, sítio S2, do receptor pela metaloprotease ADAM10 resultando num NOTCH truncado e fixo à membrana (RAETZ; TEACHEY, 2016; ZHANG *et al.*, 2018) que é clivado na região intracelular, S3, pelo complexo γ -secretase (DI IANNI *et al.*, 2018; HORVAT; ANTICA, MATULIĆ, 2018), resultando a liberação da ICN1 da membrana (PALOMERO; FERRANDO, 2009) ao citosol (OLIVEIRA *et al.*, 2017) que viaja ao núcleo (DE FALCO *et al.*, 2018; KONG *et al.*, 2019) e lá, forma um complexo com o gene da proteína co-ativadora, a MAML, e com a proteína de ligação ao DNA, a CSL/RBPJ (DI IANNI *et al.*, 2018; WU *et al.*, 2018), formando um complexo transcricional NOTCH que recruta p300 e assim, este complexo ativa a expressão gênica de genes alvos (LIU; CHIANG; PEAR, 2011; SANCHEZ-MARTIN; FERRANDO, 2017; KONG *et al.*, 2019), incluindo HES1 e Myc (HASEEB; A NWAR, CHOI, 2018).

4.1.5 Função alterada do NOTCH

Ativação constante ou aumento das concentrações da ICN1 são mutações comuns encontradas no NOTCH (WINANDY; STEINBUCK, 2018). Mutações nos domínios repetições de LNR e no domínio HD interrompem a RRN (SANCHEZ-MARTIN; FERRANDO, 2017), que impede a clivagem de S2 (LIU; CHIANG, PEAR, 2011) por ADAM10 na ausência de ligante (SANCHEZ-MARTIN; FERRANDO, 2017) levando à uma sinalização de NOTCH não regulada (WINANDY; STEINBUCK, 2018). Devido às essas mutações, há clivagem independente de ligando, resultando em expressão aumentada de ICN1 (LIU; CHIANG, PEAR, 2011; BELLON *et al.*, 2018; TOTTON *et al.*, 2019). A ativação constante também pode ocorrer porque há mutações nos exóns 26 e 27, que desestabilizam a RRN, do domínio HD, causando perda de autoinibição, consequentemente, ativando o NOTCH independente do ligante ou hipersensibilizando aos seus ligantes (WINANDY; STEINBUCK, 2018).

O aumento das concentrações de ICN1 acontece porque a translocação *t* (7: 9) funde o ICN1 ao TCR β promotor / intensificador aumentando a sua expressão (LIU; CHIANG, PEAR, 2011). FBXW7 tem a função prejudicada devido à mutações que estão no PEST, com isso, a degradação proteassomal não ocorre, aumentando os níveis de ICN1 (KONG *et al.*, 2019).

O NOTCH mutado resulta no crescimento de células leucêmicas através da regulação

positiva transcricional das vias anabólicas, incluindo a biossíntese de ribossomos, tradução de proteínas e metabolismo de nucleotídeos e aminoácidos (BONGIOVANNI; SACCOMANI. PIOVAN, 2017), proliferação acelerada, sobrevivência celular aumentada, metabolismo alterado (EL ZAWILY *et al.*, 2017) e diferenciação prejudicada (GIRARDI *et al.*, 2017).

Os alvos de NOTCH são os membros da família *HES*, que reprimem determinantes do destino celular e dos reguladores do ciclo celular, e *DELTEX1*, que atua regulando a sinalização em muitos tecidos. O NOTCH também tem como alvo a expressão de proteínas, como D3 e quinases 4 e 6 dependentes de ciclina, que responsáveis pela progressão do ciclo celular, proteína 2 associada à quinase S, que degrada p27^{Kip1} e p21^{Cip1}, inibidores do ciclo celular, acelerando a entrada do ciclo celular na fase S, assim, NOTCH consegue manter o ciclo celular de forma constante de células leucêmicas (OLIVEIRA *et al.*, 2017).

4.2 A SUPEREXPRESSÃO DE BCL2 LEVAM À LEUCEMOGÊNESE

4.2.1 Gene BCL2

O gene BCL-2 está localizado no cromossomo 18 e codifica a proteína linfoma de células B-2 (BCL-2) (CANG *et al.*, 2015) que tem função de inibir a apoptose celular (SOCHALSKA *et al.*, 2015; ADAMS e CORY, 2018). Nas subfamílias da família do BCL2 estão as proteínas pró-sobrevivência, BCL-XL, BCLW e MCL1, e as proteínas que induzem a apoptose celular, BAX e BAK (ROBERTS *et al.*, 2017; ADAMS; CORY, 2018).

4.2.2 Função normal do BCL2

A família de proteínas BCL2 regulam a via intrínseca / mitocondrial da apoptose (ITCHAKI; BROWN, 2016). Nas células linfóides saudáveis, BCL2 reprime diferentes membros pró-apoptóticos de sua família, BAX e BAK (CANG *et al.*, 2015; ITCHAKI e BROWN, 2016; ROBERTS; HUANG, 2017). A principal função da proteína intracelular BCL2 é impedir que as células sofram apoptose pela via intrínseca (CANG *et al.*, 2015; ROBERTS *et al.*, 2017). Para impedir a apoptose celular, BCL2 inibe o influxo de nucleotídeos de adenina através da membrana mitocondrial externa fazendo com haja uma diminuição da permeabilidade da membrana mitocondrial externa (CANG *et al.*, 2015; GHASEMI *et al.*, 2018) e reduz a hidrólise de ATP e inibindo a liberação do citocromo-C (CANG *et al.*, 2015).

fazendo com que haja uma diminuição de interações com outras proteínas (GHASEMI *et al.*, 2018).

4.2.3 A via íntiseca leva à apoptose celular

Sob sinais de privação de citocinas ou nutrientes, ativação de oncogene, (ADAMS; CORY, 2018), radiação, quimioterapia (ITCHAKI; BROWN, 2016), dano celular ou estresse oxidativo (ORTÍZ-MALDONADO; MOZAS, DELGADO, 2016), as proteínas BIM e BID são ativadas e ativam BAX e BAK (ITCHAKI; BROWN, 2016; ORTÍZ-MALDONADO, MOZAS; DELGADO, 2016), enquanto, outras proteínas, como BAD, NOXA ou PUMA, inativam a família de proteínas BCL2 (ORTÍZ-MALDONADO; MOZAS; DELGADO, 2016; ROBERTS *et al.*, 2017). BAX e BAK, ativadas, se inserem nas membranas mitocondriais, criam poros (ORTÍZ-MALDONADO; MOZAS; DELGADO, 2016) e causam permeabilização da membrana externa mitocondrial (ITCHAKI e BROWN, 2016) que libera o citocromo-C de dentro da mitocôndria para o citoplasma (ORTÍZ-MALDONADO; MOZAS, DELGADO, 2016) e forma o apoptomoma que ativa a caspase-9, esta ativa as caspases efetoras 3, 6 e 7 que clivam proteínas celulares vitais levando à apoptose (ADAMS; CORY, 2018).

4.2.4 A perda de microRNAs levam à leucemogênese

As células da LLC são resistentes à apoptose (GHASEMI *et al.*, 2018), um dos principais motivos é devido à superexpressão da proteína anti-apoptótica BCL2, que leva à progressão das células cancerígenas e à sua sobrevivência (CHEN; BALAKRISHNAN; GANDHI, 2010; ROBERTS; HUANG, 2017; GHASEMI *et al.*, 2018).

Na LLC, as deleções cromossômicas de 13q14 resultam na perda de microRNAs (CHEN; BALAKRISHNAN; GANDHI, 2010), miR-15 e miR-16, que têm função de inibir a expressão do mRNA do Bcl-2 (PEKARSKY; CROCE, 2015; ADAMS; CORY, 2018) se ligando na extremidade 3' do cDNA de BCL-2, estas deleções cromossômicas desses microRNAs resultam em altos níveis e superexpressão de BCL-2, assim, as células leucêmicas não poderão ser induzidas à apoptose (PEKARSKY; CROCE, 2015).

4.3. FUSÕES DOS GENES BCR e ABL1 LEVAM À LEUCEMOGÊNESE

4.3.1 Função do receptor de células B e da proteína ABL1

O receptor de células B (BCR) é composto pela imunoglobulina da membrana superficial funcionando como a parte de ligação ao antígeno. Após estimulação efetiva dos antígenos, uma série de fosforilação acontece que leva à ativação do BCR fazendo com que as células B se proliferem e produzam anticorpos (MALY; BLACHLY, 2016; LI *et al.*, 2018).

ABL1 é um gene que pertence ao membro da família c-ABL quinase (MALOUF; OTTERSBACH, 2018). Este gene codifica uma tirosina quinase (BONGIOVANNI; SACCOMANI; PIOVAN, 2017) que participa da hematopoiese e do desenvolvimento do linfócito B (MALOUF; OTTERSBACH, 2018) e está envolvido na proliferação, sobrevivência e migração dessas células (OLIVEIRA *et al.*, 2017).

4.3.2 Translocação cromossômica leva à fusão dos genes BCR e ABL1

Devido a uma translocação cromossômica, os genes BCR, presente no cromossomo 22, e ABL1, presente no cromossomo 9, sofrem uma fusão tornando-se BCR-ABL1 que expressa uma tirosina quinase ativa (MOHSENI; ULUDAG; BRANDWEIN, 2018), a proteína de fusão p190 (MOROTTI *et al.*, 2015; CARRÀ *et al.*, 2016; MALOUF; OTTERSBACH, 2018), localizada na maioria das vezes no citoplasma, envolvida em múltiplas cascatas pró-proliferativas e antiapoptóticas (VAKANA; PLATANIAS, 2011). A p190 possui atividade quinase que pode ativar várias vias incluindo fosfatidil inositol 3 quinase (PI3K) / AKT / alvo de rapamicina em mamíferos (mTOR) (VAKANA; PLATANIAS, 2011; MALOUF; OTTERSBACH, 2018), NF-κB (MALOUF; OTTERSBACH, 2018; MOHSENI; ULUDAG; BRANDWEIN, 2018), JAK / STAT (MALOUF; OTTERSBACH, 2018), proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK) (VAKANA; PLATANIAS, 2011; MOHSENI; ULUDAG; BRANDWEIN, 2018), e IKZF1, principal gene mutado e deletado causado pela fusão BCR-ABL1 (MULLIGHAN, 2011; MOHSENI; ULUDAG; BRANDWEIN, 2018), c-Myc (MOHSENI; ULUDAG; BRANDWEIN, 2018). Esta translocação e fusão desses genes são característica positiva para cromossomo Filadélfia (Ph⁺) presente tanto na LLC quanto na LLA (MOROTTI *et al.*, 2015; CARRÀ *et al.*, 2016; TASIAN, LOH; HUNGER, 2017).

4.3.3 A leucemia linfóide aguda de células B semelhante ao cromossomo Philadelphia

Um subtipo da B-ALL, a leucemia linfóide aguda de células B semelhante ao cromossomo Philadelphia (Ph), tem um perfil de expressão gênica semelhante ao da LLA positiva para Ph, mas não possui expressão da proteína de fusão BCR-ABL1 porque não há fusão dos genes BCR, presente no cromossomo 22, e ABL1, presente no cromossomo 9 (PUI *et al.*, 2017; MOHSENI; ULUDAG; BRANDWEIN, 2018; TRAN *et al.*, 2018). Na ALL Ph-like há deleções e / ou mutações nos genes: *IKZF1* (PUI *et al.*, 2017); caixa emparelhada 5 (*PAX5*); *EBF1*; fator de transcrição 3 (*TCF3*); e *VPREB1*. Há translocações de *CRLF2* como a fusão *P2Ry8-CRLF2* ou rearranjos *IGH-CRLF2* (MOHSENI; ULUDAG; BRANDWEIN, 2018).

4.3.4 Inteções de BCR-ABL1

BCR-ABL1 interage com PI3K, e a ativação resultante da via PI3K / AKT resulta em uma regulação positiva de BCL-2 e C-MYC e uma proliferação de células leucêmicas dependentes de BCR-ABL1 (MALOUF; OTTERSBAACH, 2018).

O BCR-ABL também tem a capacidade de regular a atividade da quinase CK2 por um mecanismo ainda desconhecido. O BCR-ABL ativa a CK2 que modula a proliferação / sobrevivência das células cancerosas na leucemia Ph⁺ (MOROTTI *et al.*, 2015).

4.4. ALTERAÇÕES NO GENE IKZF1

4.4.1 Gene IKZF1

O gene Família IKAROS Zinco Dedo 1 (IKZF1) está localizado dentro da banda cromossômica 7p12 (LOPES *et al.*, 2019), ele possui 8 exóons, o primeiro exón não é codificável, enquanto os outros 7 são (KOBITZSCH *et al.*, 2017). Este gene codifica o membro fundador da família IKAROS dos fatores de transcrição do dedo de zinco (ZHANG *et al.*, 2017; CHURCHMAN *et al.*, 2018), capaz de se ligar ao DNA diretamente no núcleo através do seu domínio N-terminal zinco-dedo (MARKE; VAN LEEUWEN; SCHEIJEN, 2018).

4.4.2 IKAROS

O IKAROS é um membro de uma família de proteínas nucleares de dedo de zinco (KOBITZSCH *et al.*, 2017), ele possui seis dedos de zinco (KOBITZSCH *et al.*, 2017; CHURCHMAN *et al.*, 2018) que formam dois domínios principais (BOUTBOUL *et al.*, 2018), um domínio de ligação ao DNA, codificado pelos exóns 4-6 (KOBITZSCH *et al.*, 2017; LOPES *et al.*, 2019), possuindo quatro dedos de zinco que medeia a ligação ao DNA (KOBITZSCH *et al.*, 2017; BOUTBOUL *et al.*, 2018; CHURCHMAN *et al.*, 2018) e um domínio dimerização do dedo de zinco (KOBITZSCH *et al.*, 2017; BOUTBOUL *et al.*, 2018; LOPES *et al.*, 2019), codificado pelo exón 8 (KOBITZSCH *et al.*, 2017; LOPES *et al.*, 2019), possuindo dois dedos de zinco do terminal carboxilo que medeia a homodimerização do DNA (BOUTBOUL *et al.*, 2018; CHURCHMAN *et al.*, 2018) e heterodimerização de outros membros da família IKAROS (BOUTBOUL *et al.*, 2018).

4.4.3 Função de IKZF1

O *IKZF1* é um supressor de tumor (GE *et al.*, 2015) que se liga às histonas desacetilases HDAC1 e HDAC2 e associa-se a complexo de remodelação da cromatina NuRD por meio da interação com a proteína Mi-2 (WANG *et al.*, 2016), assim, ele atua ativando, inibindo (WANG *et al.*, 2016; CHURCHMAN *et al.*, 2018) ou alterando (GOWDA *et al.*, 2017) a expressão de genes alvo a partir do remodelamento da cromatina (WANG *et al.*, 2016; GOWDA *et al.*, 2017; CHURCHMAN *et al.*, 2018).

IKZF1 está envolvido na hematopoiese normal e no o desenvolvimento normal do sistema linfóide (GOWDA *et al.*, 2017; RAHMANI *et al.*, 2018; MATA-ROCHA *et al.*, 2019). Durante a hematopoiese, ele codifica a proteína IKAROS que está envolvida na regulação positiva da diferenciação (ZHANG *et al.*, 2017; BOUTBOUL *et al.*, 2018) e desenvolvimento das linhagens linfóides (ZHANG *et al.*, 2017) e na regulação negativa da proliferação celular (BOUTBOUL *et al.*, 2018). Em ratos com B-ALL Ph+, IKAROS suprime tumores, e sua inativação contribui para continuação da leucemia (MALOUF e OTTERSBAACH, 2018).

4.4.4 Mutações no gene IKZF1 e seu efeito leucemogênico

Devido à translocação do cromossomo Philadelphia, mutações acontecem no gene IKZF1 (SCHJERVEN *et al.*, 2017). Esse gene alterado codifica o fator de transcrição do dedo de zinco IKAROS que tem uma deleção nos exóons que codificam os dedos de zinco que se ligam ao DNA, resultando uma isoforma chamada IK6 (SCHJERVEN *et al.*, 2017; MARKE, VAN LEEUWEN; SCHEIJEN, 2018). Na LLA, IKAROS não atua como um supressor de tumor (SCHJERVEN *et al.*, 2017) e regula a expressão de seus genes alvos por meio da remodelação da cromatina (GE *et al.*, 2018).

O efeito oncogênico de IKZF1 é visto em camundongos. O desenvolvimento linfóide é prejudicado quando há mutações homozigotas nulas ou dominante de IKZF1, por outro lado, mutações heterozigotas com um gene dominantes de IKZF1 fazem com que as células T realizem expansões clonais, surgindo doenças linfoproliferativas (MULLIGHAN *et al.*, 2008). Em camundongos, IKAROS mutantes impedem a diferenciação celular contribuindo na leucemogênese da LLA-T (ZHANG *et al.*, 2017).

4.5. CK2 FOSFORILA PTEN E IKAROS

4.5.1 Estrutura da CK2

A caseína quinase 2 (CK2) é composta por duas subunidades catalíticas, que são composta por CK2 α e / ou CK2 α' (CHON *et al.*, 2015; MOROTTI *et al.*, 2015; GOWDA *et al.*, 2017), e duas subunidades β reguladoras (APARECIDO-SIEGMUND *et al.*, 2014; RUSSO *et al.*, 2017; BUONTEMPO *et al.*, 2018).

4.5.2 Função normal da CK2

A CK2 fosforila resíduos de serina ou treonina das proteínas (MOROTTI *et al.*, 2015), assim, ela atua em muito processos celulares, como modular vias de sinalização que promove a sobrevivência celular a partir da transcrição e expressão gênica, controlar o ciclo celular (NOY *et al.*, 2012) e mediar o reparo do DNA (NOY *et al.*, 2012; MOROTTI *et al.*, 2015) e promover a função normal das células hematopoiéticas (CHON *et al.*, 2015), ela também atua na proliferação, apoptose (MOROTTI *et al.*, 2015), divisão (APARECIDO-SIEGMUND *et*

al., 2014), crescimento celular e inibição da apoptose (BUONTEMPO *et al.*, 2018).

4.5.3 Função alterada da CK2

Quando IKAROS é fosforilado pela CK2 (SONG *et al.*, 2015; WANG *et al.*, 2016; GOWDA *et al.*, 2017), tanto a proliferação quanto a diferenciação celular das células T são prejudicadas (GOWDA *et al.*, 2017) porque a fosforilação leva a uma diminuição de sua ligação ao DNA (WANG *et al.*, 2016; GOWDA *et al.*, 2017) prejudicando a sua capacidade de regular a transcrição (WANG *et al.*, 2016) e suprimir tumores (SONG *et al.*, 2015). Com a diferenciação das células T prejudicada, as células defeituosas aparecem e promovem a leucemogênese (GOWDA *et al.*, 2017).

A CK2, ativada por BCR-ABL1, fosforila a proteína fosfatase supressora de tumor e homólogo de tensina (PTEN), que tem a função de promover proliferação e sobrevivência celular (BUONTEMPO *et al.*, 2018) e regular negativamente a via PI3K-AKT (MOROTTI *et al.*, 2015), responsável pela proliferação e inibição da apoptose (RICHTER *et al.*, 2019). A fosforilação do PTEN o inativa (BUONTEMPO *et al.*, 2018), impedindo que ele converta 3,4,5-trifosfato de fosfatidilinositol (PIP3) em 4,5-bifosfato de fosfatidilinositol (PIP2) (GOMES *et al.*, 2014; RUSSO *et al.*, 2017; BUONTEMPO *et al.*, 2018), e há a ativação da via PI3K-AKT levando à leucemia (GOMES *et al.*, 2014; SONG *et al.*, 2015; PADGAONKAR *et al.*, 2018).

4.6 SEQUELAS DO TRATAMENTO

Comparado a década de hoje com outras décadas atrás, a taxa de sobrevivência de indivíduos leucêmicos durante e após o tratamento aumentou (TONOREZOS *et al.*, 2013; LANFRANCONI *et al.*, 2014; ARPE *et al.*, 2015), e com os avanços do tratamento, foi possível levar os pacientes à cura (HANSEN *et al.*, 2014). Apesar da cura, os sobreviventes têm efeitos tardios devido à radioterapia e quimioterapia (HANSEN *et al.*, 2014; ARPE *et al.*, 2015; GAO *et al.*, 2018) o que levará a uma menor expectativa de vida (BARR *et al.*, 2015).

Entre os efeitos adversos ao tratamento estão o desenvolvimento de componentes da síndrome metabólica como a obesidade (TONOREZOS *et al.*, 2013; ESBENSHADE *et al.*, 2014; LANFRANCONI *et al.*, 2014; BARR *et al.*, 2015; EL-RASHEDY *et al.*, 2017),

hipertensão, dislipidemia (TONOREZOS *et al.*, 2013; ESBENSHADE *et al.*, 2014), hiperglicemia (ARPE *et al.*, 2015) e resistência à insulina (TONOREZOS *et al.*, 2013; ESBENSHADE *et al.*, 2014; GAO *et al.*, 2018), intolerância à glicose (GAO *et al.*, 2018) que podem levar a doenças cardiovasculares (TONOREZOS *et al.*, 2013; LANFRANCONI *et al.*, 2014), comprometimento esquelético, diminuição do gasto de energia (PERONDI *et al.*, 2012), deficiência de funções neuropsicológicas (PERONDI *et al.*, 2012; GAO *et al.*, 2018), distúrbios brutos e finos-motores (PERONDI *et al.*, 2012), problemas neuromusculares (LANFRANCONI *et al.*, 2014; NESS *et al.*, 2015), densidade mineral óssea baixa (BARR *et al.*, 2015; NESS *et al.*, 2015), problemas cardiopulmonares, perda de massa muscular magra, neuropatia motora (NESS *et al.*, 2015), fraqueza muscular e comprometimento da aptidão (PERONDI *et al.*, 2012; TONOREZOS *et al.*, 2013; NESS *et al.*, 2015), redução do movimento do tornozelo (PERONDI *et al.*, 2012), fadiga, miopatia (LANFRANCONI *et al.*, 2014), dor, osteoporose (PERONDI *et al.*, 2012; LANFRANCONI *et al.*, 2014), cardiomiopatia (LANFRANCONI *et al.*, 2014), retenção de líquidos, aumento de gordura abdominal (ARPE *et al.*, 2015), doença pulmonar crônica (LANFRANCONI *et al.*, 2014), sarcopenia (PERONDI *et al.*, 2012) e deficiência de função sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo (CHRISTIANSEN *et al.*, 2015).

4.7 EFEITOS DO EXERCÍCIO FÍSICO SOBRE ALGUMAS DAS SEQUELAS DO TRATAMENTO

Perondi e colaboradores investigaram a eficácia de um programa de treinamento de exercício de resistência de alta intensidade combinados com treinamento aeróbico moderado em um grupo de 11 indivíduos formado por crianças e adolescentes com ALL por 12 semanas durante a manutenção dos seus tratamentos. Houve um aumento no ganho de força dinâmica sub-máxima. Os pais dos pacientes relataram que a qualidade de vida melhorou (PERONDI *et al.*, 2012).

Järvelä e colaboradores avaliaram os efeitos de um programa de exercícios executados em casa em 16 sobreviventes a longo prazo ALL por 16 semanas. O programa de exercícios, que consistia em oito exercícios para fortalecer os músculos glúteo e inferior, os ombros e os músculos do membro superior, os músculos abdominais e os músculos das costas e exercícios aeróbicos por 3 vezes na semana. A insulina plasmática em jejum e HOMA-IR (avaliação do modelo de homeostasia, resistência à insulina) diminuíram durante o programa de

exercícios. A pressão arterial diastólica supina diminuiu. Houve diminuição da circunferência da cintura, a relação cintura-quadril e a porcentagem de gordura. O programa de exercícios melhorou o pico de VO₂ médio e a carga de trabalho máxima. Além disso, os resultados do teste *Sit-Up*, do teste extensor traseiro e do Teste de agachamento completo melhoraram (JÄRVELÄ *et al.*, 2012).

Esbenshade e colaboradores avaliaram a eficácia inicial de uma intervenção aeróbica e de fortalecimento do exercício em 12 crianças com ALL submetidos à terapia de manutenção por 6 meses. As mudanças na flexibilidade, força, desempenho motor específico da idade e aptidão cardiopulmonar foram positivas, com a maior porcentagem de mudanças na flexibilidade. A força média do punho e a distância média percorrida em 6 minutos melhoraram. Houve aumento na força do joelho, na força de aderência, no desempenho no teste de sentar e alcançar e da amplitude de movimento do tornozelo. IMC diminuiu em média de 4,2 pontos percentuais e houve manutenção ou redução em peso em alguns pacientes até ao final da intervenção (ESBENSHADE *et al.*, 2014).

Tanir e Kuguoglu avaliaram os efeitos de um programa de exercícios em ambos os parâmetros físicos e a qualidade de vida em 19 crianças com LLA e comparar os resultados com 21 crianças do grupo controle. O treino incluiu o campo de movimento ativo, fortalecimento muscular das pernas e os exercícios aeróbicos. Houve aumento significativo nos grupos de teste e controle na medida final em comparação com os escores iniciais nas subescalas de dor, náuseas e ansiedade. Sobre os parâmetros físicos, no grupo de teste, comparando a medição inicial e final, houve aumento significativo da distância no teste de caminhada de 9 minutos. No grupo teste, comparando a medida final com os escores iniciais, houve reduções significativas na subida e descida das escadas e nos tempos de subida e saída. No grupo teste, comparando a medida inicial com a final, houve um aumento significativo nas medidas do dinamômetro. No grupo teste, houve aumento significativo no teste de hemoglobina e hematócrito, comparando os resultados iniciais e finais (TANIR; KUGUOGLU, 2013).

Pahl e colaboradores compararam a viabilidade do exercício de vibração do corpo inteiro em 20 pacientes leucêmicos submetidos à quimioterapia com um grupo de controle ativo realizando exercícios de ciclismo aeróbico. Os exercícios do grupo intervenção incluíam três séries de agachamentos estáticos e dinâmicos, elevação do calcanhar e combinação de ambos na plataforma de vibração, enquanto os exercícios do grupo controle incluíram

exercícios aeróbicos em bicicleta ergométrica. Ambos os treinos incluíam três sessões de 20 minutos por semana. Enquanto a altura do salto do grupo controle não alterou, houve melhora significativa do grupo de intervenção. Enquanto o tempo para realizar o teste *TUG* (o *TUG* é um teste clínico comum para avaliar a mobilidade dos pacientes) do grupo controle não teve alteração, houve melhora significativa do grupo de intervenção (PAHL *et al.*, 2018).

Bianco e colaboradores avaliaram os níveis de aptidão física em 18 crianças com leucemia e linfoma agudos na infância por meio de uma bateria de testes de aptidão que inclui o salto em distância em pé, o teste de preensão manual, o teste de vaivém de 4x10 m e o teste de abdominais e comparar com o grupo controle formado por 40 crianças saudáveis. Os resultados de desempenho do grupo experimental mostraram diferença estatisticamente significativa menores quando comparados ao grupo controle, tanto nos resultados do salto em altura em pé, quanto no teste de preensão manual e no teste de aperto da mão. Mas nos resultados de corrida de 4x10m, o desempenho do grupo controle foi menor e houve diferença significativa (BIANCO *et al.*, 2014).

Bryant e colaboradores avaliaram os efeitos treinamento aeróbico, de 5 a 15 minutos, e de resistência, de 10 a 20 minutos, 4 vezes por semana durante 4 semanas sobre fadiga, qualidade de vida e função física. 17 pacientes foram selecionados, onde 8 foram para o grupo de intervenção e 9 para o grupo controle, a maioria dos pacientes tinham leucemia mieloide aguda, porém, alguns apresentavam LLA. A fadiga e os distúrbios do sono do grupo intervenção diminuíram. A saúde física do grupo intervenção permaneceu estável. A saúde mental do grupo intervenção aumentou. A cognição diminuiu nos dois grupos. Comparando os grupos sobre a ansiedade, houve uma diminuição mediana no grupo intervenção, porém, os escores dos dois grupos foram semelhantes à linha de base. A força permaneceu estável no grupo intervenção e diminuiu no grupo controle. O tempo no TUG do grupo intervenção diminuiu (BRYANT *et al.*, 2018).

5 CONCLUSÃO

Diversas alterações celulares, incluindo mutações em receptores, translocações cromossômicas que levam às fusões de genes e deleções cromossômicas contribuem para a leucemogênese. A leucemia é uma doença agressiva e tem como tratamento a quimioterapia e radioterapia, porém os efeitos tardios do tratamento levam o indivíduo a ter vários tipos de problemas e doenças. O exercício físico tem efeitos benéficos sobre muitas das sequelas causadas pelo tratamento. Ainda é preciso realizar mais pesquisas sobre como exercício pode melhorar o quadro patológico dos indivíduos leucêmicos, a literatura sobre o assunto é muito escassa o que dificulta dar um veredito sobre os efeitos do exercício na melhora da qualidade de vida dos pacientes.

REFERÊNCIAS

- ADAMS, Jerry M.; CORY, Suzanne. The BCL-2 arbiters of apoptosis and their growing role as cancer targets. **Cell death and differentiation**, London, v. 25, n. 1, p. 27, 2018.
- APARICIO-SIEGMUND, Samadhi *et al.* Inhibition of protein kinase II (CK2) prevents induced signal transducer and activator of transcription (STAT) 1/3 and constitutive STAT3 activation. **Oncotarget**, Albany, v. 5, n. 8, p. 2131, 2014.
- ARPE, Marie-Louise Hyre *et al.* The association between glucocorticoid therapy and BMI z-score changes in children with acute lymphoblastic leukemia. **Supportive Care in Cancer**, Berlin, v. 23, n. 12, p. 3573-3580, 2015.
- ARRUGA, Francesca; VAISITTI, Tiziana; DEAGLIO, Silvia. The NOTCH pathway and its mutations in mature B cell malignancies. **Frontiers in oncology**, Lausanne, v. 8, 2018.
- ASNAFI, Vahid *et al.* NOTCH1/FBXW7 mutation identifies a large subgroup with favorable outcome in adult T-cell acute lymphoblastic leukemia (T-ALL): a Group for Research on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (GRAALL) study. **Blood**, New York, v. 113, n. 17, p. 3918-3924, 2009
- BARR, Ronald *et al.* Body composition and bone health in long-term survivors of acute lymphoblastic leukaemia in childhood and adolescence: the protocol for a cross-sectional cohort study. **BMJ open**, London, v. 5, n. 1, p. e006191, 2015.
- BELLON, Marcia *et al.* JAG1 overexpression contributes to Notch1 signaling and the migration of HTLV-1-transformed ATL cells. **Journal of hematology & oncology**, London, v. 11, n. 1, p. 119, 2018.
- BELYEA, Brian Chipman *et al.* Leukemia development initiated by deletion of RBP-J: mouse strain, deletion efficiency and cell of origin. **Disease models & mechanisms**, Cambridge, v. 11, n. 12, p. dmm036731, 2018.
- BIANCO, Antonino *et al.* Evaluation of fitness levels of children with a diagnosis of acute leukemia and lymphoma after completion of chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation. **Cancer medicine**, Malden, v. 3, n. 2, p. 385-389, 2014.
- BONGIOVANNI, Deborah; SACCOMANI, Valentina; PIOVAN, Erich. Aberrant signaling pathways in T-cell acute lymphoblastic leukemia. **International journal of molecular sciences**, Basel, v. 18, n. 9, p. 1904, 2017.
- BOUTBOUL, David *et al.* Dominant-negative IKZF1 mutations cause a T, B, and myeloid cell combined immunodeficiency. **The Journal of clinical investigation**, New Haven, v. 128, n. 7, 2018.
- BRYANT, Ashley Leak *et al.* The effects of exercise on patient-reported outcomes and performance-based physical function in adults with acute leukemia undergoing induction therapy: exercise and quality of life in acute leukemia (EQUAL). **Integrative cancer therapies**, Thousand Oaks, v. 17, n. 2, p. 263-270, 2018.
- BUONTEMPO, Francesca *et al.* Therapeutic targeting of CK2 in acute and chronic leukemias. **Leukemia**, Baltimore, v. 32, n. 1, p. 1, 2018.

CANG, Shundong *et al.* ABT-199 (venetoclax) and BCL-2 inhibitors in clinical development. **Journal of hematology & oncology**, London, v. 8, n. 1, p. 129, 2015.

CARRÀ, Giovanna *et al.* The BCR-ABL/NF- κ B signal transduction network: a long lasting relationship in Philadelphia positive Leukemias. **Oncotarget**, Albany, v. 7, n. 40, p. 66287, 2016.

CHEN, Lisa S.; BALAKRISHNAN, Kumudha; GANDHI, Varsha. Inflammation and survival pathways: chronic lymphocytic leukemia as a model system. **Biochemical pharmacology**, Oxford, v. 80, n. 12, p. 1936-1945, 2010.

CHEN, XiuLi *et al.* SENP2 exerts an antitumor effect on chronic lymphocytic leukemia cells through the inhibition of the Notch and NF κ B signaling pathways. **International journal of oncology**, Athens, v. 54, n. 2, p. 455-466, 2019.

CHON, Hae J. *et al.* The casein kinase 2 inhibitor, CX-4945, as an anti-cancer drug in treatment of human hematological malignancies. **Frontiers in pharmacology**, Lausanne, v. 6, p. 70, 2015.

CHRISTIANSEN, Jon R. *et al.* Impaired exercise capacity and left ventricular function in long-term adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. **Pediatric blood & cancer**, Hoboken, New Jersey, v. 62, n. 8, p. 1437-1443, 2015.

CHURCHMAN, Michelle L. *et al.* Germline genetic IKZF1 variation and predisposition to childhood acute lymphoblastic leukemia. **Cancer cell**, Cambridge, v. 33, n. 5, p. 937-948. e8, 2018.

CHURCHMAN, Michelle L.; MULLIGHAN, Charles G. IKAROS: exploiting and targeting the hematopoietic stem cell niche in B-progenitor acute lymphoblastic leukemia. **Experimental hematology**, Copenhagen, v. 46, p. 1-8, 2017.

DEL PILAR NAVARRETE-MENESES, María; PÉREZ-VERA, Patricia. Epigenetic alterations in acute lymphoblastic leukemia. **Boletín médico del Hospital Infantil de México**, Mexico City, v. 74, n. 4, p. 243-264, 2017.

DI IANNI, Mauro *et al.* NOTCH and Graft-Versus-Host Disease. **Frontiers in immunology**, Lausanne, v. 9, 2018.

EL ZAWILY, Amr *et al.* The EphB6 receptor is overexpressed in pediatric T cell acute lymphoblastic leukemia and increases its sensitivity to doxorubicin treatment. **Scientific reports**, London, v. 7, n. 1, p. 14767, 2017.

EL-RASHEDY, Farida H. *et al.* Assessment of obesity and hepatic late adverse effects in the egyptian survivors of pediatric acute lymphoblastic leukemia: a single center study. **Mediterranean journal of hematology and infectious diseases**, Roma, v. 9, n. 1, 2017.

ENCISO, Jennifer *et al.* Modeling the pro-inflammatory tumor microenvironment in acute lymphoblastic leukemia predicts a breakdown of hematopoietic-mesenchymal communication networks. **Frontiers in physiology**, Lausanne, v. 7, p. 349, 2016.

ESBENSHADE, Adam J. *et al.* Feasibility and initial effectiveness of home exercise during maintenance therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. **Pediatric**

physical therapy: the official publication of the Section on Pediatrics of the American Physical Therapy Association, Baltimore, v. 26, n. 3, p. 301, 2014.

FALCO, Filomena *et al.* IL-4-dependent Jagged1 expression/processing is associated with survival of chronic lymphocytic leukemia cells but not with Notch activation. **Cell death & disease**, London, v. 9, n. 12, p. 1160, 2018.

FERRANDINO, Francesca *et al.* Intrathymic Notch3 and CXCR4 combinatorial interplay facilitates T-cell leukemia propagation. **Oncogene**, Basingstoke, v. 8, p. 1, 2018.

GAO, Zhen *et al.* Protective effect of breastfeeding against childhood leukemia in Zhejiang Province, PR China: a retrospective case-control study. **Libyan Journal of Medicine**, Libya, v. 13, n. 1, p. 1508273, 2018.

GE, Zheng *et al.* Clinical significance of high c-MYC and low MYCBP2 expression and their association with Ikaros dysfunction in adult acute lymphoblastic leukemia. **Oncotarget**, London, v. 6, n. 39, p. 42300–42311, 2015.

GE, Zheng *et al.* Plant homeodomain finger protein 2 as a novel IKAROS target in acute lymphoblastic leukemia. **Epigenomics**, London, v. 10, n. 1, p. 59-69, 2018.

GHASEMI, Amin *et al.* Evaluation of BAX and BCL-2 Gene Expression and Apoptosis Induction in Acute Lymphoblastic Leukemia Cell Line CCRF-CEM after High-Dose Prednisolone Treatment. **Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP**, Bangkok, v. 19, n. 8, p. 2319, 2018.

GIBSON, Todd M.; EHRHARDT, Matthew J.; NESS, Kirsten K. Obesity and metabolic syndrome among adult survivors of childhood leukemia. **Current treatment options in oncology**, Philadelphia, v. 17, n. 4, p. 17, 2016.

GIRARDI, Tiziana *et al.* The genetics and molecular biology of T-ALL. **Blood**, New York, v. 129, n. 9, p. 1113-1123, 2017.

GOMES, A. Margarida *et al.* Adult B-cell acute lymphoblastic leukemia cells display decreased PTEN activity and constitutive hyperactivation of PI3K/Akt pathway despite high PTEN protein levels. **Haematologica**, Pavia, v. 99, n. 6, p. 1062-1068, 2014

GOWDA, Chandrika *et al.* Regulation of cellular proliferation in acute lymphoblastic leukemia by Casein Kinase II (CK2) and Ikaros. **Advances in biological regulation**, Oxford, v. 63, p. 71-80, 2017.

GOWDA, Chandrika *et al.* Regulation of cellular proliferation in acute lymphoblastic leukemia by Casein Kinase II (CK2) and Ikaros. **Advances in biological regulation**, Oxford, v. 63, p. 71-80, 2017.

HANSEN, Jennifer A. *et al.* Eating behavior and BMI in adolescent survivors of brain tumor and acute lymphoblastic leukemia. **Journal of pediatric oncology nursing**, Philadelphia, v. 31, n. 1, p. 41-50, 2014.

HASEEB, Muhammad; ANWAR, Muhammad Ayaz; CHOI, Sangdun. Molecular interactions between innate and adaptive immune cells in chronic lymphocytic leukemia

and their therapeutic implications. **Frontiers in immunology**, Lausanne, v. 9, p. 2720, 2018.

HORVAT, Luka; ANTICA, Mariastefania; MATULIĆ, Maja. Effect of Notch and PARP Pathways' Inhibition in Leukemic Cells. **Cells**, Basel, v. 7, n. 6, p. 58, 2018.

ITCHAKI, Gilad; BROWN, Jennifer R. The potential of venetoclax (ABT-199) in chronic lymphocytic leukemia. **Therapeutic advances in hematology**, London, v. 7, n. 5, p. 270-287, 2016.

JÄRVELÄ, Liisa S. *et al.* Effects of a home-based exercise program on metabolic risk factors and fitness in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. **Pediatric blood & cancer**, Hoboken, v. 59, n. 1, p. 155-160, 2012.

KOBITZSCH, Benjamin *et al.* Loss-of-function but not dominant-negative intragenic IKZF1 deletions are associated with an adverse prognosis in adult BCR-ABL-negative acute lymphoblastic leukemia. **haematologica**, Pavia, v. 102, n. 10, p. 1739-1747, 2017.

KODROŃ, Agata *et al.* Mitochondrial DNA in pediatric leukemia patients. **Acta Biochimica Polonica**, Warszawa, v. 64, n. 1, 2017.

KONG, Guangyao *et al.* Downregulating Notch counteracts Kras G12D-induced ERK activation and oxidative phosphorylation in myeloproliferative neoplasm. **Leukemia**, Baltimore, v. 33, n. 3, p. 671, 2019.

LANFRANCONI, Francesca *et al.* Near infrared spectroscopy (NIRS) as a new non-invasive tool to detect oxidative skeletal muscle impairment in children survived to acute lymphoblastic leukaemia. **PloS one**, San Francisco, v. 9, n. 6, p. e99282, 2014.

LEITNER, Michael *et al.* Characterization of the specific interaction between the DNA aptamer sgc8c and protein tyrosine kinase-7 receptors at the surface of T-cells by biosensing AFM. **Analytical and bioanalytical chemistry**, Heidelberg, v. 409, n. 11, p. 2767-2776, 2017.

LI, Jingwen *et al.* The Coordination Between B Cell Receptor Signaling and the Actin Cytoskeleton During B Cell Activation. **Frontiers in immunology**, Lausanne, v. 9, 2018.

LIAU, Wei-Siang *et al.* Aberrant activation of the GIMAP enhancer by oncogenic transcription factors in T-cell acute lymphoblastic leukemia. **Leukemia**, Baltimore, v. 31, n. 8, p. 1798, 2017.

LIU, Hudan; CHIANG, Mark Y.; PEAR, Warren S. Critical roles of NOTCH1 in acute T-cell lymphoblastic leukemia. **International journal of hematology**, Amsterdam, v. 94, n. 2, p. 118, 2011.

LOPES, Bruno A. *et al.* IKZF1 Deletions with COBL Breakpoints Are Not Driven by RAG-Mediated Recombination Events in Acute Lymphoblastic Leukemia. **Translational oncology**, Ann Arbor, v. 12, n. 5, p. 726-732, 2019.

MALEKI, Yosra *et al.* NOTCH1, SF3B1, MDM2 and MYD88 mutations in patients with chronic lymphocytic leukemia. **Oncology Letters**, Athens, v. 17, n. 4, p. 4016-4023, 2019.

MALOUF, Camille; OTTERSBAACH, Katrin. Molecular processes involved in B cell acute lymphoblastic leukaemia. **Cellular and molecular life sciences**, Basel, v. 75, n. 3, p. 417-446, 2018.

MALY, Joseph; BLACHLY, James S. Chronic lymphocytic leukemia: exploiting vulnerabilities with targeted agents. **Current hematologic malignancy reports**, Philadelphia, v. 11, n. 1, p. 52-60, 2016.

MARKE, René; VAN LEEUWEN, Frank N.; SCHEIJEN, Blanca. The many faces of IKZF1 in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. **haematologica**, Pavia, v. 103, n. 4, p. 565-574, 2018

MATA-ROCHA, Minerva *et al.* Identification and Characterization of Novel Fusion Genes with Potential Clinical Applications in Mexican Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. **International Journal of Molecular Sciences**, Basel, v. 20, n. 10, p. 2394, 2019.

MOHARRAM, Sausan A.; SHAH, Kinjal; KAZI, Julhash U. T-cell acute lymphoblastic leukemia cells display activation of different survival pathways. **Journal of Cancer**, Wyoming, v. 8, n. 19, p. 4124, 2017.

MOHSENI, Mahsa; ULUDAG, Hasan; BRANDWEIN, Joseph M. Advances in biology of acute lymphoblastic leukemia (ALL) and therapeutic implications. **American journal of blood research**, Madison, v. 8, n. 4, p. 29, 2018.

MOROTTI, Alessandro *et al.* Protein kinase CK2: a targetable BCR-ABL partner in Philadelphia positive Leukemias. **Advances in hematology**, New York, v. 2015, 2015.

MOROTTI, Alessandro *et al.* Protein kinase CK2: a targetable BCR-ABL partner in Philadelphia positive Leukemias. **Advances in hematology**, New York, v. 2015, 2015.

MULLIGHAN, Charles G. *et al.* BCR-ABL1 lymphoblastic leukaemia is characterized by the deletion of Ikaros. **Nature**, London, v. 453, n. 7191, p. 110, 2008.

NESS, Kirsten K. *et al.* Skeletal, neuromuscular and fitness impairments among children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. **Leukemia & lymphoma**, Philadelphia, v. 56, n. 4, p. 1004-1011, 2015.

NOY, Peter *et al.* Protein kinase CK2 inactivates PRH/Hhex using multiple mechanisms to de-repress VEGF-signalling genes and promote cell survival. **Nucleic acids research**, London, v. 40, n. 18, p. 9008-9020, 2012.

OJHA, Juhi *et al.* Genomic characterization of chronic lymphocytic leukemia (CLL) in radiation-exposed Chornobyl cleanup workers. **Environmental Health**, London, v. 17, n. 1, p. 43, 2018.

OLIVEIRA, Mariana L. *et al.* From the outside, from within: Biological and therapeutic relevance of signal transduction in T-cell acute lymphoblastic leukemia. **Cellular signalling**, Oxford, v. 38, p. 10-25, 2017.

ORTÍZ-MALDONADO, Valentín; MOZAS, Pablo; DELGADO, Julio. The biology behind B-cell lymphoma 2 as a target in chronic lymphocytic leukemia. **Therapeutic advances in hematology**, London, v. 7, n. 6, p. 321-329, 2016.

PADGAONKAR, Amol *et al.* Targeting protein kinase CK2 and CDK4/6 pathways with a multi-kinase inhibitor ON108110 suppresses pro-survival signaling and growth in mantle cell lymphoma and T-acute lymphoblastic leukemia. **Oncotarget**, Albany, v. 9, n. 102, p. 37753, 2018.

PAHL, Antonia *et al.* Feasibility of whole body vibration during intensive chemotherapy in patients with hematological malignancies—a randomized controlled pilot study. **BMC cancer**, London, v. 18, n. 1, p. 920, 2018.

PALOMERO, Teresa; FERRANDO, Adolfo. Therapeutic targeting of NOTCH1 signaling in T-cell acute lymphoblastic leukemia. **Clinical Lymphoma and Myeloma**, Dallas, v. 9, p. S205-S210, 2009.

PEKARSKY, Yuri; CROCE, Carlo Maria. Role of miR-15/16 in CLL. **Cell death and differentiation**, London, v. 22, n. 1, p. 6, 2015.

PERONDI, Maria Beatriz *et al.* Effects of a combined aerobic and strength training program in youth patients with acute lymphoblastic leukemia. **Journal of sports science & medicine**, Bursa, v. 11, n. 3, p. 387, 2012.

PIGNEUX, Arnaud *et al.* Testing for minimal residual disease in adults with acute lymphoblastic leukemia in Europe: a clinician survey. **BMC cancer**, London, v. 18, n. 1, p. 1100, 2018.

PUI, Ching-Hon *et al.* Philadelphia Chromosome–like Acute Lymphoblastic Leukemia. **Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia**, Dallas, v. 17, n. 8, p. 464-470, 2017.

RAETZ, Elizabeth A.; TEACHEY, David T. T-cell acute lymphoblastic leukemia. **ASH Education Program Book**, Washington, v. 2016, n. 1, p. 580-588, 2016.

RAHMANI, Mina *et al.* Aberrant DNA methylation of key genes and acute lymphoblastic leukemia. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, New York, v. 97, p. 1493-1500, 2018.

RICHTER, Anna *et al.* Combined Casein Kinase II inhibition and epigenetic modulation in acute B-lymphoblastic leukemia. **BMC cancer**, London, v. 19, n. 1, p. 202, 2019.

ROBERTS, A. W.; HUANG, D. C. S. Targeting BCL2 with BH3 mimetics: basic science and clinical application of venetoclax in chronic lymphocytic leukemia and related B cell malignancies. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, St. Louis, v. 101, n. 1, p. 89-98, 2017.

ROBERTS, Andrew W. *et al.* Venetoclax in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia. **Clinical Cancer Research**, Denville, v. 23, n. 16, p. 4527-4533, 2017.

RUSSO, Maria *et al.* CK2 and PI3K are direct molecular targets of quercetin in chronic lymphocytic leukaemia. **Oncotarget**, Albany, v. 8, n. 26, p. 42571, 2017.

SANCHEZ-MARTIN, Marta; FERRANDO, Adolfo. The NOTCH1-MYC highway toward T-cell acute lymphoblastic leukemia. **Blood**, New York, v. 129, n. 9, p. 1124-1133, 2017.

- SCHJERVEN, Hilde *et al.* Genetic analysis of Ikaros target genes and tumor suppressor function in BCR-ABL1+ pre-B ALL. **Journal of Experimental Medicine**, New York, v. 214, n. 3, p. 793-814, 2017.
- SHEN, Zhenglei *et al.* Influence of pre-transplant minimal residual disease on prognosis after Allo-SCT for patients with acute lymphoblastic leukemia: systematic review and meta-analysis. **BMC cancer**, London, v. 18, n. 1, p. 755, 2018.
- SOCHALSKA, Maja *et al.* Lessons from gain-and loss-of-function models of pro-survival Bcl2 family proteins: implications for targeted therapy. **The FEBS journal**, Oxford, v. 282, n. 5, p. 834-849, 2015.
- SONG, Chunhua *et al.* Targeting casein kinase II restores Ikaros tumor suppressor activity and demonstrates therapeutic efficacy in high-risk leukemia. **Blood**, New York, v. 126, n. 15, p. 1813-1822, 2015.
- TANIR, Meltem Kurtuncu; KUGUOGLU, Sema. Impact of exercise on lower activity levels in children with acute lymphoblastic leukemia: a randomized controlled trial from Turkey. **Rehabilitation nursing**, Evanston, v. 38, n. 1, p. 48-59, 2013.
- TASIAN, Sarah K.; LOH, Mignon L.; HUNGER, Stephen P. Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia. **Blood**, New York, v. 130, n. 19, p. 2064-2072, 2017.
- TONOREZOS, Emily S. *et al.* Reduced cardiorespiratory fitness in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. **Pediatric blood & cancer**, Hoboken, v. 60, n. 8, p. 1358-1364, 2013.
- TOTTONE, Luca *et al.* Histone modifications drive aberrant Notch3 expression/activity and growth in T-ALL. **Frontiers in oncology**, Lausanne, v. 9, 2019.
- TRAN, Thai Hoa *et al.* Prognostic impact of kinase-activating fusions and IKZF1 deletions in pediatric high-risk B-lineage acute lymphoblastic leukemia. **Blood advances**, Washington, v. 2, n. 5, p. 529-533, 2018.
- VAKANA, Eliza; PLATANIAS, Leonidas C. AMPK in BCR-ABL expressing leukemias. Regulatory effects and therapeutic implications. **Oncotarget**, Albany, v. 2, n. 12, p. 1322, 2011.
- WANG, Haijun *et al.* Protein Phosphatase 1 (PP1) and Casein Kinase II (CK2) regulate Ikaros-mediated repression of TdT in thymocytes and T-cell leukemia. **Pediatric blood & cancer**, Hoboken, v. 61, n. 12, p. 2230-2235, 2014.
- WINANDY, Susan; STEINBUCK, Martin Peter. A review of notch processing with new insights into ligand-independent notch signaling in T-cells. **Frontiers in immunology**, Lausanne, v. 9, p. 1230, 2018.
- WU, Wei *et al.* The notch pathway promotes NF- κ B activation through Asb2 in T cell acute lymphoblastic leukemia cells. **Cellular & molecular biology letters**, Wrocław, v. 23, n. 1, p. 37, 2018.
- ZHANG, Xiang H.-F. *et al.* Notch signaling as a regulator of the tumor immune response: to target or not to target?. **Frontiers in immunology**, Lausanne, v. 9, p. 1649, 2018.

ZHANG, Xiaohui *et al.* B lymphoblastic leukemia/lymphoma: new insights into genetics, molecular aberrations, subclassification and targeted therapy. **Oncotarget**, Albany, v. 8, n. 39, p. 66728, 2017.