

## REVISÃO DE LITERATURA

# Interação entre células leucêmicas e o estroma da medula óssea e sua relação com a progressão do câncer

BEATRIZ PIASSI \*<sup>1</sup>

KELLI MONTEIRO DA COSTA \*<sup>2</sup>

CC (S) ROBERTA DA COSTA ESCALEIRA \*<sup>3</sup>

RAPHAEL DO CARMO VALENTE \*<sup>4</sup>

### Resumo

Atualmente, os processos que envolvem a tumorigênese e a relação entre células tumorais e o seu microambiente têm tido crescente interesse da pesquisa científica. Diversos autores demonstraram que células de pacientes leucêmicos interagem de maneira direta ou indireta com células estromais da medula óssea, promovendo mudanças no comportamento de ambas. O presente trabalho visa a correlacionar a progressão de leucemias a alterações na interação entre células leucêmicas e o estroma, comparando com fenômenos descritos em tumores sólidos. A metodologia realiza-se na revisão integrativa baseada em busca de artigos no banco de dados PubMed relacionados à progressão tumoral em tumores sólidos e hematopoiéticos, bem como sua relação com o desenvolvimento de resistência a quimioterápicos. A regulação bidirecional entre o estroma da medula óssea e células leucêmicas ocorre através de um processo adaptativo que exerce grandes efeitos no compartimento de células-tronco hematopoiéticas, promovendo um fenótipo de resistência a drogas e progressão em leucemias. Similarmente ao observado em tumores sólidos, na medula óssea esses eventos também estão intimamente associados com a indução da transição epitelial-mesenquimal; (TEM), processo relacionado com aumento da invasividade de tumores sólidos. Na medula óssea, a TEM promove mudanças em células estromais e em precursores hematopoiéticos e pode ser considerada um fator de leucemogênese, pelo suporte a células leucêmicas e favorecimento da progressão da doença. Embora a compreensão desses eventos ainda não seja completa em tumores hematológicos, os dados obtidos na literatura apontam as proteínas envolvidas na TEM como promissores alvos para futuras terapias contra leucemias.

**Palavras-chave:** Câncer; Leucemia; Transição Epitelial-Mesenquimal, Microambiente Tumoral; Medula Óssea.

### Abstract

Nowadays the processes involving tumorigenesis and the relation between tumor cells and their microenvironments have been calling huge interest in scientific research. Several authors have demonstrated that neoplastic cells from leukemic patients interact directly or indirectly with stromal cells, modifying their behavior. The present paper aims to correlate the progression of leukemias to alterations in the interaction between leukemic cells and the stroma, comparing with phenomena described in solid tumors. The methodology is based on integrative review searching for articles in the PubMed database involving tumor progression events in solid and hematopoietic tumors, as well as their relation with the development of resistance to chemotherapeutic drugs. The bidirectional regulation between the bone marrow stroma and leukemic cells occur through an adaptation process that has a great effect on the hematopoietic stem cell compartment, promoting a phenotype of drug resistance and leukemia progression. Similarly to what is observed in solid tumors, in bone marrow

Submetido em: 27/8/2022

Aprovado em: 10/10/2022

<sup>1</sup> Graduanda em Ciências Biológicas – Biofísica. Universidade Federal do Rio de Janeiro - Campus Duque de Caxias Professor Geraldo Cidade

<sup>2</sup> Biomédica. Doutora em Ciências Biológicas (Biofísica) – UFRJ. Pós-Doutoranda pelo Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro

<sup>3</sup> Farmacêutica. Doutora em Ciências Morfológicas – UFRJ. Encarregada do Laboratório de Biologia Celular do Instituto de Pesquisas Biomédicas do Hospital Naval Marçílio Dias

<sup>4</sup> Biomédico. Doutor em Ciências (Bioquímica) – UFRJ. Professor Adjunto da Universidade Federal do Rio de Janeiro - Campus Duque de Caxias Professor Geraldo Cidade. Rodovia Washington Luiz, n. 19.593, km 104,5 - Duque de Caxias, RJ CEP: 25.240-005. E-mail: raphael.valente@xerem.ufrj.br

these events are also closely associated with the induction of the epithelial-mesenchymal transition (EMT), an event related to the increase of invasiveness in solid tumors. In bone marrow, EMT promotes changes in stromal cells and hematopoietic precursors and can be considered a factor in leukemogenesis, through the promotion of leukemic cells support and facilitation of disease progression. Although the understanding of these events is not fully complete in hematological tumors, the data obtained in the literature points to the proteins involved in EMT as promising targets for future therapies against leukemias.

**Keywords:** Cancer; Leukemia; Epithelial-Mesenchymal Transition; Tumor Microenvironment; Bone Marrow

## INTRODUÇÃO

### Características e epidemiologia do câncer

O câncer pode ser definido como um conjunto de mais de 100 doenças genéticas que, em última instância, causa mudanças drásticas no comportamento celular, incluindo normalmente o crescimento desordenado das células com capacidade de invadir órgãos ou tecidos adjacentes e distantes, processo conhecido como metástase.<sup>1</sup> Em linhas gerais, células tumorais possuem como característica comum a perda do controle apropriado dos processos de proliferação e indução de apoptose, críticos para a manutenção da homeostase.<sup>2</sup>

Diversas características adquiridas por uma célula tumoral interferem na fisiologia normal de células ou tecidos. Essas características foram agrupadas inicialmente em 6 categorias principais por Hanahan e Weinberg em 2000 e ampliadas, em 2022, para 14

elementos típicos observados em células tumorais malignas. Dentre as alterações clássicas, podemos destacar: 1) sinalização de proliferação por fatores de crescimento sustentada; 2) insensibilidade a fatores que inibem a proliferação; 3) evasão de morte celular programada; 4) indução de angiogênese; 5) capacidade de replicação infinita; e 6) invasão de tecidos e metástase.<sup>3</sup> Atualmente, contudo, somam-se outras características intrínsecas de tumores que propiciam inclusive sua progressão, como a evasão de destruição pelo sistema imune, a modificação do metabolismo celular, inflamação induzida pelo tumor, reprogramação epigenética e ativação de plasticidade fenotípica, dentre outras.<sup>4,5</sup>

Estimativas globais sobre o câncer realizadas no ano de 2020 apontaram para cerca de 20 milhões de novos casos e cerca de 10 milhões de mortes provocadas por todos os tipos de câncer, sendo os tumores de pulmão e mama os mais prevalentes. Dentro desse espectro, as leucemias são o 13º tipo de tumor de maior incidência, respondendo por mais de 470 mil casos em 2020. Embora sejam menos prevalentes, as leucemias são um grande problema de saúde pública mundial, figurando como 10º tipo de tumor com maior mortalidade, com mais de 300 mil óbitos registrados no mesmo ano.<sup>6</sup> Estatísticas apontam que a taxa de sobrevivência acima de 5 anos nos EUA foram de 65% no período entre 2012 e 2018.<sup>7</sup> Já dados da Inglaterra dos anos 2013 e 2017 apontam que a sobrevivência de 10 anos à doença é de apenas 41%.<sup>8</sup>

### Caracterização de leucemias

As leucemias podem ser divididas de acordo com o tipo de células afetadas (de origem linfóide ou mieloide)

e também com a taxa de progressão da doença, sendo as leucemias agudas aquelas com fase de progressão mais rápida, e as leucemias crônicas aquelas com evolução mais lenta. Em virtude dessas características, as leucemias agudas (de origem mieloide ou linfóide) correspondem à grande maioria dos casos em crianças (acima de 95%), enquanto as leucemias crônicas são as mais frequentes em adultos, como é o caso de leucemias mielóides crônicas (LMC), cuja mediana de idade de pacientes diagnosticados em diversos países foi entre 57 e 60 anos.<sup>9,10</sup>

A leucemia mieloide aguda (LMA) é caracterizada pela expansão clonal de precursores mielóides que ainda não sofreram diferenciação, o que afeta o processo de hematopoiese, e resulta na falência da medula óssea.<sup>11</sup> Esse tipo de câncer hematológico é notavelmente agressivo, com uma taxa de sobrevida global de menos de 30% em 5 anos, o que demonstra a necessidade do desenvolvimento de tratamentos terapêuticos mais eficazes e menos debilitantes.<sup>12</sup>

A leucemia mieloide crônica (LMC) é uma desordem mieloproliferativa que resulta em números anormalmente altos de células mielóides na medula óssea.<sup>13</sup> É causada por uma translocação recíproca entre o cromossomo 9, que contém o proto-oncogene que codifica a proteína tirosina quinase (ABL), e o cromossomo 22, que contém a proteína da região do cluster de interrupção (BCR), resultando em um cromossomo anormal, conhecido como cromossomo Filadélfia (Ph).<sup>14,15</sup> O gene BCR-ABL aberrante é traduzido, e a proteína produzida possui atividade da tirosina quinase (TK) persistentemente aumentada. A sinalização imprópria resultante promove proliferação celular, modula sua diferenciação

e aumenta a instabilidade genômica, via indução de quebras na dupla fita do DNA através de espécies reativas de oxigênio (EROs).<sup>16</sup>

### Papel do microambiente na progressão tumoral

É amplamente estabelecido que a matriz extracelular (MEC) é capaz de regular o desenvolvimento e a homeostase de órgãos e tecidos, e que alterações sustentadas nos componentes da MEC podem levar ao crescimento de neoplasias.<sup>4</sup> Em tumores sólidos, frequentemente algumas células adquirem um fenótipo mais agressivo, ganhando a habilidade de invadir tecidos adjacentes e de se disseminarem para órgãos ou tecidos distantes, fenômeno conhecido como metástase.<sup>17</sup> Em carcinomas (tumores malignos epiteliais), um dos primeiros eventos associados com a indução de metástases é a transição epitelial-mesenquimal (TEM). A TEM é um processo caracterizado basicamente pela perda de características epiteliais, como junções do tipo tight e organização polarizada, e ganho de características típicas de células de tecido conjuntivo, conferindo às células um maior grau de migração e invasividade. Durante esse processo, as células podem apresentar capacidade de autorrenovação, similar às exibidas pelas células-tronco, o que levanta a possibilidade de que o processo de TEM, que permite a disseminação de células tumorais, também pode conceder uma capacidade de autorrenovação a essas células.<sup>18</sup>

Os programas de TEM não são restritos à progressão tumoral, tendo sido descrita também como um componente de situações fisiológicas e patológicas e, podendo estar associada com o desenvolvimento embrionário (implantação e a fase de gastrulação),

ou mesmo com o processo de reparo e regeneração tecidual e fibrose. Ainda não se sabe exatamente se as três classes de programas são realmente distintas umas das outras ou se são manifestações diferentes de um processo celular comum.<sup>19</sup>

Um grande número de processos moleculares está envolvido com a TEM, incluindo: a) ativação de fatores de transcrição específicos de TEM (TEM-FTs), como Snail, Slug e Twist-1<sup>20</sup> b) mudança na expressão de proteínas de superfície específicas, com diminuição da expressão dos receptores de adesão epiteliais (E-caderina) e indução de proteínas mesenquimais (N-caderina, Vimentina e Fibronectina)<sup>19-21</sup> c) reorganização do citoesqueleto<sup>22-24</sup> d) produção de enzimas degradadoras de MEC<sup>25,26</sup> e e) mudanças na expressão de mRNAs<sup>27-29</sup> e miRNAs específicos.<sup>30-33</sup>

Os TEM-FTs podem ser classificados com base na sua habilidade de reprimir E-caderina direta ou indiretamente. Repressores diretos incluem: proteínas Zinc Finger da superfamília SNAIL, como SNAI1, SNAI2 (Slug) e SNAI3 (SMUC); e proteínas ligadoras do tipo E-box da família ZEB, como ZEB1 (TCF8) e ZEB2 (SIP1). Fatores como proteínas bHLH (do inglês basic Helix-Loop-Helix) de TWIST (TWIST1 e TWIST2), a proteína Goosecoid (GSC) e SIX1, o fator bHLH E2.2 e a proteína Forkhead-Box C2 (FOXC2) reprimem a transcrição da E-caderina indiretamente.<sup>29</sup>

Dentre os agentes endógenos indutores da TEM, o TGF- $\beta$  é um dos mais estudados. Essa citocina pleiotrópica que participa ativamente da regulação da inflamação e do processo de reparo tecidual foi mostrada ser capaz de induzir, isoladamente, esse processo em diversos tipos celulares em estudos in vitro.<sup>34,35</sup> As vias celulares

disparadas pelo TGF- $\beta$  na indução da TEM parecem envolver a ação de  $\beta$ -catenina e proteínas Smads, levando à ativação de diversos fatores de transcrição, como PI3K/AKT, proteínas da família das MAPK (como p38 e ERK), NF- $\kappa$ B, Notch1, dentre outros.<sup>36</sup> Adicionalmente, a ação de metaloproteinase 3 (MMP-3) também foi demonstrada como relevante para a progressão de tumores sólidos, tendo sido sugerido que sua ação ocorre por meio da formação de EROs.<sup>37</sup>

Curiosamente, foi demonstrado também que alterações nos próprios componentes da MEC estariam relacionados com a indução da TEM. Nesse contexto, foi relatado que a produção de uma fibronectina aberrante, contendo uma O-glicosilação em sua cadeia variável, estava associada com a indução de TEM em células tumorais e em células epiteliais com fenótipo normal. Tendo em vista que essa fibronectina aberrante possuía estrutura similar à fibronectina isolada de embriões ou de células transformadas, ela foi denominada fibronectina oncofetal. Além disso, a simples adição de fibronectina oncofetal a linhagens de carcinoma foi capaz de induzir TEM, fato que não ocorreu quando fibronectina sem a O-glicosilação na cadeia variável era adicionada às mesmas culturas.<sup>38,39</sup>

### Crosstalk entre estroma da medula óssea e leucemias: evidências de progressão em tumores hematopoiéticos com características análogas à TEM

A hematopoiese é a função parenquimal da medula óssea, pela qual a autorrenovação e diferenciação de células-tronco hematopoiéticas (HSCs, do inglês hematopoietic stem cells) providenciam o abastecimento contínuo de todos os tipos de células sanguíneas ao longo da vida.

## Interação entre células leucêmicas e o estroma da medula óssea e sua relação com a progressão do câncer

O estroma é composto por uma população celular heterogênea e por uma matriz extracelular, que fornece suporte estrutural e fisiológico para o desenvolvimento de células hematopoiéticas, a partir de células-tronco e de outros precursores, seja por interação direta célula-célula ou célula-matriz, ou mesmo por liberação de diversos mediadores solúveis, como fatores de crescimento e citocinas.<sup>40</sup>

Para que as HSCs mantenham esse processo, além de sua característica indiferenciada de célula-tronco, elas requerem microambientes altamente especializados denominados nichos.<sup>41,42</sup> Embora não exista na arquitetura da medula óssea uma separação anatômica, muitos autores dividem o estroma em três nichos: vascular, endosteal e reticular. As interações particulares entre as HSCs e os demais componentes estromais de cada um desses nichos vão ditar o comportamento das HSCs, permitindo a realização de diversos processos fisiológicos, como migração, autorrenovação, diferenciação, quiescência e mesmo a proteção contra estresse e danos ao DNA.<sup>43,44</sup>

Em decorrência de um estado de quiescência das HSCs, a hematopoiese fisiológica ocorre principalmente através da expansão de progenitores mais diferenciados, já comprometidos com a linhagem linfóide ou mieloide.<sup>45</sup> Contudo, em respostas a sinais extrínsecos, como danos à medula óssea, fatores de crescimento, hormônios ou citocinas, as HSCs passam por mudanças reversíveis entre os estados de quiescência e autorrenovação, implicando numa mudança dinâmica na resposta do microambiente a estímulos fisiológicos.<sup>46</sup>

No contexto do câncer, tem sido sugerido que células leucêmicas são capazes de perturbar a natureza

dinâmica fisiológica dos nichos, promovendo mudanças no estroma de forma a estimular a modificação do seu microambiente. Essa alteração, mediada frequentemente pela secreção de citocinas induz a produção de metaloproteases e outras enzimas, levando ao remodelamento da MEC, bem como a forte estimulação de angiogênese e a um prejuízo da hematopoiese, por meio da criação de um “nicho leucêmico”, favorável à dominância de células tumorais.<sup>25,46,47</sup>

De maneira análoga ao observado em tumores sólidos, alterações no estroma da medula óssea estão relacionadas com a progressão e desenvolvimento de leucemias, sendo que o programa de TEM parece ter um papel extremamente relevante. Nesse contexto, foi relatado que processos de fibrose na medula óssea configuram um marcador de mau prognóstico para leucemias mielomonocíticas crônicas, leucemias mieloides agudas e leucemias mieloides crônicas, cujos pacientes apresentam significativa redução na sobrevida.<sup>48-50</sup>

A citocina TGF- $\beta$  também possui um papel central no desenvolvimento da fibrose na medula óssea, mediando a intensa produção de elementos de MEC, onde se observa grande deposição de colágenos do tipo I, III, IV e V e produção de glicoproteínas que funcionam como adesinas (vitronectina, laminina e fibronectina), embora com uma diminuição da atividade de metaloproteases.<sup>51</sup> Corroborando essa relação, foi inclusive relatado que células dendríticas oriundas de blastos de leucemia mieloide aguda apresentam expressão exacerbada de fibronectina celular, quando comparados com o observado em pacientes normais.<sup>52</sup>

Similarmente ao observado para a progressão de células normais durante a hematopoiese, as interações

entre as células cancerosas e células estromais da medula óssea são cruciais para o desenvolvimento de leucemias, tendo sido mostrado que o estroma promove suporte a células leucêmicas, criando um nicho sustentável para sua sobrevivência e proliferação. Essa interação direta tem sido teorizada como um grande contribuidor da resistência de leucemias à quimioterapia.<sup>13,25</sup> Nesse cenário, foi observado em estudo utilizando amostras obtidas de pacientes de leucemia linfocítica crônica de células B, que a coincubação das células leucêmicas com uma linhagem de células estromais promoveu significativo aumento da sobrevivência de longo-termo in vitro das células leucêmicas (após 10 dias de cultivo), inclusive protegendo contra a morte induzida por hidrocortisona, corticoide endógeno, ou do estresse oxidativo induzido por daunorubicina, fármaco antitumoral, através de transferência mitocondrial.<sup>53,54</sup> O mesmo efeito de proteção contra apoptose foi observado quando meio condicionado de linhagem estromal era adicionado a culturas de linhagem de leucemia linfocítica crônica de camundongos após os estímulos de ausência de soro ou tratamento com ciclofosfamida, outro fármaco antitumoral. Nesse caso, a presença do meio condicionado de células estromais inibia fortemente a marcação de anexina V (indicativo de morte celular por apoptose) pela metade em ambas as condições.<sup>55</sup>

Em LMA, foi descrito que os diferentes nichos da medula óssea apresentam particularidades na relação entre células leucêmicas e estroma (revisado por Pimenta e Colaboradores, em 2020).<sup>43</sup> No nicho vascular, região de manutenção das células progenitoras, que continuamente se diferenciam e formam as diferentes linhagens sanguíneas, as células-tronco

leucêmicas secretam grandes quantidades de citocinas pró-inflamatórias e VEGF, modificando a sua capacidade de adesão ao endotélio. Já no nicho reticular, microambiente favorável para a proliferação de células-tronco hematopoiéticas no seu estado indiferenciado, as células-tronco leucêmicas estimulam macrófagos alternativamente ativados (tipo de polarização na qual o macrófago apresenta forte ação imunorreguladora) e células mieloides supressoras a secretarem grandes quantidades de TGF- $\beta$  e IL-10. Embora não tenha sido o enfoque do trabalho, tanto as citocinas pró-inflamatórias quanto TGF- $\beta$  foram descritas como importantes indutores da TEM em diferentes modelos.<sup>56-58</sup>

Corroborando a importância da sinalização da TEM durante a progressão tumoral na medula óssea, evidências acumuladas demonstram que os TEM-FTs também são críticos nos nichos da medula óssea. O aumento dos níveis de ZEB1 na LMA está associado a um fenótipo mais agressivo e invasivo e, subsequentemente, a uma menor taxa de sobrevivência, e o ZEB2 demonstrou ser um regulador da diferenciação e proliferação das células de LMA. O fator SNAIL está implicado na autorrenovação das células-tronco hematopoiéticas, e promoção do desenvolvimento linfóide ao bloquear a apoptose. Seu aumento impulsiona uma mielopoiese expandida, aumenta a capacidade de autorrenovação e proliferação de células mieloides imaturas.<sup>59,60</sup>

Adicionalmente, a expressão de Twist1 também está implicada na hematopoiese. Twist1 confere às células cancerosas autorrenovação e resistência à apoptose tanto em tumores sólidos quanto em leucemias.<sup>59</sup> Na medula óssea, Twist1 é altamente expresso em células-tronco de leucemia humana, e promove o crescimento de células

leucêmicas e a formação de colônias através do eixo Twist/c-MPL; por outro lado, sua depleção inibe o crescimento tumoral. Através de análises de pacientes com LMC foi observado que o nível de expressão Twist1 nas células CD34+ (fenótipo de células progenitoras) funcionou como um fator de mau prognóstico e também como um biomarcador para a detecção precoce da resistência ao tratamento com inibidores de tirosina quinase.<sup>61</sup>

Dessa forma, observa-se que, no nicho da medula óssea, o TGF- $\beta$  também se comporta como um indutor crucial da TEM, regulando importantes fatores de transcrição. Embora o TGF- $\beta$  seja uma molécula normalmente tida como um supressor da formação de tumores, induzindo vias que culminam com diferenciação celular ou apoptose, as células cancerosas de um tumor já instalado podem desabilitar sua via supressora para promover o avanço na invasividade e metástase tumoral através da indução de TEM. O “Paradoxo TGF- $\beta$ ” reflete as alterações dinâmicas que ocorrem no desenvolvimento do carcinoma e a composição do microambiente tumoral. O TGF- $\beta$  que se deposita no estroma ao redor das células cancerosas induz a expressão de ZEB1, Snail1 e Twist e coopera com eles para promover o programa de TEM.<sup>59</sup> Contudo os mecanismos pelos quais os moduladores de TEM contribuem para o desenvolvimento da leucemia e da patogênese, ainda não foram totalmente elucidados.<sup>60</sup>

### Conclusão e Perspectivas

A TEM é um processo importante no desenvolvimento embrionário, regeneração e metástase tumoral. Durante a progressão de tumores epiteliais, a ativação da TEM é altamente associada com metástase, indução de

um fenótipo de célula-tronco e resistência a drogas, além de promover plasticidade celular e adaptabilidade às pressões seletivas, dois traços críticos para a agressividade da doença.<sup>62</sup> Entretanto o papel da TEM em tumores hematológicos ainda não está totalmente elucidado.

As interações entre as células do câncer e seu microambiente são cruciais para o desenvolvimento, sobrevivência e proliferação de células leucêmicas. Uma variedade de citocinas e fatores de crescimento,<sup>46,63</sup> moléculas de adesão<sup>64,65</sup> e mRNAs e miRNAs<sup>27,30-32</sup> é secretada por ambas as células tumorais e não tumorais, mediando a comunicação celular dentro do microambiente tumoral, o que providencia um nicho que favorece a manutenção e progressão das células cancerosas. As observações discutidas nessa revisão descrevem tumores hematológicos como sendo capazes de se adaptar e remodelar em resposta a sinais extrínsecos ou intrínsecos do microambiente da medula óssea.

O medicamento Imatinib, um inibidor de tirosina quinase (TKI) do BCR-ABL, é o tratamento clássico para LMC. Possui efeito direto induzindo apoptose de células leucêmicas mas também atua sobre o estroma da medula óssea diminuindo fibrose e angiogênese, através da inibição da via de sinalização a jusante (downstream) do Bcr-Abl.<sup>66</sup> A atividade antiproliferativa é o resultado da desregulamentação da Myc, IL-3 e GM-CSF. A desregulamentação da Mcl-1 causa o aumento de apoptose das células de LMC circulantes. Finalmente, a diminuição dos níveis de EROs causa menores taxas de mutação e retarda a progressão da doença. No entanto alguns cânceres acabam por desenvolver resistência.<sup>67,68</sup> Os pacientes apresentam relapso após

parada do tratamento e precisam de medicação por longo prazo, refletindo na persistência da terapia de LMC sob TKI. Os mecanismos de resistência à TKI ainda são mal compreendidos,<sup>30</sup> mas em parte estariam associados à superexpressão de transportadores de membrana ABCG2 e ABCB1,<sup>69</sup> os quais possuem um papel importante no desenvolvimento de resistência pleiotrópica a drogas no câncer, fenótipo denominado Resistência a Múltiplas Drogas (MDR, do inglês Multidrug Resistance), caracterizado por uma resistência cruzada a diversos quimioterápicos estrutural e funcionalmente não relacionados entre si.<sup>70</sup>

As células de LMC aderentes ao estroma tendem a ser mais quiescentes se comparadas com aquelas em suspensão. Os TKIs não são igualmente efetivos em células leucêmicas não cíclicas ou quiescentes. Os estudos de Kumar e colaboradores, em 2017, demonstraram pela primeira vez que a quimiorresistência ao Imatinib é desenvolvida nas células LMC através de interações com as células estromais do microambiente e foi dependente de mediadores de adesão, como actina de citoesqueleto, ERK1/2 MAPK e sinalização via SMADs.<sup>13</sup> O desenvolvimento do fenótipo MDR é também um dos maiores obstáculos para a quimioterapia das leucemias, pois a interação dinâmica das células cancerosas com células do estroma da medula óssea favorece um fenótipo de resistência à morte celular induzida por quimioterápicos.<sup>71</sup>

A avaliação da capacidade do estroma de conferir resistência em conjunto com o melhor entendimento dos programas de TEM e metástase poderiam permitir novas terapias clínicas. Todos os novos estudos citados têm contribuído para o esclarecimento desses processos, e o uso de marcadores e

fatores de transcrição como preditores ou fatores de prognóstico permanece crescendo. É sabido que a formulação de modelos de cultura mais complexos, que um melhor entendimento sobre a contribuição de componentes estromais, como fibroblastos associados ao câncer, relações de estresse, sistema imunológico, processos de glicosilação aberrantes, mediação do transporte de fatores não celulares, dentre outros, irão contribuir significativamente para a elucidação e elaboração de novos recursos terapêuticos para a convalescência de leucemias.

#### REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional de Câncer – INCA (BR). O que é o câncer. 2022. [Acesso em: 27 ago. 2022]. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/o-que-e-cancer/o-que-e-cancer>.
2. Instituto Nacional de Câncer - INCA (BR). Como surge o câncer. 2022. [Acesso em: 27 ago. 2022]. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/como-surge-o-cancer>.
3. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144(5):646-674. [Acesso em: 20 ago. 2022]. Disponível em: doi:10.1016/j.cell.2011.02.013.
4. Pickup MW, Mouw JK, Weaver VM. The extracellular matrix modulates the hallmarks of cancer. *EMBO Rep*. 2014;15(12):1243-1253. [Acesso em: 20 ago. 2022]. Disponível em: doi:10.15252/embr.201439246.
5. Hanahan D. Hallmarks of cancer: new dimensions. *Cancer Discov*. 2022;12(1):31-46. [Acesso em: 20 ago. 2022] Disponível em: doi:10.1158/2159-8290.CD-21-1059.
6. Organização Mundial da Saúde. Cancer today [internet]. Globocan; 2020. [Acesso em: 27 ago. 2022]. Disponível em: [https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multi-bars?v=2020&mode=cancer&mode\\_population=countries&population=90](https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multi-bars?v=2020&mode=cancer&mode_population=countries&population=90)

0&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population\_group=0&ages\_group=0&B%5D=0&ages\_group%5B%5D=17&nb\_items=10&

7. National Cancer Institute (US). Cancer stat facts: leukemia. 2022 [Acesso em: 27 ago. 2022]. Disponível em: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/leuks.html>.

8. Cancer Research UK (GB). Leukaemia (all subtypes combined) survival statistics. 2022 [Acesso em: 27 ago. 2022]. Disponível em: <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/leukaemia/survival>.

9. Hutter JJ. Childhood leukemia. *Pediatr Rev*. 2010;31(6):234-241. [Acesso em: 20 ago. 2022]. Disponível em: doi:10.1542/pir.31-6-234.

10. Höglund M, Sandin F, Simonsson B. Epidemiology of chronic myeloid leukaemia: an update. *Ann Hematol*. 2015;94 Suppl 2:S241-7. [Acesso em: 20 ago. 2022]. Disponível em: doi:10.1007/s00277-015-2314-2.

11. Papaemmanuil E, Gerstung M, Bullinger L, Gaidzik VI, Paschka P, Roberts ND, et al. Genomic classification and prognosis in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2016;374(23):2209-2221. [Acesso em: 20 ago. 2022]. Disponível em: doi:10.1056/NEJMoa1516192.

12. Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2015;373(12):1136-1152. [Acesso em: 20 ago. 2022]. Disponível em: doi:10.1056/NEJMra1406184.

13. Kumar A, Bhattacharyya J, Jaganathan BG. Adhesion to stromal cells mediates imatinib resistance in chronic myeloid leukemia through ERK and BMP signaling pathways. *Sci Rep*. 2017;7(1):9535. [Acesso em: 20 ago. 2022]. Disponível em: doi:10.1038/s41598-017-10373-3.

14. Lee CR, Kang JA, Kim HE, Choi Y, Yang T, Park SG. Secretion of IL-1 $\beta$  from

- imatinib-resistant chronic myeloid leukemia cells contributes to BCR-ABL mutation-independent imatinib resistance. *FEBS Lett.* 2016;590(3):358-368. [Acesso em: 20 ago. 2022]. Disponível em: doi:10.1002/1873-3468.12057.
15. Kang ZJ, Liu YF, Xu LZ, Long ZJ, Huang D, Yang Y, et al. The Philadelphia chromosome in leukemogenesis. *Chin J Cancer.* 2016;35:48. [Acesso em: 20 ago. 2022]. Disponível em: doi:10.1186/s40880-016-0108-0.
16. Slupianek A, Poplawski T, Jozwiakowski SK, Cramer K, Pytel D, Stoczynska E, et al. BCR/ABL stimulates WRN to promote survival and genomic instability. *Cancer Res.* 2011;71(3):842-851. [Acesso em: 20 ago. 2022]. Disponível em: doi:10.1158/0008-5472.CAN-10-1066.
17. Valastyan S, Weinberg RA. Tumor metastasis: molecular insights and evolving paradigms. *Cell.* 2011;147(2):275-292. [Acesso em: 20 ago. 2022]. Disponível em: doi:10.1016/j.cell.2011.09.024.
18. Mani SA, Guo W, Liao MJ, Eaton EN, Ayyanan A, Zhou AY, et al. The epithelial-mesenchymal transition generates cells with properties of stem cells. *Cell.* 2008;133(4):704-715 [Acesso em: 20 ago. 2022]. Disponível em: doi:10.1016/j.cell.2008.03.027.
19. Kalluri R, Weinberg RA. The basics of epithelial-mesenchymal transition. *J Clin Invest.* 2009;119(6):1420-1428. [Acesso em: 20 ago. 2022]. Disponível em: doi:10.1172/JCI39104.
20. Ito K, Bernardi R, Morotti A, Matsuoka S, Saglio G, Ikeda Y, et al. PML targeting eradicates quiescent leukaemia-initiating cells. *Nature.* 2008;453(7198):1072-1078. [Acesso em: 20 ago. 2022]. Disponível em: doi:10.1038/nature07016.
21. Kode A, Manavalan JS, Mosialou I, Bhagat G, Rathinam CV, Luo N, et al. Leukaemogenesis induced by an activating  $\beta$ -catenin mutation in osteoblasts. *Nature.* 2014;506(7487):240-244. [Acesso em: 20 ago. 2022]. Disponível em: doi:10.1038/nature12883.
22. Omsland M, Andresen V, Gullaksen SE, Ayuda-Durán P, Popa M, Hovland R, et al. Tyrosine kinase inhibitors and interferon- $\alpha$  increase tunneling nanotube (TNT) formation and cell adhesion in chronic myeloid leukemia (CML) cell lines. *FASEB J.* 2020;34(3):3773-3791. [Acesso em: 20 ago. 2022]. Disponível em: doi:10.1096/fj.201802061RR.
23. Kolba MD, Dudka W, Zaręba-Kozioł M, Kominek A, Ronchi P, Turowski L, et al. Tunneling nanotube-mediated intercellular vesicle and protein transfer in the stroma-provided imatinib resistance in chronic myeloid leukemia cells. *Cell Death Dis.* 2019;10(11):817. [Acesso em: 20 ago. 2022]. Disponível em: doi:10.1038/s41419-019-2045-8.
24. Hanna SJ, McCoy-Simandle K, Leung E, Genna A, Condeelis J, Cox D. Tunneling nanotubes, a novel mode of tumor cell-macrophage communication in tumor cell invasion. *J Cell Sci.* 2019;132(3). [Acesso em: 20 ago. 2022]. Disponível em: doi:10.1242/jcs.223321.
25. Podszycalowa-Bartnicka P, Cmoch A, Wolczyk M, Bugajski L, Tkaczyk M, Dadlez M, et al. Increased phosphorylation of eIF2 $\alpha$  in chronic myeloid leukemia cells stimulates secretion of matrix modifying enzymes. *Oncotarget.* 2016;7(48):79706-79721. [Acesso em: 20 ago. 2022]. Disponível em: doi:10.18632/oncotarget.12941.
26. Yoshida GJ. Regulation of heterogeneous cancer-associated fibroblasts: the molecular pathology of activated signaling pathways. *J Exp Clin Cancer Res.* 2020;39(1):112. [Acesso em: 20 ago. 2022]. Disponível em: doi:10.1186/s13046-020-01611-0.
27. Tian Y, Jiang Y, Dong X, Chang Y, Chi J, Chen X. miR-149-3p suppressed epithelial-mesenchymal transition and tumor development in acute myeloid leukemia. *Hematology.* 2021;26(1):840-847. [Acesso em: 20 ago. 2022]. Disponível em: doi:10.1080/16078454.2021.1990502.
28. El-Daly SM, Bayraktar R, Anfossi S, Calin GA. The Interplay between MicroRNAs and the components of the tumor microenvironment in B-Cell malignancies. *Int J Mol Sci.* 2020;21(9). [Acesso em: 20 ago. 2022]. Disponível em: doi:10.3390/ijms21093387.
29. Puisieux A, Brabletz T, Caramel J. Oncogenic roles of EMT-inducing transcription factors. *Nat Cell Biol.* 2014;16(6):488-494. [Acesso em: 20 ago. 2022]. Disponível em: doi:10.1038/ncb2976.
30. Zhang X, Yang Y, Yang Y, Chen H, Tu H, Li J. Exosomes from bone marrow microenvironment-derived mesenchymal stem cells affect CML Cells Growth and Promote Drug Resistance to Tyrosine Kinase Inhibitors. *Stem Cells Int.* 2020;2020:8890201. [Acesso em: 20 ago. 2022]. Disponível em: doi:10.1155/2020/8890201.
31. Nehrbas J, Butler JT, Chen DW, Kurre P. Extracellular vesicles and chemotherapy resistance in the AML Microenvironment. *Front Oncol.* 2020;10:90. [Acesso em: 20 ago. 2022]. Disponível em: doi:10.3389/fonc.2020.00090
32. Tabe Y, Konopleva M. Advances in understanding the leukaemia microenvironment. *Br J Haematol.* 2014;164(6):767-778. [Acesso em: 20 ago. 2022]. Disponível em: doi:10.1111/bjh.12725.
33. Zhang C, Ji Q, Yang Y, Li Q, Wang Z. Exosome: Function and Role in Cancer Metastasis and Drug Resistance. *Technol Cancer Res Treat.* 2018;17:1533033818763450. [Acesso em: 20 ago. 2022]. Disponível em: doi:10.1177/1533033818763450.
34. Song J. EMT or apoptosis: a decision for TGF- $\beta$ . *Cell Res.* 2007;17(4):289-290. [Acesso em: 20 ago. 2022]. Disponível em: doi:10.1038/cr.2007.25.
36. Hao Y, Baker D, Ten Dijke P. TGF- $\beta$

- Mediated Epithelial-Mesenchymal Transition and Cancer Metastasis. *Int J Mol Sci.* 2019;20(11). [Acesso em: 20 ago. 2022]. Disponível em: doi:10.3390/ijms20112767.
36. Avila-Carrasco L, Majano P, Sánchez-Tomé JA, et al. Natural Plants Compounds as Modulators of Epithelial-to-Mesenchymal Transition. *Front Pharmacol.* 2019;10:715. [Acesso em: 20 ago. 2022]. Disponível em: doi:10.3389/fphar.2019.00715.
37. Radisky DC, Levy DD, Littlepage LE, Liu H, Nelson CM, Fata JE, et al. Rac1b and reactive oxygen species mediate MMP-3-induced EMT and genomic instability. *Nature.* 2005;436(7047):123-127. [Acesso em: 20 ago. 2022]. Disponível em: doi:10.1038/nature03688.
38. Freire-de-Lima L, Gelfenbeyn K, Ding Y, Mandel U, Clausen H, Handa K, et al. Involvement of O-glycosylation defining oncofetal fibronectin in epithelial-mesenchymal transition process. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(43):17690-17695. [Acesso em: 20 ago. 2022]. Disponível em: doi:10.1073/pnas.1115191108.
39. Ding Y, Gelfenbeyn K, Freire-de-Lima L, Handa K, Hakomori S. Induction of epithelial-mesenchymal transition with O-glycosylated oncofetal fibronectin. *FEBS Lett.* 2012;586(13):1813-1820. [Acesso em: 20 ago. 2022]. Disponível em: doi:10.1016/j.febslet.2012.05.020.
40. Klamer S, Voermans C. The role of novel and known extracellular matrix and adhesion molecules in the homeostatic and regenerative bone marrow microenvironment. *Cell Adh Migr.* 2014;8(6):563-577. [Acesso em: 20 ago. 2022]. Disponível em: doi:10.4161/19336918.2014.968501
41. Schofield R. The relationship between the spleen colony-forming cell and the haemopoietic stem cell. *Blood Cells.* 1978;4(1-2):7-25 [Acesso em: 20 ago. 2022]. Disponível em:
42. Pinho S, Frenette PS. Haematopoietic stem cell activity and interactions with the niche. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2019;20(5):303-320. [Acesso em: 20 ago. 2022]. Disponível em: doi:10.1038/s41580-019-0103-9.
43. Pimenta DB, Varela VA, Datoguia TS, Caraciolo VB, Lopes GH, Pereira WO. The bone marrow microenvironment mechanisms in acute myeloid leukemia. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:764698. [Acesso em: 20 ago. 2022]. Disponível em: doi:10.3389/fcell.2021.764698.
44. Gudmundsson KO, Du Y. Quiescence regulation by normal haematopoietic stem cells and leukaemia stem cells. *FEBS J.* May 2022. [Acesso em: 20 ago. 2022]. Disponível em: doi:10.1111/febs.16472.
45. Höfer T, Rodewald HR. Differentiation-based model of hematopoietic stem cell functions and lineage pathways. *Blood.* 2018;132(11):1106-1113. [Acesso em: 20 ago. 2022]. Disponível em: doi:10.1182/blood-2018-03-791517
46. Jeong SY, Kim JA, Oh IH. The adaptive remodeling of stem cell niche in stimulated bone marrow counteracts the leukemic niche. *Stem Cells.* 2018;36(10):1617-1629. [Acesso em: 20 ago. 2022]. Disponível em: doi:10.1002/stem.2870.
47. Kim JA, Shim JS, Lee GY, Yim HW, Kim TM, Kim M, et al. Microenvironmental remodeling as a parameter and prognostic factor of heterogeneous leukemogenesis in acute myelogenous leukemia. *Cancer Res.* 2015;75(11):2222-2231. [Acesso em: 20 ago. 2022]. Disponível em: doi:10.1158/0008-5472.CAN-14-3379.
48. Petrova-Drus K, Chiu A, Margolskee E, Barouk-Fox S, Geyer J, Dogan A, et al. Bone marrow fibrosis in chronic myelomonocytic leukemia is associated with increased megakaryopoiesis, splenomegaly and with a shorter median time to disease progression. *Oncotarget.* 2017;8(61):103274-103282. [Acesso em: 20 ago. 2022]. Disponível em: doi:10.18632/oncotarget.21870.
49. Wu Z, Chen R, Wu L, Zou L, Ding F, Wang M, et al. Bone marrow fibrosis at diagnosis predicts survival for primary acute myeloid leukemia. *Clin Transl Oncol Off Publ Fed Spanish Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex.* 2017;19(12):1462-1468. [Acesso em: 20 ago. 2022]. Disponível em: doi:10.1007/s12094-017-1687-1.
50. Buesche G, Hehlmann R, Hecker H, Heimpel B, Heinze A, Schmeil, et al. Marrow fibrosis, indicator of therapy failure in chronic myeloid leukemia - prospective long-term results from a randomized-controlled trial. *Leukemia.* 2003;17(12):2444-2453. [Acesso em: 20 ago. 2022]. Disponível em: doi:10.1038/sj.leu.2403172.
51. Agarwal A, Morrone K, Bartenstein M, Zhao ZJ, Verma A, Goel S. Bone marrow fibrosis in primary myelofibrosis: pathogenic mechanisms and the role of TGF- $\beta$ . *Stem Cell Investig.* 2016;3:5. [Acesso em: 20 ago. 2022]. Disponível em: doi:10.3978/j.issn.2306-9759.2016.02.03.
52. Vialle-Castellano A, Gaugler B, Mohanty M, Isnardon D, van Baren N, Olive D. Abundant expression of fibronectin is a major feature of leukemic dendritic cells differentiated from patients with acute myeloid leukemia. *Leukemia.* 2004;18(3):426-433. [Acesso em: 20 ago. 2022]. Disponível em: doi:10.1038/sj.leu.2403273.
53. Panayiotidis P, Jones D, Ganeshaguru K, Foroni L, Hoffbrand AV. Human bone marrow stromal cells prevent apoptosis and support the survival of chronic lymphocytic leukaemia cells in vitro. *Br J Haematol.* 1996;92(1):97-103. [Acesso em: 20 ago. 2022]. Disponível em: doi:10.1046/j.1365-2141.1996.00305.x.
54. Burt R, Dey A, Aref S, Aguiar M, Akarca A, Bailey K, et al. Activated

- stromal cells transfer mitochondria to rescue acute lymphoblastic leukemia cells from oxidative stress. *Blood*. 2019;134(17):1415-1429. [Acesso em: 20 ago. 2022]. Disponível em: doi:10.1182/blood.2019001398.
55. Xu Z, Xiong D, Zhang J, Zhang J, Chen X, Chen Z, et al. Bone marrow stromal cells enhance the survival of chronic lymphocytic leukemia cells by regulating HES-1 gene expression and H3K27me3 demethylation. *Oncol Lett*. 2018;15(2):1937-1942. [Acesso em: 20 ago. 2022]. Disponível em: doi:10.3892/ol.2017.7450.
56. Yu L, Mu Y, Sa N, Wang H, Xu W. Tumor necrosis factor  $\alpha$  induces epithelial-mesenchymal transition and promotes metastasis via NF- $\kappa$ B signaling pathway-mediated TWIST expression in hypopharyngeal cancer. *Oncol Rep*. 2014;31(1):321-327. [Acesso em: 20 ago. 2022]. Disponível em: doi:10.3892/or.2013.2841.
57. Yoshimatsu Y, Wakabayashi I, Kimuro S, Takahashi N, Takahashi K, Kobayashi M, et al. TNF- $\alpha$  enhances TGF- $\beta$ -induced endothelial-to-mesenchymal transition via TGF- $\beta$  signal augmentation. *Cancer Sci*. 2020;111(7):2385-2399. [Acesso em: 20 ago. 2022]. Disponível em: doi:10.1111/cas.14455.
58. Zhang S, Fan Y, Qin L, Fang X, Zhang C, Yue J, et al. IL-1 $\beta$  augments TGF- $\beta$  inducing epithelial-mesenchymal transition of epithelial cells and associates with poor pulmonary function improvement in neutrophilic asthmatics. *Respir Res*. 2021;22(1):216. [Acesso em: 20 ago. 2022]. Disponível em: doi:10.1186/s12931-021-01808-7.
59. Chen SC, Liao TT, Yang MH. Emerging roles of epithelial-mesenchymal transition in hematological malignancies. *J Biomed Sci*. 2018;25(1):37. [Acesso em: 20 ago. 2022]. Disponível em: doi:10.1186/s12929-018-0440-6.
60. Carmichael CL, Wang J, Nguyen T, Kolawole O, Benyoucef A, De Mazière C, et al. The EMT modulator SNAI1 contributes to AML pathogenesis via its interaction with LSD1. *Blood*. 2020;136(8):957-973. [Acesso em: 20 ago. 2022]. Disponível em: doi:10.1182/blood.2019002548.
61. Cosset E, Hamdan G, Jeanpierre S, Voeltzel T, Sagorny K, Hayette S, et al. Deregulation of TWIST-1 in the CD34+ compartment represents a novel prognostic factor in chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2011;117(5):1673-1676. [Acesso em: 20 ago. 2022]. Disponível em: doi:10.1182/blood-2009-11-254680.
62. Pan G, Liu Y, Shang L, Zhou F, Yang S. EMT-associated microRNAs and their roles in cancer stemness and drug resistance. *Cancer Commun (London, England)*. 2021;41(3):199-217. [Acesso em: 20 ago. 2022]. Disponível em: doi:10.1002/cac2.12138.
63. Brenner AK, Nepstad I, Bruserud Ø. Mesenchymal stem cells support survival and proliferation of primary human acute myeloid leukemia cells through heterogeneous molecular mechanisms. *Front Immunol*. 2017;8:106. [Acesso em: 20 ago. 2022]. Disponível em: doi:10.3389/fimmu.2017.00106.
64. Hong D, Messier TL, Tye CE, Dobson JR, Fritz AJ, Sikora KR, et al. Runx1 stabilizes the mammary epithelial cell phenotype and prevents epithelial to mesenchymal transition. *Oncotarget*. 2017;8(11):17610-17627. [Acesso em: 20 ago. 2022]. Disponível em: doi:10.18632/oncotarget.15381.
65. Bhojwani D, Pei D, Sandlund JT, Jeha S, Ribeiro RC, Rubnitz JE, et al. ETV6-RUNX1- positive childhood acute lymphoblastic leukemia: improved outcome with contemporary therapy. *Leukemia*. 2012;26(2):265-270. [Acesso em: 20 ago. 2022]. Disponível em: doi:10.1038/leu.2011.227.
66. Pandey N, Yadav G, Kushwaha R, Verma PS, Singh US, Kumar A, et al. Effect of Imatinib on Bone Marrow Morphology and Angiogenesis in Chronic Myeloid Leukemia. Beksac M, ed. *Adv Hematol*. 2019;2019:1835091. [Acesso em: 20 ago. 2022]. Disponível em: doi:10.1155/2019/1835091.
67. Landry WD, Woolley JF, Cotter TG. Imatinib and Nilotinib inhibit Bcr-Abl-induced ROS through targeted degradation of the NADPH oxidase subunit p22phox. *Leuk Res*. 2013;37(2):183-189. [Acesso em: 20 ago. 2022]. Disponível em: doi:10.1016/j.leukres.2012.11.003.
68. Jackson RC, Radvovoyevitch T. Evolutionary dynamics of chronic myeloid leukemia Progression: the progression-inhibitory effect of imatinib. *AAPS J*. 2016;18(4):914-922. [Acesso em: 20 ago. 2022]. Disponível em: doi:10.1208/s12248-016-9905-2.
69. Burger H, van Tol H, Brok M, Wimer EAC, Bruijn EA de, Guetens G, et al. Chronic imatinib mesylate exposure leads to reduced intracellular drug accumulation by induction of the ABCG2 (BCRP) and ABCB1 (MDR1) drug transport pumps. *Cancer Biol Ther*. 2005;4(7):747-752. [Acesso em: 20 ago. 2022]. Disponível em: doi:10.4161/cbt.4.7.1826.
70. Gottesman MM, Pastan I. Biochemistry of multidrug resistance mediated by the multidrug transporter. *Annu Rev Biochem*. 1993;62:385-427. [Acesso em: 20 ago. 2022]. Disponível em: doi:10.1146/annurev.bi.62.070193.002125.
71. Li W, Ding Q, Ding Y, Lu L, Wang X, Zhang Y, et al. Oroxylin A reverses the drug resistance of chronic myelogenous leukemia cells to imatinib through CXCL12/CXCR7 axis in bone marrow microenvironment. *Mol Carcinog*. 2017;56(3):863-876. [Acesso em: 20 ago. 2022]. Disponível em: doi:10.1002/mc.22540.

# PORTAL DE PERIÓDICOS DA MARINHA

**TODAS AS REVISTAS REUNIDAS EM UM SÓ ESPAÇO.**

OTIMIZE SEUS PROCESSOS EDITORIAIS E  
PRESERVE A MEMÓRIA DA MARINHA!

**PARTICIPE DESSA INICIATIVA!**

**WWW.PORTALDEPERIODICOS.MARINHA.MIL.BR**

**MAIS DE 180 MIL ACESSOS POR ANO**

