

Expressão do gene *ABCA7* como indicador de adesão terapêutica ao Mesilato de Imatinib em pacientes com Leucemia Mieloide Crônica

Expression of the *ABCA7* gene as adherence indicator to Imatinib Mesylate in patients with Chronic Myeloid Leukemia

DOI:10.34119/bjhrv4n1-149

Recebimento dos originais: 21/12/2020

Aceitação para publicação: 22/01/2021

Adriane Maria Bezerra da Silva

Doutoranda em Genética e Biologia Molecular

Instituição: Universidade Federal do Pará

Endereço: Av. Augusto Corrêa, 01, Cidade Universitária Prof. José da Silveira Netto –
Guamá – Belém/PA

E-mail: adrianedemaria@gmail.com

Caroline Aquino Moreira-Nunes

Doutora em Genética e Biologia Molecular

Instituição: Universidade Federal do Ceará

Endereço: Rua Coronel Nunes de Melo, 1000 - Rodolfo Teófilo- Fortaleza/CE

E-mail: carolfam@gmail.com

José Alexandre Rodrigues de Lemos

Doutor em Genética e Biologia Molecular

Instituição: Universidade Federal do Pará

Endereço: Av. Augusto Corrêa, 01, Cidade Universitária Prof. José da Silveira Netto –
Guamá – Belém/PA

E-mail: jose.alexandre@icloud.com

RESUMO

A adesão terapêutica ao Mesilato de Imatinib (MI), medicamento em primeira linha utilizado para monitorar a resposta do indivíduo com Leucemia Mielóide Crônica (LMC), é fundamental para apresentar respostas duradouras. O gene *ABCA7* apresentou expressão diferenciada em estudo de sequenciamento de transcriptoma em pacientes com LMC, motivo pelo qual foi quantificado a expressão deste gene em células do sangue periférico de pacientes portadores de LMC para ser validado como gene envolvido na resposta à adesão do paciente ao MI como indicador molecular de adesão. Foi realizada análise da expressão gênica do gene *ABCA7* com base nos valores do *cycle threshold* (CT) através de PCR em Tempo Real. A análise estatística foi realizada através do programa BIOESTAT 5.0 para comparação da expressão entre pacientes e controles, levando em consideração a definição de resposta dos pacientes ao tratamento. Na comparação em relação a resposta ao tratamento observou-se valores significativos em indivíduos controle *ABCA7* sem LMC comparados a pacientes controles ($p < 0,001$) e a pacientes com resposta alerta ($p = 0,0165$). O gene *ABCA7* possivelmente está associado à adesão terapêutica, sendo um forte candidato a indicador molecular de adesão de pacientes com LMC tratados com MI.

Palavras-chave: Leucemia Mieloide Crônica, Mesilato de Imatinib, Gene *ABCA7*, Adesão terapêutica, Indicador molecular.

ABSTRACT

Adherence to treatment with Imatinib Mesylate (IM), a frontline medication for Chronic Myeloid Leukemia (CML), is essential to guarantee a lasting, long-term response to the medication. The *ABCA7* gene presented different levels of expression in a study of the sequencing of the transcriptome in patients with CML. Given this, the expression of this gene in the peripheral blood cells of patients with CML was quantified with the objective of validating the gene as a molecular indicator of the adherence of patients to treatment with IM. The expression of the *ABCA7* gene was analyzed based on cycle threshold (CT) values measured using real time PCR. The statistical analysis was run in the BIOESTAT 5.0 program to compare gene expression between patients and controls, taking the response of the patients to the treatment into account. Response to the treatment was significantly different when comparing the *ABCA7* in the CML-free control group with control patients ($p < 0.001$) and patients with an alert response ($p = 0.0165$). The *ABCA7* gene may be associated with treatment adherence, and is thus a potential candidate for a molecular indicator of the adherence of patients with CML to treatment with IM.

Keywords: Chronic Myeloid Leukemia, Imatinib Mesylate, *ABCA7* gene, Therapeutic adherence, Molecular indicator.

1 INTRODUÇÃO

A Leucemia Mieloide Crônica (LMC) é uma doença mieloproliferativa clonal associada à translocação recíproca $t(9;22)(q34;q11)$ que leva ao surgimento de um gene quimérico *bcr-abl* cuja oncoproteína possui uma tirosino cinase desregulada. Sua principal característica é a presença do cromossomo Philadelphia (Ph) (DRUKER, 2002) e seu diagnóstico depende da presença do cromossomo Ph e/ou da presença do rearranjo *bcr-abl* (SOUZA et al., 2013). Possui incidência de 1 a 2 casos por 100.000 pessoas/ano com idade média de diagnóstico em torno de 65 anos (HEHLMANN et al., 2007); por outro lado no Brasil é diagnosticado mais cedo com no mínimo dez anos comparado com a literatura internacional (BORTOLHEIRO et al., 2008).

A terapêutica na LMC visa obter a resposta completa, podendo ser avaliada através das respostas progressivas: hematológica, citogenética e molecular, que correspondem à diminuição gradual do número de células leucêmicas no doente (ALMEIDA et al., 2009). Segundo Baccarani et al. (2013), o fator prognóstico mais importante é a resposta ao tratamento com inibidores de tirosina cinase (ITCs), que pode ser classificada em Ótima, Alerta e Falha e verificadas em períodos de três meses, seis meses, doze meses e qualquer tempo. A avaliação das respostas permitem monitorar a doença, favorecendo mudanças na terapia se houver necessidade, uma vez que as reações

adversas oriundas dos ITCs podem acarretar na não adesão ao tratamento e interferir na qualidade de vida dos pacientes (RIBEIRO et al., 2020).

O Mesilato de Imatinib (MI), medicamento que compõe o tratamento da LMC em primeira linha (VON BUBNOFF e DUYSER, 2010) é utilizado para monitorar a resposta do paciente quanto ao tipo de resposta e detecção de eventuais resistências ao tratamento. O uso do MI demonstra uma maior eficácia na fase inicial da doença (AQUINO et al., 2009) e seu principal objetivo é a resposta citogenética completa, pois está relacionada à maior sobrevida (LAVALLADE et al., 2008). Existe correlação entre níveis plasmáticos baixos de MI e falha em alcançar resposta citogenética (PICARD et al., 2007). Dessa forma os níveis plasmáticos do MI que não se enquadram nas faixas terapêuticas recomendadas podem estar relacionados com a falta de adesão dos pacientes.

A adesão terapêutica, segundo a World Health Organization (2003), “é a medida com que o comportamento de uma pessoa – tomar a sua medicação, seguir a dieta e/ ou mudar seu estilo de vida – corresponde às recomendações de um profissional de saúde”. Dentre os métodos diretos de avaliação da adesão terapêutica o auto-relato é um dos mais simples e de mais fácil aplicação, exemplificado por questionários e entrevistas (FARMER, 1999). Dados referentes à adesão do MI em pacientes com LMC demonstraram que não há obtenção de resposta molecular completa se a adesão ao tratamento for $\leq 90\%$ e não se atinge resposta molecular maior se adesão $\leq 80\%$ (MARIN et al., 2010).

O papel terapêutico importante para superar a resistência a medicamentos pode ser o estudo do influxo e do efluxo de drogas que pode fornecer uma base racional para o uso de uma combinação de inibidores da tirosino-quinase (APPERLEY, 2007). As proteínas pertencentes à família de Transportadores ABC - *ATP-binding cassette family* (ABC Family) são amplamente reconhecidas pela sua importância no efluxo de drogas nas células (SCHINKEL e JONKER, 2003) e podem participar do transporte de lipídeos e colesterol, além da resistência a multidrogas (REES et al., 2009). O gene *ABCA7*, pertencente à família de Transportadores ABC, apresentou expressão diferenciada em estudo de sequenciamento massivo de transcriptoma, mostrando uma expressão de 1,47 vezes menor em sangue periférico em pacientes com LMC quando comparado ao grupo controle (MOREIRA-NUNES et al., 2013).

O gene *ABCA7* é expresso em tecidos mielo-linfático com maior expressão em leucócitos periféricos, timo, baço, e medula óssea sugerindo dessa forma um papel fundamental no desenvolvimento de linhagens celulares hematopoiéticas (KAMINSKI et

al., 2000). A transcrição da expressão do gene *ABCA7* é regulada por colesterol celular negativamente via proteína de ligação do elemento de regulação de esterol-2(SREBP2) (IWAMOTO et al., 2006), proteína envolvida no metabolismo lipídico que pode estar relacionada na progressão do câncer (LETTIERI BARBATO et al., 2014). O gene *ABCA7* está associado com a fagocitose em vários alvos, incluindo a apoptose das células (ABEDOHMAE et al., 2012).

Segundo a World Health Organization (2003), melhorar a adesão ao tratamento pode ser o melhor investimento para gerenciar as condições crônicas de maneira efetiva. Desta forma este trabalho objetivou quantificar a expressão do gene *ABCA7* em células do sangue periférico de pacientes portadores de LMC e validá-lo como gene envolvido na adesão do paciente ao Mesilato de Imatinibe, como indicador molecular de adesão.

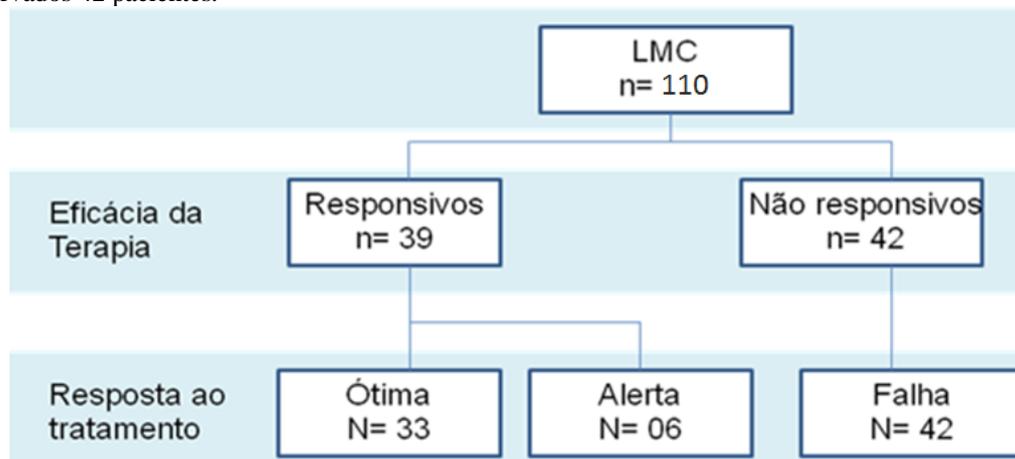
2 ESTRATÉGIA METODOLÓGICA

Pacientes

A população de estudo foi composta por 110 pacientes do Hospital Ophir Loyola (65 homens e 45 mulheres) diagnosticados com LMC, em tratamento com MI e monitoramento molecular de *bcr-abl* no Centro de Hemoterapia e Hematologia do Pará (HEMOPA), por 35 indivíduos controle sem LMC, e 29 indivíduos em diagnóstico, ainda sem tratamento, que foram os pacientes controles. O consentimento informado foi obtido para todos os pacientes de acordo com as diretrizes institucionais. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Fundação HEMOPA, recebendo o certificado de número CAAE: 07039412.0.0000.0015 em 24 de outubro de 2012.

A relação masculino/feminino foi de 65/45 com uma mediana de idade de 43 anos. A eficácia da terapia foi observada de acordo com a resposta do paciente ao tratamento. Foram considerados responsivos os pacientes que apresentaram resposta Ótima e Alerta, e não responsivos os que apresentaram falha de resposta. O fluxograma de estudo é mostrado na figura 1.

Figura 1. Fluxograma de estudo. Cento e dez pacientes foram incluídos neste estudo. Do total analisado, 39 apresentaram-se responsivos à terapia com o Imatinib e 42 não responsivos. Os pacientes responsivos foram classificados de acordo com a resposta: Ótima ou Alerta, onde foram encontrados 33 e seis pacientes respectivamente. A resposta Falha foi classificada no grupo dos pacientes não responsivos, onde foram observados 42 pacientes.



Fonte: Elaboração própria

Extração de RNA em sangue total e transcrição reversa (RT-PCR)

A extração de RNA de leucócitos periféricos foi executada com o protocolo de extração trizol-cloroformio realizado conforme instrução do fabricante. O RNA total foi extraído pelo método TRIzol® Reagent (Invitrogen, USA), conforme instruções do fabricante e algumas modificações. Em seguida realizou-se a reação de RT-PCR no termociclador *Gene Amp PCR System 9700 (Applied Biosystems)*, com o kit *High-Capacity cDNA Reverse Transcription (LifeTech)*. Foi preparada de acordo com as instruções protocoladas pelo fabricante uma solução de 20 µL contendo os reagentes do kit (10x RT Buffer, 25X dNTP Mix, 10x RT *Random Primers e MultiScribe™ Reverse Transcriptase*) e água ultra-pura, e posteriormente foi adicionado 20 µL do RNA hidratado. O total de 40 µL foi levado ao termociclador seguindo o perfil térmico de duas etapas com 37°C por 60 minutos, 85°C por 5 minutos e finalizado com um resfriamento de 4°C. Ao termino da reação o cDNA foi congeladas no freezer -20°C.

PCR-Tempo real

A reação da PCR em Tempo Real foi realizada utilizando o kit comercial *TaqMan Gene Expression Master Mix + Assay-by-Design® (Applied Biosystems)*, no equipamento *ABI Prism 7000 (Applied Biosystems)* Quantificou-se o gene *ABL*, como controle, os transcritos *b2a2* e *b3a2* para monitoramento da LMC, e o gene *ABCA7* pesquisado. A reação foi composta de 3 µL de cDNA das amostras, anteriormente preparada, 6,8 µL de água ultra-pura, 10 µL do master mix e 0,8 µL de Assays (de acordo

com o gene alvo), totalizando uma reação de 20 µL para cada amostra e gene. Todas as reações ficaram incubadas a 50 °C durante 2 min, 60 °C durante 30 min e 95 °C durante 10 min, seguido por 50 ciclos de 95 °C durante 15s e 60 °C durante 1 min.

Análise da expressão gênica.

A análise da expressão gênica teve como base os valores do *cycle threshold* (CT), no qual é o número do ciclo no nível limiar de captação da fluorescência, sendo, portanto a métrica estatística primária de interesse.²² A expressão gênica foi calculado de acordo com Lemos e colaboradores (2005),²³ seguindo a fórmula:

$$\frac{2^{-CT(\text{Alvo})}}{2^{-CT(\text{Controle})}} \times 10^6$$

Análise estatística

As análises estatísticas foram realizadas utilizando o software estatístico Bioestat 5.0. A partir dos valores de CT, foi realizado a comparação da expressão gênica entre pacientes e controles, levando em consideração a definição de resposta dos pacientes ao tratamento e a eficácia da terapia. Os grupos foram comparados através do teste Mann Whitney, sendo considerados significativos os valores de $p \leq 0,05$.

3 RESULTADOS

A análise da expressão gênica do *ABCA7* mostrou que sua expressão variou entre pacientes e controle (Tabela 1). O grupo controle quando comparado ao grupo de pacientes controle apresentou diferença estatística ($p < 0,001$), o qual mostra que a expressão deste gene encontra-se diminuída em sangue periférico em pacientes com LMC.

Tabela 1 Comparação da expressão gênica do *ABCA7* dos grupos de resposta em relação ao controle.

	Indivíduos controle sem LMC
*Pacientes Controle	$p < 0,001$
Resposta Ótima	$p = 0,4766$
Resposta Alerta	$p = 0,0165$
Falha de Resposta	$p = 0,8660$

* Pacientes no momento do diagnóstico (ainda sem tratamento)

A avaliação da resposta terapêutica do MI mostrou que a expressão gênica do *ABCA7* é variável dependendo da resposta ao medicamento. Quando os pacientes apresentaram Resposta Ótima ou Falha de Resposta não houve diferença significativa, porém, ao apresentar-se em Resposta Alerta a expressão mostrou-se relevante ($p < 0,05$). Este resultado possivelmente está associado à não adesão ao tratamento com MI.

4 DISCUSSÃO

No presente estudo, a mediana de idade no momento do diagnóstico foi de 43 anos, o qual corrobora com estudo nacional (BORTOLHEIRO et al., 2008) que mostra uma mediana de no mínimo dez anos mais baixa quando comparada com a literatura internacional que é em torno de 65 anos no momento do diagnóstico (HEHLMANN et al., 2007).

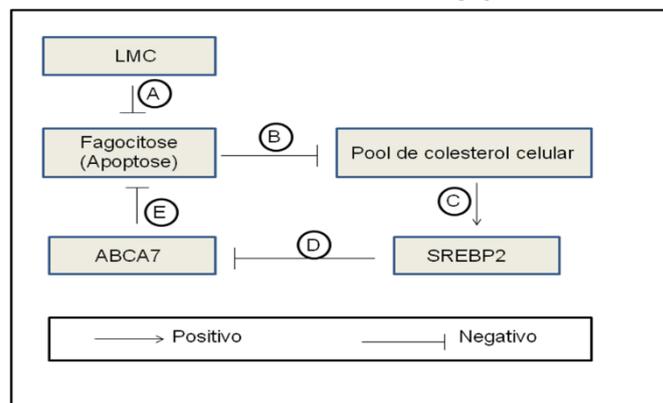
O presente estudo corroborou com o estudo de Moreira-Nunes et al. (2013) ao apresentar expressão diferenciada do gene *ABCA7* entre pacientes controle e indivíduos controle sem LMC ($p < 0,001$). Foi verificado que a expressão gênica do *ABCA7* encontra-se diminuída na fase mais precoce do câncer (diagnóstico), o que não corrobora com Furuta et al. (2010) que afirmam que genes envolvidos em vias metabólicas se encontram mais elevados nesta fase.

A adesão, até este momento, é o principal fator de influência em pacientes com LMC que estão com resposta citogenética completa. A obtenção da resposta molecular em 18 meses está associada à adesão ao MI, o que mostra a relação entre a adesão ao MI por parte do paciente e a resposta clínica da LMC (MARIN et al., 2010). A baixa adesão é o principal fator contributivo para a perda de resposta citogenética e falência do tratamento em pacientes com terapêutica de longo prazo (IBRAHIM et al., 2011). Em pacientes tratados com MI durante anos a baixa adesão pode ser o motivo principal para não se obter respostas moleculares adequadas (MARIN et al., 2010). A escolha de um método para medir a adesão deve ser baseada na utilidade e confiabilidade do método (FARMER, 1999).

O fato da transcrição do gene *ABCA7* ser regulada por colesterol celular negativamente via SREBP2 (IWAMOTO et al., 2006), e os SREBPs serem reguladores de transcrição do metabolismo lipídico e crescimento celular e sua sinalização, sendo sua perda de atividade inibidora de crescimento de células cancerosas (Williams et al., 2013) deduzimos que esta proteína deve estar com atividade aumentada em pacientes com LMC, devido o gene *ABCA7* apresentar-se reduzido em pacientes controle ($p < 0,001$).

A função fisiológica mais provável do *ABCA7* é a fagocitose, pois há indicações de que o HDL desempenha um papel na regulação da atividade fagocitária celular através do *ABCA7* (ABE-DOHMAE e YOKOYAMA, 2012). Através dos estudos de Iwamoto et al. (2006) & Abe-Dohmae e Yokoyama (2012) referentes ao mecanismo de ação do colesterol celular na função do *ABCA7* e da ligação do SREBP2 nesse processo, propomos que para que a expressão deste gene se encontre com valores próximos do grupo controle sem LMC, a proteína SREBP2 deve reduzir sua atividade. Assim, a expressão do gene *ABCA7* iria se aproximar dos valores normais e a fagocitose iria se normalizar. A figura 2 resume a possível relação da proteína SREBP2 na expressão do gene *ABCA7* na LMC.

Figura 2. Associação da expressão do gene *ABCA7* na Leucemia Mielóide Crônica. Na LMC o processo de apoptose celular está inibido (A). A fagocitose de alvos ricos em colesterol (por exemplo, células em apoptose) inibe a SREBP2. Desta forma, como a apoptose está inibida o nível de colesterol celular irá diminuir (B) e a atividade da SREBP2 será ativada (C). (D) SREBP2 ativada irá regular de forma negativa a transcrição de *ABCA7*. Como o *ABCA7* aumenta a atividade fagocitária celular in vivo e in vitro, e este se encontra reduzido o processo de fagocitose será inibido (E). LMC: Leucemia Mielóide Crônica; SREBP2: Proteínas de ligação do elemento de regulação do esterol.



Fonte: Elaboração própria.

A avaliação da resposta terapêutica do MI observado na Tabela 1 mostrou que a expressão gênica do *ABCA7* é variável dependendo da resposta ao medicamento. Quando os pacientes apresentaram Resposta Ótima ou Falha de Resposta não houve diferença significativa quando comparados ao grupo controle sem LMC, porém, ao apresentar-se em Resposta Alerta a expressão mostrou-se relevante ($p < 0,05$), que pode indicar uma não associação à falta de medicação. Dessa forma, possivelmente o gene *ABCA7* está associado à adesão terapêutica.

5 CONCLUSÃO

Pode-se, assim, concluir que possivelmente o gene *ABCA7* está associado à adesão terapêutica e pode contribuir para prever se haverá respostas ao tratamento, auxiliando nas decisões terapêuticas que serão tomadas para proporcionar melhores condições de sobrevivência dos pacientes, pois a adesão ao tratamento com o MI é determinante para obtenção da melhor resposta terapêutica. O gene *ABCA7* é um forte candidato a indicador molecular de adesão de pacientes com LMC tratados com MI.

REFERÊNCIAS

- ABE-DOHMAE S, YOKOYAMA S. ABCA7: a potential mediator between cholesterol homeostasis and the host defense system. **Clin Lipidol [Internet]**. 2012;7(6):677–87.
- ALMEIDA A, CASTRO I, COUTINHO J, GUERRA L, MARQUES H, PEREIRA AM. Tratamento E Monitorização. **Acta Med Port**. 2009;537–44.
- APPERLEY JF. Part I: mechanisms of resistance to imatinib in chronic myeloid leukaemia. **Lancet Oncol**. 2007;8:1018–1029.
- AQUINO SS, GONÇALVES RP, SILVA LB. Acompanhamento farmacoterapêutico dos pacientes com leucemia mieloide crônica em uso de mesilato de imatinibe na Universidade Federal do Ceará. Ver. **Bra. Hematol. Hemoter**. 2009, 31(3): 137–142.
- AYRES M, AYRES MJR, AYRES DL, SANTOS AS. BIOESTAT: Aplicações estatísticas nas áreas das ciências biológicas e médicas. **Soc Civ Mamirauá**. 2008.
- BACCARANI M, DEININGER MW, ROSTI G, HOCHHAUS A, SOVERINI S, APPERLEY JF, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. **Blood**. 2013;122(6):872–84.
- BORTOLHEIRO TC, CHIATTONE CS. Leucemia Mielóide Crônica : história natural e classificação. **Rev Bras Hematol Hemoter**. 2008;30(Supl. 1):3–7.
- DE ALMEIDA RIBEIRO AC, PRATTI JES, NOGUEIRA TA & CORDEIRO BC. Acompanhamento Farmacoterapêutico e a Detecção de Reações Adversas a Inibidores de Tirosinoquinase utilizados no Tratamento da Leucemia Mielóide Crônica. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 3, n. 6, p. 19438-19454, 2020.
- DE LEMOS JA, DE OLIVEIRA CM, SCERNI AC, BENTES AQ, BELTRÃO AC, BENTES IR, et al. Differential molecular response of the transcripts B2A2 and B3A2 to imatinib mesylate in chronic myeloid leukemia. **Genet Mol Res**. 2005;4:803–11.
- DRUKER BJ. Perspectives on the development of a molecularly targeted agent. **Cancer Cell**. 2002;1(1):31–6.
- FARMER KC. Methods for measuring and monitoring medication regimen adherence in clinical trials and clinical practice. **Clin Ther**. 1999;21:1074–90.
- FURUTA, E, OKUDA, H, KOBAYASHI, A, et al. Metabolic genes in cancer: their roles in tumor progression and clinical implications. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer**, v. 1805, n. 2, p. 141-152, 2010.
- HEHLMANN R, HOCHHAUS A, BACCARANI M, LEUKEMIANET E. Chronic myeloid leukaemia. **Lancet**. 2007;370.
- IBRAHIM AR, ELIASSON L, APPERLEY JF, MILOJKOVIC D, BUA M, SZYDLO R, et al. Poor adherence is the main reason for loss of CCyR and imatinib failure for chronic myeloid leukemia patients on long-term therapy. **Blood**. 2011;117 (14):3733-6.

IWAMOTO N, ABE-DOHMAE S, SATO R, YOKOYAMA S. ABCA7 expression is regulated by cellular cholesterol through the SREBP2 pathway and associated with phagocytosis. **J Lipid Res.** 2006;47(9):1915–27.

KAMINSKI WE, ORSÓ E, DIEDERICH W, KLUCKEN J, DROBNIK W, SCHMITZ G. Identification of a novel human sterol-sensitive ATP-binding cassette transporter (ABCA7). **Biochem Biophys Res Commun.** 2000;273(2):532–8.

LAVALLADE H DE, APPERLEY JF, KHORASHAD JS, MILOJKOVIC D, REID AG, BUA M, et al. Imatinib for Newly Diagnosed Patients With Chronic Myeloid Leukemia : Incidence of Sustained Responses in an Intention-to-Treat Analysis. **J Clin Oncol.** 2008;26(20).

LETTIERI BARBATO D, VEGLIANTE R, DESIDERI E, CIRIOLO MR. Managing lipid metabolism in proliferating cells: New perspective for metformin usage in cancer therapy. **Biochim Biophys Acta - Rev Cancer [Internet].** Elsevier B.V.; 2014;1845(2):317–24.

MARIN D, BAZEOS A, MAHON F, ELIASSON L, MILOJKOVIC D, BUA M, et al. Adherence Is the Critical Factor for Achieving Molecular Responses in Patients With Chronic Myeloid Leukemia Who Achieve Complete Cytogenetic Responses on Imatinib. **Clin Oncol.** 2010;28(14):2381–2388.

MOREIRA-NUNES CF, AZEVEDO TC, BELTRÃO AC, FRANCÊS LT, SOUSA RG, SILVA IT, et al. Differentially expressed genes responsible for insensitivity of CD34+ cells to kinase inhibitors in patients with chronic myeloid leukemia. **BMC Proc [Internet].** 2013;7(Suppl 2):O1.

PICARD S, TITIER K, ETIENNE G, TEILHET E, DUCINT D, BERNARD M, et al. Trough imatinib plasma levels are associated with both cytogenetic and molecular responses to standard-dose imatinib in chronic myeloid leukemia. **Blood** 2007; 109: 3496–3499.

REES DC, JOHNSON E, LEWINSON O. ABC transporters : The power to change. **Nat Rev Mol Cell Biol.** 2009;10(3):218–227.

SCHINKEL A H, JONKER JW. Mammalian drug efflux transported of the ATP binding cassette (ABC) family: an overview. **Adv Drug Deliv Rev [Internet].** 2003;55:3–29.

SOUZA C A, PAGNANO KB., BENDIT I, CONCHON M, FREITAS CMMM, MOELLMANN, A; FUNKE V A. M, et al. Leucemia mieloide crônica Chronic myeloid leukemia. **Rev Assoc Médica Bras.** 2013;9(3):220–32.

VON BUBNOFF N, DUYSER J. Chronic Myelogenous Leukemia. **Dtsch Arztebl Int.** 2010;107(7):114–21.

WORLD HEALTH ORGANIZATION, Adherence to long-term therapies: evidence for action, Switzerland: Publications, 2003.

WILLIAMS KJ, ARGUS JP, ZHU Y, WILKS MQ, MARBOIS BN, YORK AG, KIDANI Y, POURZIA AL, AKHAVAN D, LISIERO DN, et al. An Essential Requirement for the SCAP/SREBP Signaling Axis to Protect Cancer Cells from Lipotoxicity. **Cancer Res.** 2013, 73, 2850–2862.

YUAN JS, REED A, CHEN F, STEWART CN. Statistical analysis of real-time PCR data. **BMC Bioinformatics.** 2006;7:85.