

## Mieloma múltiplo: perspectivas prognósticas à luz da genômica

Multiple myeloma: prognostic perspectives according to genomics

Júlia Faleiro Martins<sup>1</sup>

Alessandra Marques Cardoso<sup>2</sup>

### Resumo

De acordo com a literatura, cerca de 10 a 20% dos pacientes com Mieloma Múltiplo (MM) vêm a óbito dentre 2 e 3 anos após o diagnóstico, casos conhecidos como MM de alto risco. Estudos revelam que desfechos graves estão relacionados a anormalidades genéticas que podem influenciar no desenvolvimento da doença. O presente estudo objetivou realizar uma revisão integrativa da literatura acerca dos biomarcadores genômicos associados ao prognóstico no MM. Apresenta-se como uma revisão integrativa da literatura com seleção de estudos consultados nas plataformas eletrônicas: Embase, *Web of Science* e PubMed, sendo utilizados os seguintes Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) no idioma inglês, utilizando o operador booleano “AND” e “OR” para combinação dos termos: *multiple myeloma, genomics e prognosis*, compreendido entre 2023 e 2025. Os estudos analisados demonstraram que alterações na expressão de miRNAs, como miR-16, miR-21, miR-25 e miR-221/222, lncRNAs, como NEAT1, circRNAs e genes associados à via p53 estão fortemente associados ao prognóstico, à sobrevida global e à resposta terapêutica no mieloma múltiplo. Ademais, alguns genes, como TYROBP e FAM72D, mostraram potencial para prever recidiva e agressividade tumoral, enquanto os genes relacionados à piroptose (PRGs) sugerem novas vias de estudo prognóstico. Os resultados desta pesquisa indicam que alterações genômicas específicas estão fortemente associadas ao prognóstico, à progressão e à resposta terapêutica no MM, destacando o potencial da genômica como ferramenta essencial para a estratificação de risco e o desenvolvimento de terapias personalizadas.

**Palavras-chave:** Mieloma Múltiplo; Genômica; Prognóstico.

<sup>1</sup> Graduação em Biomedicina. Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC Goiás).

<sup>2</sup> Doutora e Mestre em Medicina Tropical e Saúde Pública, Professora da Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC Goiás), Biomédica da Secretaria de Estado da Saúde de Goiás (SES-GO).

## Abstract

According to the literature, approximately 10 to 20% of patients with Multiple Myeloma (MM) die within 2 until 3 years after diagnosis, these cases are referred to as high-risk MM. Studies have shown that poor outcomes are associated with genetic abnormalities that may influence disease development. This study aimed to conduct an integrative review of the literature on genomic biomarkers associated with prognosis in MM. An integrative literature review was carried out based on the selection of studies from the electronic databases Embase, Web of Science, and PubMed. The following Health Sciences Descriptors (DeCS) in English were used, combined with the Boolean operators "AND" and "OR": multiple myeloma, genomics and prognosis. The search covered studies published between 2023 and 2025. The studies analyzed demonstrated that alterations in the expression of miRNAs, such as miR-16, miR-21, miR-25, and miR-221/222, lncRNAs such as NEAT1, circRNAs, and genes associated with the p53 pathway are strongly associated with prognosis, overall survival, and therapeutic response in multiple myeloma. Moreover, certain genes, such as TYROBP and FAM72D, showed potential to predict recurrence and tumor aggressiveness, while PRGs (pyroptosis-related genes) suggest new pathways for prognostic investigation. The results of this review indicate that specific genomic alterations are strongly associated with prognosis, disease progression, and therapeutic response in MM, highlighting the potential of genomics as an essential tool for risk stratification and the development of personalized therapies.

**Keywords:** Multiple Myeloma; Genomics; Prognosis.

## INTRODUÇÃO

O mieloma múltiplo (MM) é uma neoplasia maligna de origem hematológica, caracterizada pela proliferação incontrolável de plasmócitos, células sanguíneas que atuam na secreção de anticorpos, provenientes da medula óssea. Nesta enfermidade, as células comprometidas produzem e secretam a M proteína, uma imunoglobulina monoclonal anômala ou fragmentos desta<sup>1,2</sup>.

O MM é considerado o segundo câncer hematológico mais comum do mundo, representando aproximadamente 10% das desordens hematológicas malignas e cerca de 140.000 novos casos diagnosticados ao ano. A doença apresenta uma significativa heterogeneidade clínica, porém, as manifestações clínicas mais características da doença incluem dor óssea, fraturas, hipercalcemia, insuficiência renal e anemia<sup>2,3</sup>.

Origina-se, em sua maioria, de uma condição pré-maligna assintomática conhecida como gamopatia monoclonal de significado indeterminado (*monoclonal gammopathy of undetermined significance* - MGUS), apresentando risco de evolução para MM de 1% ao ano. Essa condição pode ou não evoluir para o MM latente (*smoldering multiple myeloma*, SMM), estágio intermediário entre o MGUS e o MM, o qual está associado com risco de progressão para MM de 10% ao ano<sup>1,4</sup>.

Diante da suspeita de MM, exames laboratoriais como hemograma (para investigação de anemia normocrômica e normocítica) e eletroforese de proteínas séricas (para a quantificação da proteína M) são de extrema importância, além dos exames de creatinina, Lactato desidrogenase (LDH), proteínas totais e frações, proteinúria de 24h, imunofixação sérica e urinária, quantificação de imunoglobulinas, aspirado e biópsia de medula óssea<sup>5</sup>. O diagnóstico definitivo de MM requer



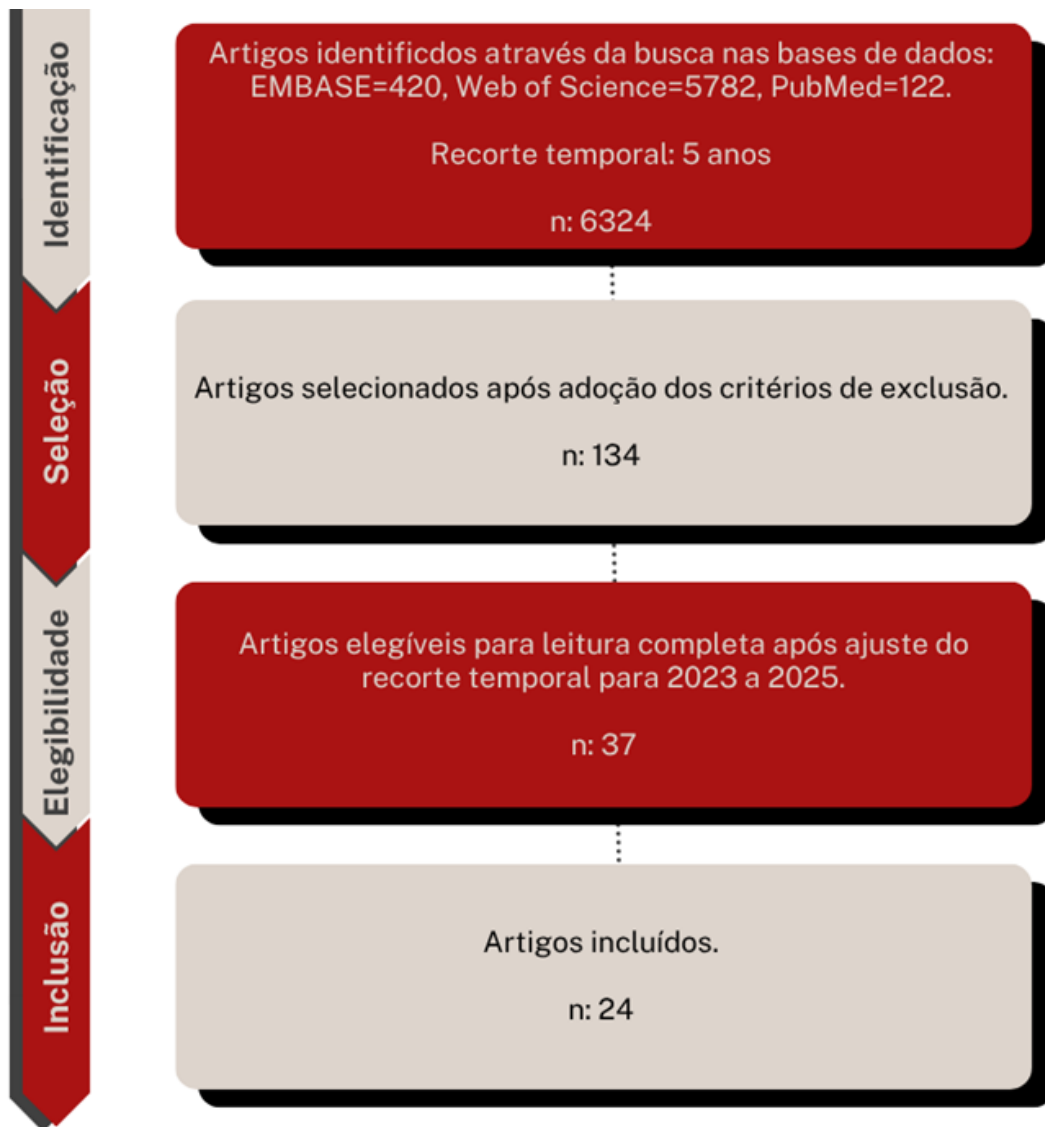
mais de 10% plasmócitos clonais na biópsia de medula óssea, danos aos órgãos terminais e insuficiência renal<sup>6</sup>.

O índice de sobrevivência dos pacientes cresceu mais que o dobro nas últimas décadas, devido às novas abordagens terapêuticas como: quimioterapias combinadas, anticorpos monoclonais e inibidores de pequenas moléculas direcionadas. Porém, 10 a 20% dos pacientes ainda vêm a óbito dentre 2 e 3 anos após o diagnóstico, estes casos são conhecidos como MM de alto risco. Estudos revelam que desfechos graves estão relacionados a anormalidades genômicas, como baixas ou altas expressões de genes, que podem influenciar no desenvolvimento da doença<sup>6,7</sup>. Assim, compreender os perfis gênicos envolvidos é fundamental para refinar o prognóstico e oferecer estratégias terapêuticas personalizadas<sup>8</sup>. Neste contexto, o presente estudo objetivou realizar uma revisão integrativa da literatura abordando os biomarcadores genômicos associados ao prognóstico no mieloma múltiplo.

## MÉTODOS

Apresenta-se como uma revisão integrativa da literatura, a qual permite uma extensa compilação de informações sobre determinado assunto. Foi seguido os critérios do *Preferred Reporting Items for Systemic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA)<sup>9</sup>, realizando uma seleção sistematizada em quatro etapas, sendo elas: identificação, seleção, elegibilidade e inclusão. Foram consultadas nas plataformas eletrônicas: Embase, *Web of Science* e PubMed, sendo utilizados os seguintes Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) no idioma inglês, utilizando o operador booleano “AND” e “OR” para combinação dos termos: *multiple myeloma*, *genomics* e *prognosis*. Foram encontrados 6.324 artigos publicados no período compreendido entre 2019 e 2025. Após a aplicação dos seguintes critérios de exclusão: artigos duplicados, indisponíveis na íntegra, que não abordavam diretamente o tema, indisponíveis em inglês, português e espanhol e artigos pagos, restaram 134 publicações. Com a adoção de um novo recorte temporal (2023-2025) foram selecionados 24 artigos para a elaboração deste trabalho. A Figura 1 apresenta detalhadamente a seleção das referências.



**Figura 1.** Fluxograma representativo da metodologia adotada.

**Legenda:** n = número.

**Fonte:** Elaborado pelas autoras.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

O Quadro 1 sintetiza por ordem cronológica decrescente de publicação, os objetivos e os principais achados de 15 dos 24 artigos incluídos neste estudo, os quais foram produzidos nos países: China, Dinamarca, Egito, Estados Unidos, Grécia, Polônia, Rússia e Turquia.

**Quadro 1.** Parâmetros gerais dos estudos selecionados considerando autores, ano, local da produção, objetivos e principais achados.

AUTORES, ANO	LOCAL DA PRODUÇÃO	OBJETIVOS	PRINCIPAIS ACHADOS
CHEN <i>et al.</i> , 2025 <sup>10</sup>	China	Caracterizar o panorama genômico de pacientes chineses com MM, por meio de WES e RNA-seq, e investigar correlações entre mutações genômicas e desfechos prognósticos.	Mutações no gene NFKBIA foram mais frequentes em NDMM e mutações em UBR5, OBSCN, CACNA1H e HSPG2 foram mais prevalentes em RRMM; Mutações nos genes OBSCN e RB1 foram preditores significativos de uma SLP mais curta em NDMM, assim como a idade, e RB1 também está relacionado com menor SG.
SOUREAS <i>et al.</i> , 2025 <sup>11</sup>	Grécia	Oferecer uma compreensão abrangente dos perfis de miRNAs no MM, com a intenção de identificar miRNAs potencialmente associados ao sistema de estadiamento R-ISS que possuam importância prognóstica para o manejo individualizado dos pacientes.	Análises revelaram que a baixa expressão de miR-221/222 está associado com pior SG, pior prognóstico e estágios de risco mais elevados no R-ISS (redução significativa dos miR-221-3p e miR-222-3p em pacientes R-ISS III em comparação com R-ISS I/II).
VERYASKINA <i>et al.</i> , 2024 <sup>12</sup>	Rússia	Identificar biomarcadores com potencial para melhorar a precisão da avaliação prognóstica no MM.	Foi observada significativa redução na expressão dos genes ASF1B, CD8B e CRISP3, em conjunto com superexpressão de FN1, MEF2B, PD-L1, PPAR $\gamma$ e TERT nas células de MM em comparação com as células de NCBD; Expressão reduzida de TIMP1 acompanhada pela expressão elevada de CD82B e CRISPR3 foi observado em MM com melhor prognóstico em comparação ao MM de pior prognóstico.
JAKOBSEN <i>et al.</i> , 2024 <sup>13</sup>	Dinamarca	Investigar o potencial prognóstico dos circRNAs no MM, analisando sua expressão na medula óssea total e em plasmócitos purificados, buscando identificar circRNAs relacionados ao prognóstico da doença.	Foram encontrados níveis globalmente superexpressos de circRNAs na MO; Os níveis de proliferação apresentaram-se significativamente mais baixos em pacientes cm MM em relação ao grupo controle; Pacientes com maior proliferação foram associados a melhor prognóstico; Baixa relação BCL2/MK167 foi associado a melhor sobrevida.
GKIOKA <i>et al.</i> , 2024 <sup>14</sup>	Grécia	Esclarecer o panorama prognóstico do MM e explorar novos caminhos para uma terapia personalizada, potencialmente orientando estratégias de tratamento mais eficazes e melhorando os resultados dos pacientes.	Foram encontrados níveis significativamente diminuídos de miR-16 e miR-21 em pacientes com MM em comparação com indivíduos saudáveis e o mesmo resultado apresenta-se em NDMM em comparação com RRMM; O nível de expressões de miR-21 demonstraram-se significativamente relacionados com o ISS e resposta ao tratamento; Expressões de miR-16 acima da média apresentaram associação com melhor SG (expressões de miR-21 não apresentaram relação com SG); Nenhuma relação foi encontrada entre os níveis de expressão de miR-16 e miR-21 no diagnóstico e a resposta aos regimes terapêuticos VAD ou VD.

LUO <i>et al.</i> , 2024 <sup>15</sup>	China	Identificar e validar o papel prognóstico de TYROBP no mieloma múltiplo, investigando sua expressão comparativa entre pacientes e controles saudáveis, sua associação com sobrevida e outros parâmetros clínicos, e examinar seu efeito funcional em adesão e migração celular.	Foi observado expressões significativamente reduzidas de TYROBP em pacientes com MM em relação a controles saudáveis; Baixos níveis de TYROBP mostraram-se associados a pior prognóstico e menor SG e SLP (maior adesão celular e migração reduzida foram encontradas em superexpressão de TYROBP, sugerindo papel supressor tumoral); O estudo propôs TYROBP como potencial marcador prognóstico e promissor alvo terapêutico.
OZTAN <i>et al.</i> , 2024 <sup>16</sup>	Turquia	Investigar o papel funcional dos genes da via TP53 no desenvolvimento inicial da patogênese do mieloma múltiplo, avaliando seu potencial como biomarcadores prognósticos e como possíveis alvos terapêuticos.	Foram revelados 12 genes com significativa expressão aumentada em MM em comparação com o grupo controle (BAX e CDKN2A foram os mais elevados); CDK4, CDKN1A e MCL1 podem ser capazes de diferenciar MM dos controles (potenciais biomarcadores); Mutações em TP53 está associado com MM avançado; Achados indicam que a superexpressão de MDM2 promove proliferação e sobrevivência das células do MM (tratamento direcionado à MDM2 pode ser uma estratégia promissora).
AHMED <i>et al.</i> , 2023 <sup>17</sup>	Egito	Avaliar a expressão do mRNA FAM72D em pacientes com MM e correlacionar seu nível de expressão com marcadores clínicos e laboratoriais usados no diagnóstico e prognóstico do MM.	Foram revelados índices mais altos de FAM72D em pacientes com MM em comparação com o grupo controle; Níveis mais altos de FAM72D mostram estar relacionados com níveis elevados de BMPCs, presença de banda M e $\beta$ -microglobulina e diminuição dos níveis de albumina sérica e hemoglobina; Resultados associaram FAM72D com risco aumentado de recidiva.
NGUYEN <i>et al.</i> , 2023 <sup>18</sup>	Estados Unidos	Investigar o papel da proteína arginina metiltransferase 1 (PRMT1) na patogênese do MM e explorar seu potencial como alvo terapêutico.	Foram relatados níveis significativamente mais elevados de PRMT1 em RRMM quando comparados com NDMM; Pacientes com PRMT1 altamente expressos foram associados com pior prognóstico; Achados revelam que a inibição de PRMT1 promove morte celular e inibe crescimento celular; Inibição farmacológica de PRMT1 através de MS023 demonstra ser uma estratégia promissora de tratamento, principalmente em RRMM.
CHANG <i>et al.</i> , 2023 <sup>19</sup>	Estados Unidos	Investigar o impacto da perda da função do gene p53 nas células clonogênicas do mieloma múltiplo, com foco na sua capacidade de iniciar tumores e resistência a tratamentos.	Foi encontrada significativa redução dos genes p21 <sup>CIP1</sup> , MDM2, MDM4, PUMA e NOXA em células p53-KO em comparação com células p53-wt; p53-KO aumentou a resistência das TICs a alguns medicamentos (não afetou células tumorais em massa); A ativação da via Notch e aumento da expressão de ID1/ID2 foram observados em células p53-KO (inibição dessa via reduziu o crescimento clonogênico das TICs).

REN <i>et al.</i> , 2023 <sup>20</sup>	China	Investigar a expressão da lncRNA NEAT1 em NDMM e sua correlação com a resistência ao tratamento com Dex, visando avaliar seu potencial como biomarcador diagnóstico e prognóstico para MM.	Foi encontrado aumento significativo de NEAT1 na MO e PBMC de pacientes com MM; Pacientes com maior expressão de NEAT1 apresentam estágio ISS mais avançado e pior SLP em comparação com pacientes com menor expressão de NEAT1; Resultados indicam que NEAT1 pode prever resistência a Dex e eficácia de quimioterapia.
LI <i>et al.</i> , 2023 <sup>21</sup>	Estados Unidos	Avaliar as implicações clínicas das mutações KRAS/NRAS/BRAF em pacientes com MM.	Pacientes com mutações KRAS/NRAS/BRAF apresentaram níveis menores de hemoglobina e plaquetas, maiores níveis séricos de LDH e cálcio e maior porcentagem de plasmócitos da medula óssea em comparação com o grupo controle (pacientes com MM sem mutação em KRAS/NRAS/BRAF); Casos de cariótipo complexo foram significativamente maiores no grupo mutado do que no grupo controle; menor SG foi associado a mutações em KRAS e NRAS, mas não em BRAF.
PAPADIMITRIOU <i>et al.</i> , 2023 <sup>22</sup>	Grécia	Compreender o panorama dos microRNAs no MM, visando revelar potenciais miRNAs relacionados ao MM que possuam significado prognóstico para o tratamento dos pacientes.	Foi observado menor SG em pacientes com MM que apresentam altas expressões de miR-25 em comparação àqueles com expressão reduzida; Foi observada forte associação entre os níveis de miR-25 e a agressividade da doença, resposta ao tratamento, estágio R-ISS, citogenética de risco e níveis séricos de $\beta$ 2-microglobulina e creatinina; Análises não revelaram diferenças significativas dos níveis de miR-25 entre sMM e MM.
ZHANG <i>et al.</i> , 2023 <sup>23</sup>	China	Explorar expressão, mutações e correlações imunológicas dos PRGs em MM; identificar padrões de piroptose e classificar pacientes; construir modelo preditivo com biomarcadores prognósticos; e validar os resultados com dados do TCGA e GEO.	Foram encontrados 12 PRGs diferencialmente expressos entre MM e grupo controle, dentre estes 6PRGs estavam superexpressos em MM (principalmente GSDMB e AIM2 – expressão também aumenta de acordo com o estágio ISS); Mutações foram observadas em 14% das amostras, sendo NLRP3 o mais frequente; foi selecionado 9 PRGs como marcadores prognóstico (CASP5, IL1B, NOD1, PRKACAM AIM2 e SCAF11 significativamente relacionados com sobrevida do paciente).
PULA <i>et al.</i> , 2023 <sup>24</sup>	Polônia	Analisar a expressão de miRNAs selecionados no soro de pacientes com MM que posteriormente foram tratados com esquemas à base de bortezomibe, e determinar seu potencial para prever mortalidade precoce.	Os miRNAs hsa-miR-328-3p e hsa-miR-409-3p apresentaram-se significativamente superexpressos no grupo de mortalidade precoce, porém, essa mortalidade também foi associada à idade dos pacientes.

**Legenda:** BMMCs = contagem de células plasmáticas na medula óssea (*bone marrow plasma cell counts*); Dex = Dexametasona; GEO = *Gene Expression Omnibus*; ISS = sistema de estadiamento internacional (*International Staging System*); MM = Mieloma Múltiplo; MO = medula óssea; NCBd = doenças hematológicas não cancerosas (*non-cancerous blood diseases*); NDMM = mieloma múltiplo recém-diagnosticado (*newly diagnosed multiple myeloma*); PBMC = célula mononuclear do sangue periférico (*peripheral blood mononuclear cell*); PRGs = genes relacionados à piroptose (*pyroptosis-related genes*); R-ISS = sistema de estadiamento internacional



**revisado** (*revised International Staging System*); **RNA-seq** = sequenciamento de RNA; **RRMM** = mieloma múltiplo refratário/recidivado (*relapsed/refractory multiple myeloma*); **sMM** = mieloma múltiplo latente (*smoldering multiple myeloma*); **SG** = sobrevida global; **SLP** = sobrevida livre de progressão; **TCGA** = *The Cancer Genome Atlas*; **TICs** = células iniciadoras de tumor MM (*tumor-initiating MM cells*); **VAD** = vincristine, doxorubicin, dexamethasone; **VD** = bortezomib-dexamethasone; **WES** = sequenciamento completo de exome (*whole exome sequencing*).

**Fonte:** Elaborado pelas autoras.

Os resultados obtidos evidenciam que o prognóstico do MM é fortemente influenciado por alterações genéticas e epigenéticas que afetam vias de proliferação, apoptose e resistência a fármacos. Mutações, superexpressões e subexpressões gênicas mostraram correlação significativa com desfechos clínicos, como sobrevida global (SG) e sobrevida livre de progressão (SLP). Além disso, diversos estudos identificaram biomarcadores genômicos potencialmente capazes de prever risco de recidiva, resposta terapêutica e agressividade tumoral, evidenciando o potencial da genômica na personalização do manejo clínico do MM.

A proteína p53, codificada pelo gene TP53, atua como um dos principais supressores tumorais, regulando centenas de genes e monitorando a integridade do DNA. Quando há dano genético, p53 é ativada e pode induzir parada do ciclo celular para reparo do DNA ou promover a morte celular programada. Pensando nisso, os genes envolvidos na via p53 podem oferecer valor prognóstico para o MM<sup>19</sup>.

Em um estudo realizado por Oztan *et al.*<sup>16</sup>, os genes APAF1, ATM, BAX, CASP9, CDK4, CDKN1A, CDKN2A, E2F1, MCL1, MDM2, MDM4 e PTEN apresentaram-se mais expressos em pacientes com MM, sendo BAX e CDKN2A os mais diferencialmente expressos entre MM e controles saudáveis. Além disso, os genes CDK4, CDKN1A e MCL1 foram descritos como potencialmente capazes de diferenciar MM de controles saudáveis. Chang *et al.*<sup>19</sup> encontraram significativa redução dos genes p21<sup>CIP1</sup>, MDM2, MDM4, PUMA e NOXA em células p53 inativadas (p53-KO). Ainda, após a inativação de p53 encontrou-se que a recuperação clonogênica das células de MM estavam aumentadas, sugerindo aumento da resistência das células iniciadoras de tumores (TICs) aos medicamentos: bortezomibe, dexametasona e lenalidomida.

No contexto do MM, alterações em genes específicos podem influenciar diretamente o prognóstico, a resposta a terapias e a ativação de vias de sinalização críticas, como a via p53 descrita anteriormente. O estudo de Veryaskina *et al.*<sup>12</sup> evidenciou a redução na expressão dos genes ASF1B, CD82B e CRISP3 em pacientes com MM juntamente com elevação dos genes FN1, MEF2B, PD-L1, PPAR $\gamma$  e TERT. Ademais, redução de TIMP1 e aumento de CD82B e CRISP3 foram encontrados em grupos de MM com melhor prognóstico.

Luo *et al.*<sup>15</sup> observaram que as expressões de TYROBP apresentavam-se reduzidas em pacientes com MM, que se mostraram associados a pior prognóstico e menor SG e SLP. TYROBP com aumento da expressão promoveu maior adesão celular e migração reduzida em pacientes com MM, sugerindo papel supressor tumoral. Além disso, o estudo propôs que TYROBP pode ser um potencial marcador prognóstico e promissor alvo terapêutico.



A pesquisa realizada por Ahmed *et al.*<sup>17</sup> revelou índices mais altos de FAM72D em pacientes com MM, os quais mostraram estar relacionados com níveis elevados de BMPCs, presença de banda M e  $\beta$ 2-microglobulina (B2M) e diminuição dos níveis de albumina sérica e hemoglobina. Associaram ainda FAM72D com risco aumentado de recidiva.

Chen *et al.*<sup>10</sup>, por sua vez, estudaram as mutações genéticas relacionadas ao MM. Os autores descreveram que mutações no gene NFKBIA possuíam maior frequência em NDMM e mutações em UBR5, OBSCN, CACNA1H e HSPG2 com maior prevalência em RRMM. Análises posteriores revelaram mutações nos genes OBSCN e RB1, os quais foram considerados preditores significativos de uma SLP mais curta em NDMM, assim como a idade. O gene RB1 foi relacionado com menor SG.

Nguyen *et al.*<sup>18</sup> relataram níveis elevados de PRMT1 em RRMM quando comparados com NDMM. Os pacientes com PRMT1 altamente expressos foram associados com pior prognóstico, indicando que a inibição de PRMT1 promove morte celular e inibe crescimento celular. Ademais, o estudo inibiu farmacologicamente o PRMT1 através de MS023 e resultados demonstraram ser uma estratégia promissora de tratamento, principalmente em RRMM, os quais possuem opções muito limitadas de tratamento.

Zhang *et al.*<sup>23</sup> descreveram que os níveis de expressão de alguns genes relacionados à piroptose (PRGs) demonstraram-se diferencialmente expressos em estudo com pacientes com MM. A piroptose é um tipo de morte celular programada promovida pelo inchaço celular e eventual ruptura da membrana. Este evento resulta na liberação do conteúdo celular e desencadeia intensa resposta inflamatória. Na literatura, há estudos associando alguns componentes moleculares ligados a piroptose à proliferação de tumores e resistência terapêutica. Assim, acredita-se que a piroptose pode oferecer certo valor prognóstico para MM.

Neste estudo de Zhang *et al.*<sup>23</sup>, foi analisado o nível de expressão de 24 PRGs entre grupo controle e pacientes. Dentre estes, 12 genes estavam diferencialmente expressos em pacientes com MM, tornando-os candidatos promissores para maiores investigações. Destes, apenas os genes GPX4, CASP4, PLCG1, CASP3, GSDMB e AIM2 apresentaram-se superexpressos no MM, sendo GSDMB e AIM2 aqueles com as maiores diferenças de expressão e aumento progressivo conforme o estágio ISS. Ambos também foram descritos como superexpressos em outras neoplasias malignas. O gene GSDMB está associado à agressividade tumoral e ao potencial metastático das células cancerosas, enquanto AIM2 atua na indução da piroptose e tem sido apontado como preditor de menor sobrevida em pacientes com MM. No entanto, sua relação com a patogênese da doença ainda não foi elucidada completamente.

Na pesquisa de Gkioka *et al.*<sup>14</sup>, os níveis séricos de miR-16 e miR-21 foram significativamente menores nos pacientes com MM. Os miRNAs atuam como importantes reguladores pós-transcricionais da expressão gênica. Eles se ligam a regiões específicas dos



transcritos de mRNA, principalmente na porção 3' não traduzida (3'-UTR), promovendo o bloqueio da síntese proteica ou a degradação do mRNA-alvo.

A redução de miR-16, evidenciada no estudo foi relacionada com menores valores de creatinina, hipercalcemia, proteína C-reativa (PCR), B2M e taxa de filtração glomerular (TFG), além de indicar pior SG. Já a redução de miR-21 relacionou com o ISS e resposta ao tratamento<sup>14</sup>.

O miR-25-3p (miR-25), analisado em células CD138<sup>+</sup> por Papadimitriou *et al.*<sup>22</sup>, foi associado a um prognóstico desfavorável no MM quando superexpresso, apresentando menor SG e maior risco de progressão da doença após o tratamento. Além disso, níveis plasmáticos elevados de miR-25 foram correlacionados a pior resposta terapêutica, estágio R-ISS mais avançado, citogenética de alto risco e aumento dos níveis séricos de creatinina e B2M. Entretanto, na análise do miR-25 circulante, não foram observadas associações significativas com a SLP<sup>22</sup>.

Na análise dos miRNAs, a baixa expressão de hsa-miR-328-3p e hsa-miR-409-3p foi associada à mortalidade precoce em pacientes com MM, conforme demonstrado no estudo de Pula *et al.*<sup>24</sup>. A mortalidade precoce foi associada à idade e sexo masculino, no entanto, a regressão logística univariada empregada no estudo revelou que ambos miRNAs exercem efeito protetor contra a mortalidade precoce. Ademais, a combinação dos fatores: baixa expressão de hsa-miR-328-3p e hsa-miR-409-3p e idade no momento de diagnóstico mostrou-se capaz de identificar pacientes com alto risco de mortalidade precoce.

A análise de Soureas *et al.*<sup>11</sup> revelou que o miR-221/222 é o *cluster* de miRNAs mais subexpresso em pacientes com MM no estágio III do R-ISS em comparação com os estágios I/II. Essa perda de expressão foi associada a menor SG e maior risco de progressão da doença. Além disso, a perda do *cluster* miR-221/222 foi identificada como um preditor independente de pior prognóstico. Esses achados sugerem que o miR-221/222 desempenha um papel crucial na regulação do ciclo celular e na manutenção da quiescência das células plasmáticas neoplásicas. A perda desse *cluster* pode levar a um fenótipo de células mais quiescentes, conferindo vantagem de sobrevivência e resistência ao tratamento, facilitando a recaída da doença.

Ren *et al.*<sup>20</sup> desenvolveram uma análise do lncRNAs NEAT1, localizado no cromossomo 11, o qual desempenha papel carcinogênico e, conseqüentemente, favorece o desenvolvimento tumoral de vários tipos de câncer. Os autores encontraram resultados significativamente elevados deste lncRNAs na medula óssea (MO) de pacientes com MM, assim como nas células mononucleares de sangue periférico. Diante disso, observa-se que NEAT1 possui potencial para ser usado como biomarcador circulatório<sup>20</sup>.

Posteriormente, paciente que apresentavam índices maiores de células plasmáticas na MO apresentaram NEAT1 mais expressos, sugerindo que NEAT1 pode estar relacionado com a tumorigênese do MM. Ainda, NEAT1 já havia sido cotado como fator prognóstico para resistência à dexametasona (Dex). Portanto o estudo demonstrou que pacientes com NEAT1 elevados não respondiam de forma eficaz à quimioterapia quanto paciente com NEAT1 diminuídos<sup>20</sup>.



Os circRNAs ocorrem quando a extremidade inicial do RNA (5') se liga à extremidade final do RNA (3'), formando uma estrutura circular e conferindo-lhes maior estabilidade. Jakobsen *et al.*<sup>13</sup> relataram que os circRNAs estavam globalmente superexpresso na MO e os níveis de proliferação estavam diminuídos em MM, estes apresentavam pior prognóstico. Além disso, na análise da razão BCL2/MK167, a qual mede o nível de renovação celular, pacientes com MM apresentaram resultados elevados, relacionando-se com sobrevida mais curta. Os achados sugerem que os circRNAs podem atuar como biomarcadores prognósticos no MM, refletindo o equilíbrio entre proliferação e sobrevivência celular, podendo ser utilizado para melhor estratificação de risco e personalização terapêutica.

## CONCLUSÃO

Os achados deste estudo reforçam que alterações genômicas específicas desempenham papel significativo na progressão, no prognóstico e na resposta terapêutica do MM. Mutações gênicas, variações na expressão de miRNAs, lncRNAs e circRNAs, bem como a desregulação de vias moleculares como a p53, demonstraram correlação significativa com a SG, a SLP e a resposta terapêutica dos pacientes.

Esses resultados reforçam o potencial da genômica como ferramenta essencial para a estratificação de risco e para o desenvolvimento de terapias direcionadas. Esses marcadores genômicos emergem como promissores indicadores de prognóstico e potenciais alvos terapêuticos, capazes de contribuir com abordagens mais precisas e personalizadas no manejo clínico do MM.

Assim, esta pesquisa demonstra a importância de integrar a análise genômica na rotina clínica do MM, uma vez que a identificação de marcadores cada vez mais eficientes possibilita estabelecer prognósticos mais ajustados à realidade e direcionar condutas terapêuticas mais personalizadas, contribuindo para melhorar a sobrevida e a qualidade de vida dos pacientes. No entanto, antes de serem implementadas na prática clínica, mais pesquisas precisam ser realizadas, incluindo aquelas com grandes coortes de pacientes.

## REFERÊNCIAS

1. Guedes A, Becker RG, Teixeira LEM. Mieloma múltiplo (Parte 1) - Atualização sobre epidemiologia, critérios diagnósticos, tratamento sistêmico e prognóstico. Rev Bras Ortop. 2023;58:361-7.
2. Heider M, Nickel K, Högner M, Bassermann F. Multiple Myeloma: Molecular Pathogenesis and Disease Evolution. Oncol Res Treat. 2021;44(12):672-81.
3. Wallington-Beddoe CT, Mynott RL. Prognostic and predictive biomarker developments in multiple myeloma. J Hematol Oncol J Hematol Oncol. 23 de setembro de 2021;14(1):151.



4. Rajkumar SV, Kumar S. Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clin Proc.* janeiro de 2016;91(1):101-19.
5. Gonçalves MJP, Filho R da SV, Peçanha MAP. Conhecendo o Mieloma Múltiplo:: uma revisão de literatura. *Rev Científica Fac Med Campos.* 30 de junho de 2023;18(1):38-43.
6. Padala SA, Barsouk A, Barsouk A, Rawla P, Vakiti A, Kolhe R, et al. Epidemiology, Staging, and Management of Multiple Myeloma. *Med Sci Basel Switz.* 20 de janeiro de 2021;9(1):3.
7. Hanamura I. Multiple myeloma with high-risk cytogenetics and its treatment approach. *Int J Hematol.* junho de 2022;115(6):762-77.
8. Bazou D, Dowling P. Editorial: Multiple Myeloma: Molecular Mechanism and Targeted Therapy. *Int J Mol Sci.* 28 de março de 2024;25(7):3799.
9. PRISMA statement [Internet]. [citado 9 de outubro de 2025]. PRISMA 2020 statement. Disponível em: <https://www.prisma-statement.org/prisma-2020-statement>
10. Chen X, Luo T, Zhang W, Wang S, Zhu M, He H, et al. Genomic characteristics and prognostic correlations in Chinese multiple myeloma patients. *BMC Med Genomics.* 14 de março de 2025;18(1):50.
11. Soureas K, Malandrakis P, Papadimitriou MA, Minopoulos C, Ntanasis-Stathopoulos I, Liacos CI, et al. Refining precision prognostics in multiple myeloma: loss of miR-221/222 cluster in CD138+ plasma cells results in short-term progression and worse treatment outcome. *Blood Cancer J.* 15 de março de 2025;15(1):41.
12. Veryaskina YA, Titov SE, Skvortsova NV, Kovynev IB, Antonenko OV, Demakov SA, et al. Multiple Myeloma: Genetic and Epigenetic Biomarkers with Clinical Potential. *Int J Mol Sci.* 13 de dezembro de 2024;25(24):13404.
13. Jakobsen T, Pløen GG, Behsen AD, Møller HJ, Plesner T, Dybkær K, et al. The Prognostic Potential of circRNAs in Multiple Myeloma: Insights From Whole Bone Marrow and Purified Plasma Cells. *J Cell Mol Med.* novembro de 2024;28(22):e70215.
14. Gkioka AI, Tsota M, Koudouna A, Gkiokas A, Mitropoulou CA, Palaiokrassa A, et al. Circulating miR-16 and miR-21 Levels in Multiple Myeloma: Prognostic Significance of Survival and Response to Lenalidomide Treatment. *Int J Mol Sci.* 31 de maio de 2024;25(11):6065.
15. Luo H, Pan C, Wang L, Zheng L, Cao S, Hu X, et al. Low TYROBP expression predicts poor prognosis in multiple myeloma. *Cancer Cell Int.* 28 de março de 2024;24(1):117.
16. Öztan G, Suer I, Aday AD, Ayer M, Öztürk Ş, Çefle K, et al. Expression patterns of eighteen genes involved in crucial cellular processes in the TP53 pathway in Multiple Myeloma. *Gazi Univ J Sci.* 1º de setembro de 2024;37(3):1066-82.
17. Ahmed RAR, Fayek MHA, Eissa DAG, Moussa MM, Hassan NB, Salem DDE. FAM72D in plasma cell myeloma: a friend or enemy. *Egypt J Med Hum Genet.* 16 de outubro de 2023;24(1):61.
18. Nguyen HP, Le AQ, Liu E, Cesarano A, DiMeo F, Perna F, et al. Protein arginine methyltransferase 1 is a therapeutic vulnerability in multiple myeloma. *Front Immunol.* 2023;14:1239614.



19. Chang YT, Chiu I, Wang Q, Bustamante J, Jiang W, Rycaj K, et al. Loss of p53 enhances the tumor-initiating potential and drug resistance of clonogenic multiple myeloma cells. *Blood Adv.* 25 de julho de 2023;7(14):3551-60.
20. Ren Y, Liu Y, He W, Zhao W, Pan J, Gao H, et al. Expression of NEAT1 can be used as a predictor for Dex resistance in multiple myeloma patients. *BMC Cancer.* 5 de julho de 2023;23(1):630.
21. Li N, Lin P, Zuo Z, You MJ, Shuai W, Orlowski R, et al. Plasma cell myeloma with RAS/BRAF mutations is frequently associated with a complex karyotype, advanced stage disease, and poorer prognosis. *Cancer Med.* julho de 2023;12(13):14293-304.
22. Papadimitriou MA, Soureas K, Papanota AM, Tsiakanikas P, Adamopoulos PG, Ntanasis-Stathopoulos I, et al. miRNA-seq identification and clinical validation of CD138+ and circulating miR-25 in treatment response of multiple myeloma. *J Transl Med.* 6 de abril de 2023;21(1):245.
23. Zhang C, Wu S, Chen B. A novel prognostic model based on pyroptosis-related genes for multiple myeloma. *BMC Med Genomics.* 23 de fevereiro de 2023;16(1):32.
24. Puła A, Robak P, Jarych D, Mikulski D, Misiewicz M, Drozd I, et al. The Relationship between Serum miRNAs and Early Mortality in Multiple Myeloma Patients Treated with Bortezomib-Based Regimens. *Int J Mol Sci.* 2 de fevereiro de 2023;24(3):2938.

**Contato para correspondência:**

Alessandra Marques Cardoso

**E-mail:**

alemarques5@yahoo.com.br

**Conflito de interesse:** Não**Financiamento:** Recursos Próprios