

# Biomarcadores para Doença do Enxerto Contra Hospedeiro em Pacientes Transplantados com Células-Tronco Hematopoiéticas

Isabella Brandão Russo da Costa<sup>1\*</sup> , Amanda Camila Val de Melo<sup>1</sup> , Fernando Callera<sup>2</sup> ,  
Mariella Vieira Pereira Leão<sup>1,2</sup> 

1. Universidade de Taubaté  – Departamento de Medicina – Taubaté (SP) – Brasil.

2. Humanitas – Faculdade de Ciências Médicas – São José dos Campos (SP) – Brasil.

\*Autor correspondente: brandaoisabella8@gmail.com

Editora de Seção: Ilka de Fátima Santana F. Boin 

Recebido: Jan. 22, 2025 | Aprovado: Fev. 03, 2025

## RESUMO

**Introdução:** Uma das estratégias terapêuticas para neoplasias hematológicas é o transplante de células-tronco hematopoiéticas. No entanto, uma complicação comum e grave pós-transplante é a doença do enxerto contra hospedeiro, mediada principalmente pelas células imunocompetentes do doador, particularmente os linfócitos T. **Objetivos:** Este estudo tem como objetivo explorar potenciais biomarcadores para o prognóstico e diagnóstico da doença do enxerto contra hospedeiro após o transplante de células-tronco hematopoiéticas. **Métodos:** Trata-se de uma revisão integrativa realizada nas bases de dados PubMed e Google Acadêmico. A questão de pesquisa foi estruturada e refinada utilizando o método PICO (*Population, Intervention, Comparison, and Outcome*), resultando na seguinte questão norteadora: “Os biomarcadores podem auxiliar no diagnóstico, prognóstico e tratamento da DECH?” Foram utilizados os descritores: “doença do enxerto contra hospedeiro”, “transplante de células-tronco hematopoiéticas” e “microRNAs” combinados com o operador booleano “AND”. Essas buscas resultaram em 1.942 artigos, dos quais 33 foram selecionados com base no idioma inglês e na relevância para os objetivos principais do estudo, após revisão de seus títulos e resumos. **Resultados:** Entre os biomarcadores examinados, os microRNAs surgem como os mais promissores devido à sua estabilidade e facilidade de extração de fluidos corporais. Embora nos últimos anos tenha havido algum sucesso na identificação de tais marcadores, mais pesquisas são essenciais para melhorar a compreensão e garantir a sua aplicação prática em ambientes clínicos. **Conclusão:** Demonstra-se a importância de encontrar biomarcadores, considerados mais esclarecedores e menos suscetíveis a vieses em relação aos métodos diagnósticos tradicionais, que possam prever o risco da doença do enxerto contra hospedeiro. Embora existam estratégias que reduzam o risco de desenvolvimento dessa complicação, como a depleção de linfócitos T, os pacientes submetidos a essas terapias apresentam alto risco de recidiva, uma vez que o efeito denominado “enxerto *versus* leucemia” fica comprometido. Embora a busca por tais marcadores tenha alcançado algum sucesso nos últimos anos, mais estudos são necessários para fornecer maiores esclarecimentos e garantir a aplicabilidade na prática clínica diária. Um biomarcador ideal deve ser facilmente medido, ter alta sensibilidade e especificidade e permitir a detecção precoce a partir de amostras prontamente disponíveis.

**Descritores:** Biomarcadores; MicroRNAs; Doença Enxerto Hospedeiro.

## *Biomarkers for Graft-Versus-Host Disease in Hematopoietic Stem Cell Transplant Patients*

## ABSTRACT

**Introduction:** One of the therapeutic strategies for hematological malignancies is hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). However, a common and severe post-transplantation complication is graft-versus-host disease (GVHD), primarily mediated by the donor's immunocompetent cells, particularly T lymphocytes. **Objectives:** This study aims to explore potential biomarkers for the prognosis and diagnosis of GVHD following HSCT. **Methods:** This integrative review was conducted using the PubMed and Google Scholar databases. The research question was structured and refined using the PICO (Population, Intervention, Comparison, and Outcome) method, resulting in the guiding question: “Can biomarkers help in the diagnosis, prognosis, and treatment of GVHD?” The descriptors used were: “graft versus host disease,” “hematopoietic stem cell transplant,” and “microRNAs,” combined with the Boolean operator “AND.” These searches resulted in 1,942 articles, from which 33 were selected based on the English language and relevance to the main objectives of the study, after reviewing their titles and abstracts. **Results:** Among the biomarkers

examined, microRNAs emerge as the most promising due to their stability and ease of extraction from body fluids. While some progress has been made in identifying such markers in recent years, further research is necessary to enhance understanding and ensure their practical application in clinical settings. **Conclusion:** The importance of finding biomarkers, considered more enlightening and less susceptible to bias compared to traditional diagnostic methods that can predict the risk of GVHD, is demonstrated. Although there are strategies to reduce the risk of developing this complication, such as T lymphocyte depletion, patients undergoing these therapies have a high risk of relapse since the effect called “graft-versus-leukemia” is compromised. Although the search for such markers has achieved some success in recent years, further studies are needed to provide additional clarification and ensure applicability in daily clinical practice. An ideal biomarker should be easily measurable, highly sensitive, and specific, enabling early detection using readily available samples.

**Descriptors:** Biomarkers; MicroRNAs; Graft-Versus-Host Disease.

## INTRODUÇÃO

O transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) é uma estratégia terapêutica potencialmente curativa para malignidades hematológicas.<sup>1</sup> Essa modalidade envolve a administração de células-tronco hematopoiéticas saudáveis em pacientes com medula óssea disfuncional. Pode ser categorizado como transplante singênico, que ocorre entre gêmeos idênticos, transplante autólogo, em que os produtos da medula óssea são removidos do paciente e reinfundidos após a purificação, e transplante alogênico (TCTH alogênico), que engloba enxertos realizados entre indivíduos da mesma espécie. O transplante singênico é reconhecido como o mais seguro devido à sua alta compatibilidade genética, minimizando assim a possibilidade de rejeição. No entanto, sua aplicação é restrita devido à ocorrência limitada de gêmeos idênticos. O transplante alogênico pode ser subdividido em transplante alogênico aparentado, que envolve a doação entre parentes, e transplante alogênico não aparentado, que inclui doadores não aparentados ou não familiares. Há também o transplante haploidêntico, uma alternativa para pacientes que precisam de um transplante, mas não têm doadores com antígeno leucocitário humano (HLA) totalmente compatível.<sup>2</sup>

Uma complicação frequente e grave após o TCTH, mediada pelas células imunocompetentes do doador - principalmente linfócitos T - é a doença do enxerto contra hospedeiro (DECH). Essa complicação pode ocorrer devido à presença de antígenos menores incompatíveis que não foram detectados anteriormente, mesmo que haja compatibilidade HLA completa. Embora a DECH represente uma importante causa de mortalidade entre os pacientes transplantados, essas células T medeiam um potente efeito antitumoral benéfico, conhecido como enxerto contra leucemia (GVL, em inglês), que reduz as chances de recorrência da doença. Uma forma de reduzir a incidência de DECH seria a depleção de linfócitos T. No entanto, os pacientes submetidos a essa técnica apresentam resultados mais baixos de efeito GVL e alto risco de recorrência.<sup>3</sup> Portanto, a previsão do risco de DECH após o TCTH por meio de biomarcadores seria um recurso alternativo extremamente útil.<sup>4</sup>

Como o diagnóstico de GVL ainda se baseia principalmente em sintomas clínicos e o tratamento pode ser ineficaz em alguns pacientes, o presente estudo pretende revisar e atualizar o conhecimento sobre essa complicação em pacientes transplantados, enfatizando a pesquisa sobre a existência de biomarcadores que possam contribuir para o desenvolvimento de protocolos mais eficientes e seguros e para a redução de falhas no TCTH.

## MÉTODOS

O presente estudo consiste em uma revisão integrativa da literatura visando investigar possíveis biomarcadores úteis para o prognóstico e o diagnóstico da DECH após o TCTH. A pergunta da pesquisa foi estruturada e refinada usando o método PICO (População, Intervenção, Comparação e Resultado), definido da seguinte forma:

- População: pacientes diagnosticados com DECH;
- Intervenção: uso de biomarcadores para prever o risco, diagnosticar ou monitorar a resposta ao tratamento;
- Comparação: comparação entre biomarcadores;
- Resultado: relevância e eficiência dos biomarcadores no controle dessa doença.

Com base nessa estrutura, a pergunta norteadora foi: “Os biomarcadores podem ajudar no diagnóstico, prognóstico e tratamento da DECH?”

As pesquisas foram realizadas em bancos de dados indexados em bibliotecas digitais, como PubMed e Google Scholar, de junho de 2023 a novembro de 2024, usando os seguintes descritores: “graft-versus-host disease” (doença do enxerto contra hospedeiro), ‘hematopoietic stem cell transplantation’ (transplante de células-tronco hematopoiéticas) e ‘microRNAs’, combinados com o operador booleano ‘AND’. Essas pesquisas resultaram em dois artigos do PubMed e 1.940 artigos do Google Scholar. Desses, 33 artigos foram selecionados com base em seu idioma inglês e na relevância para os principais objetivos do estudo, após uma revisão

de seus títulos e resumos. Foi dada prioridade a estudos publicados nos últimos 15 anos. Oito dos trabalhos selecionados foram usados para preparar a Tabela 1, que resume os principais estudos sobre possíveis biomarcadores de DECH.

**Tabela 1.** Principais biomarcadores investigados para diagnóstico, prognóstico e risco de DECH e os principais resultados encontrados.

Biomarcadores	Condição	Importância clínica	Referência
CK-18	DECH hepatointestinal aguda	Aumento dos níveis séricos em pacientes com DECHa hepatointestinal, 7 a 14 dias antes do aparecimento dos sintomas.	Sauer et al. <sup>20</sup>
sC5b9	Microangiopatia trombótica (MAT-AT) em pacientes com DECHa aguda	O sC5b9 apresentou níveis médios consideravelmente mais altos nos casos de MAT no início da DECHa.	Li et al. <sup>21</sup>
CD146, CD31, e CD140-y	DECH	O CD146 foi associado a um risco 60% maior, enquanto o CD31 e o CD140-y foram associados a um risco reduzido de aproximadamente 40 e 60%, respectivamente, para o desenvolvimento de DECH.	Lia et al. <sup>23</sup>
hsa-miR-29c-3p, hsa-miR-374b-5p, e hsa-miR-630	DECHc	Os níveis de hsa-miR-630 e hsa-miR-374b-5p foram 4,1 e 2,7 vezes menores, respectivamente, enquanto os níveis de hsa-miR-29c-3p foram 5,8 vezes maiores em pacientes com DECHc.	Lacina et al. <sup>25</sup>
miR-365-3p, miR-148-3p, e miR-378-3p	DECHc	Foi desenvolvida uma assinatura de 3-miRNA altamente específica para DECHc.	Reikvam et al. <sup>28</sup>
miR-34-5p e miR-148a-3p	Previsão de resposta à terapia para DECH	Os miRNAs miR-34-5p e miR-148a-3p apresentam níveis elevados em pacientes com DECH antes da fotoférese extracorpórea e diminuem significativamente após essa terapia.	Montoya et al. <sup>29</sup>
CXCL9	DECHc grave	O aumento da CXCL9 no início da DECHc precedeu o desenvolvimento da DECHc grave.	Giesen et al. <sup>30</sup>

Fonte: Elaborado pelos autores.

## TCTH

O TCTH tornou-se um método estabelecido para o tratamento de várias malignidades hematológicas, oferecendo o potencial de cura e sendo a imunoterapia celular mais amplamente utilizada.<sup>5</sup> Assim, o TCTH continua sendo um padrão de tratamento para diferentes subtipos de leucemia. Em 2020, nos Estados Unidos, foram realizados cerca de 5.200 TCTHs-alo em pacientes com leucemia, de um total de 22.000 TCTHs.<sup>6</sup> As modalidades de TCTH e suas respectivas fontes de células estão descritas na Tabela 2.

**Tabela 2.** Principais modalidades de TCTH.

Modalidade de TCTH	Fonte de células-tronco	Doador
TCTH autólogo	Medula óssea Sangue periférico	O próprio paciente
TCTH singênico	Medula óssea Sangue periférico	Gêmeo idêntico
TCTH alogênico (alo-TCTH)	Medula óssea Sangue periférico Sangue do cordão umbilical	Relacionado: familiar Não relacionado: qualquer pessoa que não tenha laços familiares com o paciente
TCTH haploidêntico	Medula óssea Sangue periférico	Geralmente, membro da família de primeiro grau com HLA pelo menos 50% incompatível

Fonte: Elaborado pelos autores.

De acordo com Koreth et al.<sup>7</sup>, os resultados do TCTH- alo para leucemia mieloide aguda na primeira remissão completa foram melhores em comparação com altas doses de quimioterapia e transplante autólogo para pacientes de risco intermediário e alto. Entretanto, esse método não é recomendado para pacientes de baixo risco.<sup>7</sup>

A disponibilidade de doadores compatíveis é um dos principais desafios para a realização do TCTH-alo.<sup>8</sup> Portanto, o uso de um doador HLA-haploidêntico, ou seja, um doador aparentado que compartilha um haploidêntico HLA, é uma alternativa para os pacientes em tratamento de malignidades hematológicas que precisam de um transplante.<sup>9</sup> O TCTH haploidêntico (TCTH-haplo) apresenta como principal vantagem a disponibilidade quase universal de doadores; no entanto, ele é acompanhado de alo reatividade bidirecional que resulta em altas incidências de falha do enxerto, DECH e mortalidade não relacionada à recaída.<sup>8</sup>

O efeito antileucêmico intrínseco da GVL do TCTH depende da disparidade genética entre o doador e o receptor; no entanto, como resultado, está intimamente associado à DECH,<sup>10</sup> uma complicação significativa e relevante que pode ocorrer após o procedimento de transplante. É essencial monitorar e gerenciar cuidadosamente essa complicação e a reconstituição imunológica do paciente para garantir os melhores resultados pós-transplante.<sup>3</sup>

## DECH

A DECH é uma síndrome sistêmica resultante da ativação de linfócitos T do doador por antígenos de histocompatibilidade do receptor. Essa complicação do TCTH é classificada nas formas de DEVH aguda (DECHa) e DECH crônica (DECHc), conforme o tempo de manifestação, os achados clínicos e os mecanismos imunológicos envolvidos. Nesse contexto, a DECHa é a principal complicação fatal durante os primeiros meses após o TCTH, enquanto a DECHc está relacionada, em longo prazo, ao aumento da morbidade e à redução da qualidade de vida dos pacientes.<sup>11</sup>

A DECHa é o principal fator de mortalidade após o TCTH e ocorre em quase 50% dos pacientes que recebem um transplante.<sup>12</sup> O desenvolvimento da forma aguda é caracterizado por manifestações clínicas na pele, no fígado e no trato gastrointestinal, incluindo erupções cutâneas, níveis elevados de bilirrubina e diarreia, respectivamente. No entanto, há evidências de que a DECHa pode afetar outros órgãos em que o dano é menos aparente ou mais difícil de diferenciar da toxicidade do medicamento, como o sistema nervoso central, ovários e testículos, medula óssea, pulmões, timo e rins.<sup>13</sup>

A DECHc é caracterizada por sintomas heterogêneos e pleomorfos, sendo que os pacientes geralmente apresentam mais de três órgãos afetados. O tratamento da DECHc é baseado no uso prolongado de agentes imunossupressores, o que afeta a qualidade de vida dos receptores de transplante. Além disso, embora tenham sido estudadas estratégias de profilaxia para reduzir essa complicação, seu efeito na reconstituição imunológica dos pacientes continua sendo um desafio.<sup>14</sup>

O principal fator de risco que predispõe os pacientes transplantados a desenvolver a DECH é a disparidade HLA,<sup>15</sup> e seu diagnóstico se baseia principalmente nas manifestações clínicas, que podem ser apoiadas por biópsias de tecido para diferenciar de outras condições que imitam a DECH, incluindo reações a medicamentos e infecções virais, como hepatite e colite.<sup>16</sup>

## Biomarcadores para DECH

Os biomarcadores podem ser conceituados como elementos genéticos, imunológicos e bioquímicos que se correlacionam com a manifestação de processos patológicos. Nas doenças neoplásicas, essas variáveis estão relacionadas à atividade ou à remissão da patologia, ajudando a direcionar o tratamento.<sup>17</sup>

Em comparação com os métodos tradicionais de diagnóstico da DECH, como a biópsia de tecido, os biomarcadores são considerados mais esclarecedores e menos suscetíveis a tendências, o que torna seu uso possível para estabelecer um diagnóstico precoce.<sup>18</sup> Como as técnicas invasivas, como as biópsias de tecido, nem sempre revelam características histopatológicas suficientes para distinguir as etiologias das disfunções após o TCTH, a preocupação com os biomarcadores séricos na DECH aumentou significativamente na última década.<sup>19</sup>

Entre as substâncias que demonstraram correlações positivas com os resultados clínicos da DECH estão as citocinas, os receptores de citocinas e os marcadores de superfície de células T. Os primeiros biomarcadores sistêmicos validados para DECHa foram a interleucina (IL)-2Ra, o fator de necrose tumoral (TNF)R-1, a IL-8 e o fator de crescimento de hepatócitos (HGF). Além dos marcadores de inflamação sistêmica, foram identificadas proteínas associadas a danos nos tecidos, como a elafina, um inibidor de elastase característico da DECH cutânea.<sup>19</sup>

Em 2018, Sauer et al.<sup>20</sup> correlacionaram a citoqueratina 18 (CK18), um produto da manipulação apoptótica, com a DECH hepatointestinal. Os autores observaram um aumento sérico dessa proteína 7 a 14 dias antes da manifestação dos sintomas clínicos da DECHa hepatointestinal, orientando o uso desse biomarcador específico na predição e no diagnóstico dessa condição. Além disso, os estudos também estão procurando biomarcadores para possíveis complicações em pacientes predispostos a ter DECHa. Assim, Li et al.,<sup>21</sup> por meio de um estudo de caso-controle com 208 participantes, investigaram biomarcadores para microangiopatia trombótica associada ao transplante (MAT-AT), uma condição que apresenta um fator predisponente para DECH de alto grau. Nesse cenário, entre os marcadores analisados, o sC5b9 foi consideravelmente maior nos casos de MAT em comparação com os casos sem MAT no início da DECH. Essa elevação ocorreu aproximadamente 2 semanas após o transplante, nos casos de MAT, e permaneceu ao longo do tempo.<sup>21</sup>

As vesículas extracelulares (VEs) também são biomarcadores importantes, pois sua remoção dos fluidos biológicos requer procedimentos relativamente não invasivos.<sup>22</sup> Nesse contexto, Lia et al.,<sup>23</sup> em um estudo com 41 pacientes com mieloma múltiplo submetidos a TCTH alogênico, observaram uma correlação com três biomarcadores expressos na superfície das VEs. A proteína de membrana CD146, também conhecida como MCAM, foi associada a um risco 60% maior de desenvolver DECH, enquanto as proteínas CD31 e CD140-γ foram associadas a um risco reduzido de cerca de 40 e 60%, respectivamente.

Embora vários estudos proponham biomarcadores validados para a DECHa, os biomarcadores para a DECHc ainda são escassos devido à maior variedade de manifestações que influenciam diferencialmente o prognóstico, ao curso mais longo da manifestação

e à falta de pacientes suficientes para estudos multicêntricos.<sup>24</sup> Nesse sentido, Lacina et al.<sup>25</sup> investigaram o papel dos microRNAs (miRNAs) como biomarcadores para a DECHc e descobriram que eles eram diferencialmente expressos nesses pacientes. Os miRNAs são pequenas moléculas endógenas de RNA de fita simples não codificantes, compostas de 19 a 25 nucleotídeos, que têm importantes efeitos reguladores sobre a expressão gênica no nível pós-tradução.<sup>25</sup> Essas micropartículas atuam como reguladores ao se ligarem à região 3' não traduzida dos RNAs mensageiros, permitindo a redução dos níveis de proteína de seus genes-alvo.<sup>18</sup>

Os miRNAs foram inicialmente associados ao câncer devido à sua localização próxima aos pontos de quebra do cromossomo 12 e à desregulação de seus níveis de expressão em várias doenças malignas.<sup>26</sup> Assim, os miRNAs do tecido maligno são regulados para cima ou para baixo em comparação com o tecido saudável, sendo considerados oncogenes ou supressores de tumor, respectivamente.<sup>27</sup>

Nos últimos anos, os miRNAs demonstraram ser importantes na patogênese de neoplasias e malignidades hematológicas, e sua utilidade potencial como biomarcadores em complicações de TCTH, como o desenvolvimento de DECH, está sendo investigada.<sup>4</sup>

Reikvam et al.<sup>28</sup> também investigaram o papel dos miRNAs no processo fisiopatológico da DECHc. O estudo incluiu 79 pacientes de alotransplante e analisou o perfil sérico de miRNA. Entre os participantes do estudo, 50 apresentaram sintomas de DECHc no acompanhamento realizado durante um ano após o TCTH, sendo que cinco miRNAs diferentes estavam elevados no soro desses pacientes: miR-365-3p, miR-148-3p, miR-122-5p, miR-378-3p e miR-192-5p. Além disso, os miRNAs miR-365-3p, miR-148-3p e miR-378-3p demonstraram ser potenciais biomarcadores de diagnóstico para DECHc em uma análise subsequente, que desenvolveu uma assinatura altamente específica desses miRNAs.<sup>28</sup>

Além disso, Montoya et al.<sup>29</sup> estudaram a alteração na expressão de miRNAs durante a fotofereze extracorpórea, uma terapia imunomoduladora realizada em pacientes com DECHa ou DECHc, visando analisar se esses biomarcadores poderiam prever a resposta a esse tratamento. Assim, em três coortes diferentes, foram coletadas amostras de sangue periférico antes da administração da terapia e após 6 meses de tratamento. O estudo demonstrou que os miRNAs miR-34-5p e miR-148a-3p apresentaram níveis elevados em pacientes com DECH antes da fotofereze extracorpórea e diminuíram significativamente após essa terapia. Portanto, esses miRNAs são potenciais biomarcadores para monitorar as respostas a esse tratamento terapêutico.<sup>29</sup>

Também estudando a DECHc, mas investigando proteínas como biomarcadores, Giesen et al.<sup>30</sup> mediram a proteína CXCL9 no soro de 480 pacientes que sobreviveram pelo menos 6 meses após o TCTH alogênico. Os resultados demonstraram que os níveis séricos de CXCL9 medidos 100 dias após o TCTH não estavam associados à gravidade dos episódios subsequentes de DECHc, mas seus níveis no início dos sintomas não graves de DECHc previam o desenvolvimento de DECHc grave posteriormente. Assim, os autores sugeriram que os níveis de CXCL9 no início da DECHc poderiam ajudar a prever o curso grave da doença e otimizar a administração personalizada da terapia imunossupressora.<sup>30</sup>

A Tabela 1 apresenta um resumo dos principais biomarcadores investigados para o diagnóstico, prognóstico e risco de DECH, juntamente com os principais resultados encontrados.

## CONCLUSÃO

A DECH representa uma causa significativa de mortalidade após o TCTH. No entanto, é importante enfatizar a relevância do TCTH no efeito GVL, resultante da interação entre os linfócitos T do doador e as células tumorais residuais do hospedeiro, o que reduz as chances de recorrência da doença. Embora existam estratégias que reduzam a incidência de DECH, como a depleção de linfócitos T, os pacientes submetidos a essas estratégias têm alto risco de recorrência, pois o efeito GVL fica comprometido. Assim, a condição ideal seria encontrar biomarcadores que pudessem prever o risco de DECH, para evitar complicações do TCTH e oferecer tratamentos mais eficientes e seguros para pacientes com leucemia.

Portanto, os estudos sobre a patogênese da DECH nos permitem entender melhor os biomarcadores, que são considerados mais esclarecedores e menos suscetíveis a vieses do que os métodos tradicionais de diagnóstico. De todos os biomarcadores estudados, os mais promissores parecem ser os miRNAs, pois apresentam vantagens relacionadas à sua alta estabilidade e à facilidade de obtê-los a partir de amostras de fluidos corporais.

Embora a busca por esses marcadores tenha obtido algum sucesso nos últimos anos, são necessários mais estudos para fornecer mais esclarecimentos e garantir a aplicabilidade na prática clínica diária. Um biomarcador ideal deve ser facilmente mensurável, ter alta sensibilidade e especificidade e permitir a detecção precoce a partir de amostras prontamente disponíveis.

## CONFLITOS DE INTERESSE

Nada a declarar.

## CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

**Contribuições científicas e intelectuais substanciais para o estudo:** Costa IBR, Melo ACV, Leão MVP, Callera F; **Concepção e projeto:** Costa IBR, Melo ACV, Leão MVP; **Análise e interpretação dos dados:** Costa IBR, Melo ACV; **Redação do artigo:** Costa IBR, Melo ACV; **Revisão crítica:** Leão MVP, Callera F; **Aprovação final:** Costa IBR.

## DISPONIBILIDADE DE DADOS DE PESQUISA

Não se aplica.

## FINANCIAMENTO

Não se aplica.

## AGRADECIMENTOS

Não se aplica.

## REFERÊNCIAS

1. Chàng YJ, Zhao XY, Huang XJ. Strategies for enhancing and preserving anti-leukemia effects without aggravating graft-versus-host disease. *Front Immunol*, 2018; 9. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.03041>
2. Khaddour K, Hana CK, Mewawalla P. Hematopoietic stem cell transplantation. 2021 [citado em 2023 Out 25] Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30725636/>
3. Shlomchik WD. Graft-versus-host disease. *Nat Rev Immunol*, 2007; 7(5): 340-52. <https://doi.org/10.1038/nri2000>
4. Ramzi M, Shokrgozar N. MicroRNAs: regulatory biomarkers in acute myeloid leukemia and graft versus host disease. *Clin Lab*, 2022; 68. <https://doi.org/10.7754/clin.lab.2021.210621>
5. Balassa K, Danby R, Rocha V. Hematopoietic stem cell transplants: principles and indications. *Br J Hosp Med*, 2019; 80(1): 33-9. <https://doi.org/10.12968/hmed.2019.80.1.33>
6. Chiad Z, Chojecki A. Graft versus leukemia in 2023. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2023; 36(3): 101476-6. <https://doi.org/10.1016/j.beha.2023.101476>
7. Koreth J, Schlenk R, Kopecky KJ, Honda S, Sierra J, Djulbegovic BJ, et al. Allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission. *JAMA*, 2009; 301(22): 2349. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.813>
8. Fuchs EJ. Haploidentical transplantation for hematologic malignancies: where do we stand? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2012; 2012(1): 230-6. <https://doi.org/10.1182/asheducation.V2012.1.230.3798312>
9. Apperley J, Niederwieser D, Huang X, Nagler A, Fuchs E, Szer J, et al. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation: a global overview comparing Asia, the European Union, and the United States. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2016; 22(1): 23-6. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2015.11.001>
10. Warren EH, Deeg HJ. Dissecting graft-versus-leukemia from graft-versus-host-disease using novel strategies. *Tissue Antigens*, 2013; 81(4): 183-93. <https://doi.org/10.1111/tan.12090>
11. Moreno DE, Cid J. Graft-versus-host disease. *Med Clin*, 2019; 152(1): 22-8. <https://doi.org/10.1016/j.medcle.2018.11.008>
12. Spyrou N, Levine JE, Ferrara JLM. Acute GVHD: new approaches to clinical trial monitoring. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2022; 35(4): 101400. <https://doi.org/10.1016/j.beha.2022.101400>
13. Zeiser R, Teshima T. Nonclassical manifestations of acute GVHD. *Blood*, 2021; 138(22): 2165-72. <https://doi.org/10.1182/blood.2021012431>
14. Hamilton BK. Updates in chronic graft-versus-host disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2021; 2021(1): 648-54. <https://doi.org/10.1182/hematology.2021000301>
15. Martin PJ, Levine DM, Storer BE, Warren EH, Zheng X, Nelson SC, et al. Genome-wide minor histocompatibility matching as related to the risk of graft-versus-host disease. *Blood*, 2017; 129(6): 791-8. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-09-737700>
16. Jacobsohn DA, Vogelsang GB. Acute graft versus host disease. *Orphanet J Rare Dis*, 2007; 2(1). <https://doi.org/10.1186/1750-1172-2-35>.

17. Sarhadi VK, Armengol G. Molecular biomarkers in cancer. *Biomolecules*, 2022; 12(8): 1021. <https://doi.org/10.3390/biom12081021>
18. Ali AM, DiPersio JF, Schroeder MA. The role of biomarkers in the diagnosis and risk stratification of acute graft-versus-host disease: a systematic review. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2016; 22(9): 1552-64. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2016.04.022>
19. Srinagesh HK, Levine JE, Ferrara JLM. Biomarkers in acute graft-versus-host disease: new insights. *Ther Adv Hematol*, 2019; 10. <https://doi.org/10.1177/2040620719891358>
20. Sauer S, Johannes H, Jacek H, Neumann F, Aleksandar R, Ho AD, et al. A prospective study on serum c ytokeratin (CK)-18 and CK18 fragments as biomarkers of acute hepato-intestinal GVHD. *Leukemia*, 2018; 32(12): 2685-92. <https://doi.org/10.1038/s41375-018-0183-0>
21. Li A, Bhatraju PK, Chen J, Chung DW, Hilton T, Houck K, et al. Prognostic biomarkers for thrombotic microangiopathy after acute graft-versus-host disease: a nested case-control study. *Transplant Cell Ther*, 2020; 27(4): 308.e1-8. <https://doi.org/10.1016/j.jtct.2020.12.010>
22. Giaccone L, Faraci DG, Butera S, Lia G, Vito CD, Gabrielli G, et al. Biomarkers for acute and chronic graft versus host disease: state of the art. *Expert Rev Hematol*, 2020; 14(1): 79-96. <https://doi.org/10.1080/17474086.2021.1860001>
23. Lia G, Brunello L, Bruno S, Carpanetto A, Omedè P, Festuccia M, et al. Extracellular vesicles as potential biomarkers of acute graft-vs-host disease. *Leukemia*, 2017; 32(3): 765-73. <https://doi.org/10.1038/leu.2017.277>
24. Wolff D, Greinix H, Lee SJ, Gooley T, Paczesny S, Pavletic S, et al. Biomarkers in chronic graft-versus-host disease: quo vadis? *Bone Marrow Transplantation*, 2018; 53(7): 832-7. <https://doi.org/10.1038/s41409-018-0092-x>
25. Łacina P, Crossland RE, Wielińska J, Czyż A, Szeremet A, Ussowicz M, et al. Differential expression of miRNAs from extracellular vesicles in chronic graft-versus-host disease: a preliminary study. *Adv Clin Exp Med*, 2022; 32(5): 539-44. <https://doi.org/10.17219/acem/155373>
26. Farazi TA, Spitzer JI, Morozov P, Tuschl T. miRNAs in human cancer. *J Pathol*, 2010; 223(2): 102-15. <https://doi.org/10.1002/path.2806>
27. Di Leva G, Garofalo M, Croce CM. MicroRNAs in cancer. *Annu Rev Pathol-Mech*, 2014; 9(1): 287-314. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-012513-104715>
28. Reikvam H, Vo AK, Johansen S, Hemsing AL, Solheim MH, Knut AM, et al. MicroRNA serum profiles and chronic graft-versus-host disease. *Blood Adv*, 2022; 6(18): 5295-306. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021005930>
29. Montoya RT, Oriana LG, Nuria GB, Cifuentes-Riquelme R, Sola M, Heras I, et al. Identification of circulating microRNA signatures as potential noninvasive biomarkers for prediction to response to extracorporeal photoapheresis in patients with graft versus host disease. *Blood*, 2019; 134: 4466-6. <https://doi.org/10.1182/blood-2019-121655>
30. Giesen N, Schwarzbich MA, Dischinger K, Becker N, Hummel M, Benner A, et al. CXCL9 predicts severity at the onset of chronic graft-versus-host disease. *Transplantation*, 2020; 104(11): 2354-9. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000003108>