



ACESSO ABERTO

Data de Recebimento:
09/11/2023

Data de Aceite:
28/01/2024

Data de Publicação:
03/02/2024

***Autor correspondente:**
Eliane Passarelli Vieira, eliane.
vieiral@docente.unip.br

Citação:
SOUZA, G. O. et al. A participação da il-7r nos casos de leucemia linfoblástica aguda de células t: uma breve abordagem através do método de revisão integrativa. **Revista Multidisciplinar em Saúde**, v. 5, n. 1, 2024. <https://doi.org/10.51161/integrar/rem/4184>

A PARTICIPAÇÃO DA IL-7R NOS CASOS DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DE CÉLULAS T: UMA BREVE ABORDAGEM ATRAVÉS DO MÉTODO DE REVISÃO INTEGRATIVA

Giovanna de Oliveira e Souza ^a, Eliane Passarelli Vieira ^a, Patrícia Carvalho Garcia ^a, Sandra Heloisa Nunes Messias ^b.

^a Universidade Paulista – UNIP, Câmpus Bauru. Rua Luís Levorato, 140 – Chácaras Bauruenses, Bauru - SP, CEP: 17048-290.

^b Universidade Paulista – UNIP, Câmpus Paraíso. Rua Vergueiro, 1211, 8º andar – Paraíso, São Paulo – SP, CEP: 01504-001.

RESUMO

Introdução: Uma via crucial para o desenvolvimento de células T é o receptor de interleucina-7 (IL-7R), sua sinalização normal, induzida pela heterodimerização, desempenha um papel importante no desenvolvimento destas células. Desde a década de 90, iniciou-se estudos relacionando a atividade da IL-7R com o desenvolvimento da leucemia linfoblástica aguda de células T (T-ALL), ainda pouco estabelecida até a atualidade. **Objetivo:** Exibir uma possível relação entre a atividade da IL-7R no agravamento dos casos de leucemia linfoblástica aguda de células T, a partir do método de revisão integrativa. **Material e métodos:** Foram pesquisadas as seguintes bases de dados: LILACS, PUBMED, BVS e SciELO, em ambos foram utilizados os termos “acute lymphoid leukemia”, “IL-7R” para pesquisa. **Resultados:** Foi realizado um levantamento de artigos científicos e, após critérios de exclusão, 14 artigos foram selecionados para compor a presente revisão integrativa, ambos evidenciando fortemente a relação entre a IL-7R e o desenvolvimento da leucemia linfoblástica aguda de células T. **Conclusão:** A revisão integrativa expôs evidências de que a IL-7R pode estar relacionada com o desenvolvimento e agravamento da leucemia linfoblástica aguda de células T. No entanto, até o presente momento não há dados que comprovem que ela sozinha pode gerar a neoplasia nos seres humanos, outros fatores podem colaborar, como mutações genéticas em genes supressores de tumores.

Palavras-chave: Leucemia Linfoblástica Aguda de Células T; Receptores de Interleucina-7; Revisão integrativa.

ABSTRACT

Introduction: A crucial pathway for the development of T cells is the interleukin-7 receptor (IL-7R), its normal signaling, induced by heterodimerization, plays an important role in the development of these cells. Since the 1990s, studies have begun linking the activity of IL-7R with the development of T-cell acute lymphoblastic leukemia (T-ALL), which is still poorly established to date. **Objective:** To display a possible relationship between the activity of IL-7R in the worsening of cases of T-cell acute

lymphoblastic leukemia, based on the integrative review method. **Material and methods:** The following databases were searched: LILACS, PUBMED, VHL and SciELO, in all of which the terms “acute lymphoid leukemia”, “IL-7R” were used for research. **Results:** A survey of scientific articles was carried out and, after exclusion criteria, 14 articles were selected to compose this integrative review, both strongly highlighting the relationship between IL-7R and the development of T-cell acute lymphoblastic leukemia. **Conclusion:** The integrative review exposed evidence that IL-7R may be related to the development and worsening of T-cell acute lymphoblastic leukemia. However, to date there is no data proving that it alone can generate the neoplasm in humans, other factors may contribute, such as genetic mutations in tumor suppressor genes.

Keywords: Precursor T-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma; Interleukin 7 Receptor; Integrative review.

1 INTRODUÇÃO

A leucemia linfóide aguda é uma neoplasia que afeta a população de linfócitos e é caracterizada pelo acúmulo de células imaturas na medula óssea. Essas células anômalas são detidas no estágio de linfoblastos durante a maturação normal e a hematopoiese é contida, por este motivo agrava-se rapidamente (INCA, 2022).

A leucemia linfoblástica aguda de células T (T-ALL) é um subtipo agressivo de leucemia linfoblástica aguda (LLA) gerada pela transformação de precursores de células T que se desenvolvem no timo, resultando em alterações nos processos de proliferação e diferenciação dessas células, sendo um tipo muito comum em crianças pequenas (GONZÁLEZ-GARCÍA et al., 2019). Embora as tecnologias atuais geraram avanços no tratamento dos portadores, as taxas de recidivas deste câncer ainda são altas, possuindo um prognóstico sombrio (ALMEIDA et al., 2021).

Ensaio clínico recentes demonstraram que, dos portadores de T-ALL que compuseram o estudo, cerca de 10% apresentaram mutações de ganho de função no receptor da interleucina-7 (IL-7R) (RIBEIRO et al., 2013). A IL-7R desempenha papel crucial no desenvolvimento de células T, que é comumente expressa na T-ALL, por isso tem sido implicada na progressão desta leucemia (OLIVEIRA et al., 2019).

A IL-7 compõe o grupo de citocinas que possui quatro hélices de α antiparalelas que se ligam aos seus receptores do tipo I. Sua produção ocorre em diversos órgãos, mas suas células produtoras variam de acordo com o local. No timo, as células responsáveis por sua produção são as células epiteliais corticais positivas para MHC de classe II. E, sua atividade biológica consiste na permanência e desenvolvimento de células T virgens e células T de memória, por exemplo (WINER et al., 2022).

Já o receptor de IL-7 é formado por duas cadeias, a IL-7R e γ_c , e nos seres humanos a IL-7R se encontra no gene ID 3575, cromossomo 5, expressada nos linfócitos, principalmente. A sinalização normal da IL-7R ocorre através da dimerização de dois receptores ativados, mediados por IL-7 de IL-7R α e γ_c , desempenhando um papel crucial para as células T humanas. No entanto, a atividade mutante da IL-7R pode gerar sua sinalização de forma independente, o que pode colaborar com a transformação destas células e a leucemogênese (GONZÁLEZ-GARCÍA et al., 2019; WINER et al., 2022).

Diante do exposto, o principal objetivo desta pesquisa é, através dos métodos de revisão integrativa, expor evidências científicas que relacionam a sinalização do receptor de interleucina-7 com o desenvolvimento da leucemia linfoblástica aguda de células T, utilizando dados recentes adquiridos através de artigos científicos.

MATERIAL E MÉTODOS

A presente revisão integrativa foi escrita em agosto de 2023, de caráter informativo relacionando a atividade da IL-7R com os casos de leucemia linfoblástica aguda de células T. Para compor o presente estudo, foi realizada uma coleta de dados utilizando artigos científicos encontrados em revistas científicas, base de dados, livros e dissertações presentes em bases eletrônicas de instituições de ensino.

A primeira etapa foi a confecção de um tema que relacionasse a atividade da IL-7R com os casos de leucemia linfoblástica aguda de células T. Através da pesquisa foi possível elaborar o tema “Revisão integrativa sobre a participação da IL-7R nos casos de leucemia linfoblástica aguda de células T”.

Posteriormente, foi realizada uma estratégia de busca, utilizando fontes efetivas favoráveis ao tema selecionado em bases eletrônicas científicas como o *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), *Medical Literature Analysis and Retrieval System on-line* (PubMed), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Informação Científica e Técnica em Saúde da América Latina e Caribe (LILAC), Portal de Periódico da CAPES (CAPES) e Instituto Nacional de Câncer (INCA).

Nas bases de dados descritas, foram utilizadas as opções de busca avançada com os seguintes descritores: “Leucemia-Linfoma Linfoblástico de Células Precursoras” e “IL-7R” e seus correspondentes em inglês, “*Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma*” e “IL-7R”, selecionados a partir da plataforma de Descritores em Ciências da Saúde (DeCS/MeSH), sendo possível refinar ao máximo os artigos desejados.

Na terceira etapa, artigos coerentes foram selecionados, utilizando fatores de exclusão e inclusão. Os fatores de inclusão foram os seguintes: 1) artigos em português, inglês e espanhol; 2) artigos que estivessem coerentes ao tema escolhido. E os fatores de exclusão foram: 1) artigos nas demais linguagens; 2) artigos incompatíveis ao tema; 3) artigos repetidos em mais de uma base de dados. Por ser um assunto escasso e muito recente, não foi aplicado filtros para a data de publicação.

E, ao final, os artigos selecionados passaram por uma criteriosa avaliação para que compusessem a presente revisão integrativa, utilizando ao total 14 artigos científicos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A presente revisão integrativa foi conduzida em agosto de 2023, com inicialmente identificados 48 artigos científicos, sendo 46 presentes na base de dados do PubMed, 1 no BVS, 1 no INCA e nenhum foi encontrado no SciELO, LILAC e CAPES.

Após o levantamento, critérios de exclusão foram utilizados, resultando na escolha de 14 artigos para compor a presente revisão integrativa. Os critérios de exclusão aplicados foram os seguintes: 3 artigos foram excluídos por inadequação de idioma, 30 por incompatibilidade ao tema selecionado e 1 por estar duplicado em duas bases de dados simultaneamente.

O quadro 1 exemplifica as etapas de levantamento bibliográfico através das bases de dados utilizadas.

Quadro 1 – Resultados relacionados ao levantamento bibliográfico realizado para a análise da relação entre a IL-7 e os casos de T-ALL.

Etapa	Resultados obtidos
Identificação inicial	PUBMED = 46 artigos CAPES = 0 artigo BVS = 1 artigo SciELO = 0 artigo LILAC = 0 artigo INCA = 1 artigo
Triagem, com critérios de exclusão	Artigos excluídos por inadequação de idioma = 3 Artigos excluídos por incompatibilidade ao tema selecionado = 30 Artigos excluídos por serem repetidos nas bases de dados = 1
Artigos elegíveis	Artigos que compuseram a presente revisão integrativa = 14

Fonte: Autores, 2023.

No total, a presente revisão integrativa foi elaborada com o uso de 14 artigos científicos, identificados nas bases de dados citadas anteriormente. Estes trabalhos passaram por critérios de exclusão e, após uma leitura criteriosa, foram selecionados artigos que relacionavam a IL-7R com o desenvolvimento da leucemia linfoblástica de células T.

Os artigos finais que foram utilizados estão exibidos no quadro 2, bem como seu ano de publicação e autores, enquanto no quadro 3 estão presentes um breve resumo dos artigos citados na tabela anterior.

Quadro 2 – Artigos selecionados para compor a revisão integrativa sobre a IL-7R nos casos de leucemia linfoblástica aguda de células T.

Artigo	Ano	Autor	Título	Base de dados
1	2011	Silva A, et al.	IL-7 contributes to the progression of human T-cell acute lymphoblastic leukemias.	PubMed
2	2011	Zenatti, et al.	Oncogenic IL7R gain-of-function mutations in childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia.	PubMed
3	2012	González-García S, et al.	Notch1 and IL-7 receptor signaling in early T-cell development and leukemia.	PubMed
4	2013	Ribeiro D, et al.	IL-7R-mediated signaling in T-cell acute lymphoblastic leukemia	PubMed
5	2019	Oliveira ML, et al.	IL-7R-mediated signaling in T-cell lymphoblastic leukemia: An update	PubMed
6	2019	González-García S, et al.	IL-7R is essential for leukemia-initiating cell activity of T-cell acute lymphoblastic leukemia.	PubMed
7	2021	Silva A, et al.	Overexpression of wild-type IL-7R α promotes T-cell acute lymphoblastic leukemia/lymphoma	PubMed
8	2021	Almeida ARM, et al.	Interleukin-7 receptor α mutational activation can initiate precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia	PubMed

Continuando Quadro 2

9	2021	Rodrigues GOL, et al.	Mutations that collaborate with IL-7Ra signaling pathways to drive ALL.	PubMed
10	2022	Oliveira ML, et al.	Mutant IL7R collaborates with MYC to induce T-cell acute lymphoblastic leukemia.	PubMed
11	2022	Winer H, et al.	IL-7: Comprehensive review.	PubMed
12	2022	Ministério da saúde	Leucemia.	INCA
13	2023	Fernandes MB, et al.	IL-7 and IL-7R in health and disease: Na update through COVID times	PubMed
14	2023	Courtois L, et al.	IL-7R receptor expression is frequent in T-cell acute lymphoblastic leukemia and predicts sensitivity to JAK inhibition.	PubMed

Fonte: Autores, 2023.

Quadro 3 – Resumo referente aos artigos que compuseram a presente revisão integrativa

Autores	Resultados
Silva et al. (2011)	Este estudo foi realizado em camundongos, demonstrando que a IL-7 é um grande determinante na progressão da T-ALL. No ensaio, nos camundongos que possuíam deficiência da IL-7, houve grande diminuição na expansão de células leucêmicas e retardou a morte em camundongos transplantados.
Zenatti et al. (2011)	Este ensaio demonstrou que cerca de 9% dos indivíduos que compuseram o estudo, possuíam mutações no éxon 7 e do éxon 6 do ganho de função da IL-7R. Através dos achados, pode-se sugerir que a ativação mutacional no ganho de função da IL-7R está envolvida na leucemogênese de células T em humanos.
González-García et al. (2012)	Este artigo exemplifica o papel do receptor de entalhe Notch 1 no desenvolvimento normal de células T por progenitoras multipotentes. Este artigo também relaciona a desregulação de Notch 1 com o desenvolvimento das T-ALL.
Ribeiro et al. (2013)	Esta é uma revisão que inclui as evidências mais recentes no que se diz sobre a participação da IL-7 e IL-7R nos casos de T-ALL, inclusive um estudo que demonstra que 10% dos portadores de T-ALL possuem uma mutação no ganho de função da IL-7R.
Oliveira et al. (2019)	Nesta revisão é apresentado um resumo atualizado sobre os estudos que mediam a relação da IL-7R nos casos de T-ALL, principalmente.
González-García et al. (2019)	Essa pesquisa visa explorar a atividade da IL-7R no desenvolvimento da T-ALL e em sua recidiva. Utilizando modelos de camundongos com perda de função na IL-7R, demonstrando que após o transplante, estes falharam em desenvolver a leucemia. Demonstrando evidências de que a IL-7R pode ser crucial para a leucemogênese de células T.
Silva et al. (2021)	Esse estudo fornece a primeira evidência direta de que a IL-7R pode promover a tumorigênese de células T, mesmo na ausência de mutações genéticas no ganho de função desse receptor. Este estudo foi realizado em camundongos transgênicos.
Almeida et al. (2021)	Essa pesquisa relata que a sinalização máxima da IL-7R em um modelo murino modificado gera um início precoce da leucemia nestes animais. Estuda também a fisiopatologia e as vulnerabilidades da leucemia linfoblástica de células B e brevemente sobre a leucemia linfoblástica de células T.

Continuando Quadro 3

Rodrigues et al. (2021)	Este estudo revisa as possíveis mutações genéticas que podem favorecer, juntamente com a atividade da IL-7R mutante, no desenvolvimento da T-ALL.
Oliveira et al. (2022)	Esse estudo foi realizado em peixes-zebra transgênicos, demonstrando que a IL-7R sozinha é capaz de gerar T-ALL nesses animais, além de colaborar com o gene Myc induzindo a leucemogênese precoce. Sugerindo que essas duas vias podem colaborar com o surgimento da T-ALL.
Winner et al. (2022)	Esta revisão tem como intuito expor todos os dados e descobertas relacionados a IL-7, bem com sua estrutura, função biológica, seus receptores e os órgãos em que são produzidos. Esse artigo também expressa uma possível relação na mutação do receptor de IL-7 (IL-7R) na condução da T-ALL.
INCA. (2022)	Este artigo fornecido pelo Ministério da Saúde, introduz brevemente o que é uma leucemia, quais os seus subtipos e características, com importância clínica e sintomas.
Fernandes et al. (2023)	Esta revisão está focada em estudos relevantes relacionados a IL-7 e IL-7R em diversas patologias, mais especificamente a T-ALL, nos últimos dois anos.
Courtois et al. (2023)	Esse estudo foi realizado através da análise multiômica, ele demonstrou que a desregulação da IL-7R em todos os subtipos de leucemia linfoblástica aguda de células T, confere uma profunda sensibilidade ao ruxolitinibe. E demonstra também que a expressão da IL-7R nos portadores de T-ALL pode ser utilizado como biomarcador para a sensibilidade à inibição da JAK, facilitando na escolha de pacientes elegíveis para o tratamento com ruxolitinibe.

Fonte: Autores, 2023.

Nos portadores de T-ALL, a mutação genética mais encontrada é a que fornece o ganho de função da IL-7R, por este motivo esta condição tem sido objeto de estudo recente (FERNANDES; BARATA., 2023). A evidência mais direta que relaciona a sinalização da IL-7R na T-ALL, ocorreu em 2011, através da identificação de mutações somáticas, que promoviam o ganho na função da IL-7R α , que levaram a ativação de seu receptor. Essa ativação propiciou a transformação de células *in vitro* e a formação tumoral *in vivo* (OLIVEIRA et al., 2019).

No entanto, embora sua amplificação tenha sido relatada, ainda não se sabe se níveis altos de IL-7R α são oncogênicos por si só. Ensaio clínico recentes, realizados em camundongos transgênicos e amostras humanas de portadores de T-ALL, demonstraram que altos níveis de expressão na IL-7R pode contribuir para o desenvolvimento desta neoplasia, mesmo que na ausência de mutações que promovem ganho de sua função (SILVA et al., 2021).

Em contrapartida, permanece mal definido que somente a IL-7R é capaz de induzir a T-ALL, e quais os genes podem cooperar com este receptor. Porém, em 2022, Oliveira et al, publicou um estudo realizado em peixes-zebra transgênicos, demonstrando que a IL-7R por si só, foi capaz de desenvolver a T-ALL, processo que ocorreu através do aumento de sua sinalização.

Outra possível evidência do papel deste receptor foi publicada em 2011, por Silva et al, demonstrando que a deficiência de IL-7R no organismo de camundongos transgênicos, diminuiu a expansão das células leucêmicas, além de retardar a morte destes animais após transplante.

Juntamente com IL-7R, pode haver a participação de mecanismos que irão colaborar para a leucemogênese. Um deles é o receptor de entalhe Notch 1, um dos genes mais mutados encontrados na

T-ALL, sua ativação desregulada pode favorecer a formação desta leucemia juntamente com a IL-7R, já que esse receptor é um alvo transcricional de Notch 1 (OLIVEIRA et al., 2019; SILVA et al., 2011). Além disso, outros fatores também podem colaborar com a IL-7R, como a perda de genes supressores de tumores e mutações em oncogenes, por exemplo (RODRIGUES et al., 2021).

Pelo prognóstico sombrio e altas taxas de recidiva, novas terapias-alvo envolvendo a sinalização desse receptor de interleucina podem ser essenciais no tratamento assertivo dos portadores (COURTOIS et al., 2023; ZENATTI et al., 2011).

Por ser uma questão muito recente e escassa de estudos, é visível a necessidade de avanços e pesquisas na área. Espera-se que nos próximos anos, surjam novas pesquisas e ensaios clínicos para concretizar a relação da IL-7R na leucemogênese desta leucemia de células T.

CONCLUSÃO

A participação da IL-7R no desenvolvimento e na evolução da leucemia linfoblástica aguda de células T surgiu como dúvida na década de 90. Desde então, foram elaborados e realizados estudos que pudessem concretizar essa relação, a maioria surgiu nos últimos 10 anos e, através destes foi possível sugerir que nos casos de mutações de ganho de função deste receptor de interleucina, a evolução e a leucemogênese pode ser ativada.

A presente revisão integrativa exibiu as pesquisas realizadas que concretizam essa participação, porém não é só por esse motivo que a T-ALL pode se desenvolver e se agravar.

Concretizando finalmente a relação deste receptor, será possível estabelecer e criar formas terapêuticas, o que pode elevar a sobrevida dos portadores e elevar as taxas de cura desse câncer que possui um mau prognóstico.

CONFLITO DE INTERESSE

Não há conflito de interesse.

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, A.R.M.; NETO, J.L.; CACHUCHO, A.; EUZÉBIO, M.; MENG, X.; KIM, R.; ET AL. Interleukin-7 receptor α mutational activation can initiate precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Nat Commun.* 2021 [acesso 2023 ago. 13];12(1):7268. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41467-021-27197-5>
- COURTOIS, L.; CABANNES-HAMY, A.; KIM, R.; DELECOURT, M.; PINTON, A.; CHARBONNIER, G.; ET AL. IL-7 receptor expression is frequent in T-cell acute lymphoblastic leukemia and predicts sensitivity to JAK inhibition. *Blood.* 2023 [citado 2023 ago. 15];142(2):158-171. Disponível em: <https://ashpublications.org/blood/article-abstract/142/2/158/495237/IL-7-receptor-expression-is-frequent-in-T-cell?redirectedFrom=fulltext>
- FERNANDES, M.B.; BARATA, J.T. IL-7 and IL-7R in health and disease: An update through COVID times. *Adv Biol Regul.* 2023 [citado 2023 ago 11];87:100940. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S221249262200080X?via%3Dihub>
- GONZÁLEZ-GARCÍA, S.; GARCÍA-PEYDRÓ, M.; ALCAIN, J.; TORIBIO, M.L. Notch1 and IL-7 receptor signalling in early T-cell development and leukaemia. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2012 [citado 2023 ago.];360:47-73. Disponível em: https://link.springer.com/chapter/10.1007/82_2012_231

GONZÁLEZ-GARCÍA, S.; MOSQUERA, M.; FUENTES, P.; PALUMBO, T.; ESCUDERO, A.; PÉREZ-MARTÍNEZ, A.; ET AL. IL-7R is essential for leukemia-initiating cell activity of T-cell acute lymphoblastic leukemia. **Blood**. 2019 [citado 2023 ago. 15];12(134):24-2171. Disponível em: <https://ashpublications.org/blood/article/134/24/2171/374987/IL-7R-is-essential-for-leukemia-initiating-cell>

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER - INCA. Leucemia [Internet]. Brasil: Ministério da saúde; 2022 jun. 04 [data da atualização 2022 jul. 18; citado 2023 ago. 25]. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/leucemia>

OLIVEIRA, M.L.; AKKAPEDDI, P.; RIBEIRO, D.; MELÃO, A.; BARATA, J.T.; IL-7R-mediated signaling in T-cell acute lymphoblastic leukemia: An update. **Adv Biol Regul**. 2019 [citado 2023 ago. 10];71:88-96. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2212492618301386?via%3Dihub>

OLIVEIRA, M.L.; VELOSO, A.; GARCIA, E.G.; LYER, S.; PEREIRA, C.; BARRETO, V.M.; ET AL. Mutant IL7R collaborates with MYC to induce T-cell acute lymphoblastic leukemia. **Leukemia** 36. 2022 [citado 2023 ago.];1533–1540. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41375-022-01590-5#citeas>

RIBEIRO, D.; MELÃO, A.; BARATA, J.T. IL-7R-mediated signaling in T-cell acute lymphoblastic leukemia. **Adv Biol Regul**. 2013 [citado 2023 ago. 12];53(2):211-22. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2212492612001005?via%3Dihub>

RODRIGUES, G.O.L.; CRAMER, S.D.; WINER, H.Y.; HIXON, J.A.; LI, W.; YUNES, J.A.; ET AL. Mutations that collaborate with IL-7Ra signaling pathways to drive ALL. **Adv Biol Regul**. 2021 [citado 2023 ago.];80:100788. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S221249262100004X?via%3Dihub>

SILVA, A.; ALMEIDA, A.R.M.; CACHUCHO, A.; NETO, J.L.; DEMEYER, S.; MATOS M.; ET AL. Overexpression of wild-type IL-7R α promotes T-cell acute lymphoblastic leukemia/lymphoma. **Blood**. 2021 [citado 2023 ago. 10];138(12):1040-1052. Disponível em: <https://ashpublications.org/blood/article/138/12/1040/475938/Overexpression-of-wild-type-IL-7R-promotes-T-cell>

SILVA, A.; LARANJEIRA, A.B.; MARTINS, L.R.; CARDOSO, B.A.; DEMENGEOT, J.; YUNES, J.A.; ET AL. IL-7 contributes to the progression of human T-cell acute lymphoblastic leukemias. **Cancer Res**. 2011 [citado 2023 ago.];71(14):4780-9. Disponível em: <https://aacrjournals.org/cancerres/article/71/14/4780/568050/IL-7-Contributes-to-the-Progression-of-Human-T>

WINER, H.; RODRIGUES, G.O.L.; HIXON, J.A.; AIELLO, F.B.; HSU, T.C.; WACHTER, B.T.; ET AL. IL-7: Comprehensive review. **Cytokine**. 2022 [citado 2023 ago. 10];160:156049. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1043466622002587?via%3Dihub>

ZENATTI, P.P.; RIBEIRO, D.; LI, W.; ZUURBIER, L.; SILVA, M.C.; PAGANIN, M.; ET AL. Oncogenic IL7R gain-of-function mutations in childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia. **Nat Genet**. 2011 [citado 2023 ago.];43(10):932-9. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/ng.924>