

Ano VII, v.1 2026 | submissão: 20/05/2026 | aceito: 23/05/2026 | publicação: 26/05/2026

A amplificação do oncogene *N-myc* no neuroblastoma: implicações prognósticas e o desenvolvimento de terapias-alvo

N-myc oncogene amplification in neuroblastoma: prognostic implications and the development of targeted therapies

Amplificación del oncogén N-myc en neuroblastoma: implicaciones pronósticas y desarrollo de terapias dirigidas

Isabela Lopes faria Barbosa¹

Ligia Canongia de Abreu Cardoso Duarte²

Resumo

O neuroblastoma é a neoplasia sólida extracraniana mais comum na infância, caracterizada por elevada heterogeneidade clínica. Este estudo teve como objetivo investigar a correlação entre a amplificação do oncogene *MYCN*, o estadiamento e o prognóstico da doença, além de revisar terapias emergentes. Realizou-se uma revisão integrativa da literatura nas bases de dados PubMed, SciELO e Google Acadêmico, com seleção de 10 artigos publicados entre 2018 e 2026. Os resultados indicam que a superexpressão do *MYCN* é o principal preditor de mau prognóstico e de resistência, o que direciona o paciente ao protocolo de alto risco. Estratégias como terapias-alvo (via PI3K/Akt/mTOR) e imunoterapias (anti-GD2 e CAR-T) surgem como caminhos para contornar essa agressividade. Conclui-se que a oncologia de precisão é indispensável ao manejo da doença, evidenciando o papel estratégico do biomédico no diagnóstico molecular e na pesquisa translacional.

Descritores: Neuroblastoma. N-Myc Proto-Oncogene Protein. Prognosis. Molecular Targeted Therapy. Immunotherapy.

1 INTRODUÇÃO

O neuroblastoma (NB) é a neoplasia sólida extracraniana mais prevalente na população pediátrica, sendo o tumor maligno mais comum diagnosticado em lactentes e crianças menores de cinco anos (Cochran et al., 2020). Caracterizado por uma notável heterogeneidade biológica, o NB apresenta um espectro clínico variável, que abrange desde a regressão espontânea, em casos de baixo risco, até a progressão metastática agressiva e refratária ao tratamento, em casos de alto risco. Essa variação biológica exige sistemas robustos de estratificação, como o Grupo Internacional de Risco do Neuroblastoma (INRGSS), que utiliza fatores clínicos e moleculares para determinar o prognóstico e a intensidade do protocolo terapêutico (Van Nimwegen et al., 2022).

A base dessa agressividade reside em alterações genéticas específicas, sendo a amplificação do oncogene *MYCN* o marcador biológico mais determinante de prognóstico desfavorável (Zafar et al., 2021). Localizado no cromossomo 2p24.3, o *MYCN* atua como um potente fator de transcrição que, quando super-expressado, impulsiona vias de proliferação celular irrestrita, angiogênese e resistência à quimioterapia. Presente em cerca de 20% dos casos, essa amplificação genética permite que as células tumorais evitem mecanismos de morte programada (apoptose) e ativem vias de sinalização cruciais para a sobrevivência tumoral, como a via PI3K/Akt/mTOR (Sharma et al., 2021).

Ano VII, v.1 2026 | submissão: 20/05/2026 | aceito: 23/05/2026 | publicação: 26/05/2026

Nesse contexto, a identificação precoce do status do gene *MYCN* desempenha um papel fundamental na condução clínica e na alocação de pacientes a protocolos de tratamento intensivos. Diferentemente de outros tumores, a amplificação do *MYCN* é um preditor tão robusto de mau prognóstico que classifica o paciente imediatamente na categoria de alto risco, independentemente do estadiamento anatômico ou da idade (Van Nimwegen et al., 2022). A detecção precisa dessa alteração por meio de técnicas de biologia molecular é essencial, uma vez que pacientes *MYCN*-amplificados apresentam taxas significativamente menores de sobrevida global e de sobrevida livre de eventos (Park et al., 2018).

Além da estratificação convencional, o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas tem buscado superar a resistência induzida por essa alteração genética. Entre as estratégias emergentes, destacam-se a imunoterapia com anticorpos monoclonais anti-GD2, que se estabeleceu como padrão de manutenção no tratamento de alto risco, e as terapias baseadas em células T-CAR, que representam a fronteira da pesquisa oncológica ao atingirem antígenos específicos do neuroblastoma (Cafferkey et al., 2024). O uso combinado de tratamentos multimodais e terapias-alvo moleculares tem se mostrado a chave para melhorar a sobrevida e reduzir a morbimortalidade associadas aos subtipos mais agressivos da doença (Medscape, 2025).

Diante desse cenário, o presente estudo tem como objetivo investigar a correlação entre a amplificação do gene *MYCN*, o estadiamento e o prognóstico do neuroblastoma em crianças, bem como realizar uma revisão das abordagens terapêuticas emergentes que buscam neutralizar os efeitos biológicos desse oncogene e superar a agressividade tumoral.

2 METODOLOGIA

O presente estudo consistiu em uma revisão integrativa da literatura. O levantamento bibliográfico foi realizado entre agosto de 2025 e junho de 2026, por meio de uma busca estruturada nas bases de dados SciELO, PubMed e Google Acadêmico, sem restrição de idioma, considerando artigos publicados nos últimos cinco anos. Foram utilizados os seguintes descritores, obtidos a partir dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e Medical Subject Headings (MeSH): "Neuroblastoma", "*MYCN* Amplification", "*N-Myc* Proto-Oncogene Protein", "Prognosis", "Targeted Therapy" e "Immunotherapy", combinados por meio dos conectores "AND" e "OR". Para a busca de artigos, foi adotada a seguinte estratégia, estruturada nas bases de dados: "Neuroblastoma" AND "*MYCN* Amplification" OR "*N-Myc* Proto-Oncogene Protein" AND "Prognosis" AND "Targeted Therapy" OR "Immunotherapy".

Foram considerados para inclusão estudos relacionados ao neuroblastoma em pacientes pediátricos;

Ano VII, v.1 2026 | submissão: 20/05/2026 | aceito: 23/05/2026 | publicação: 26/05/2026

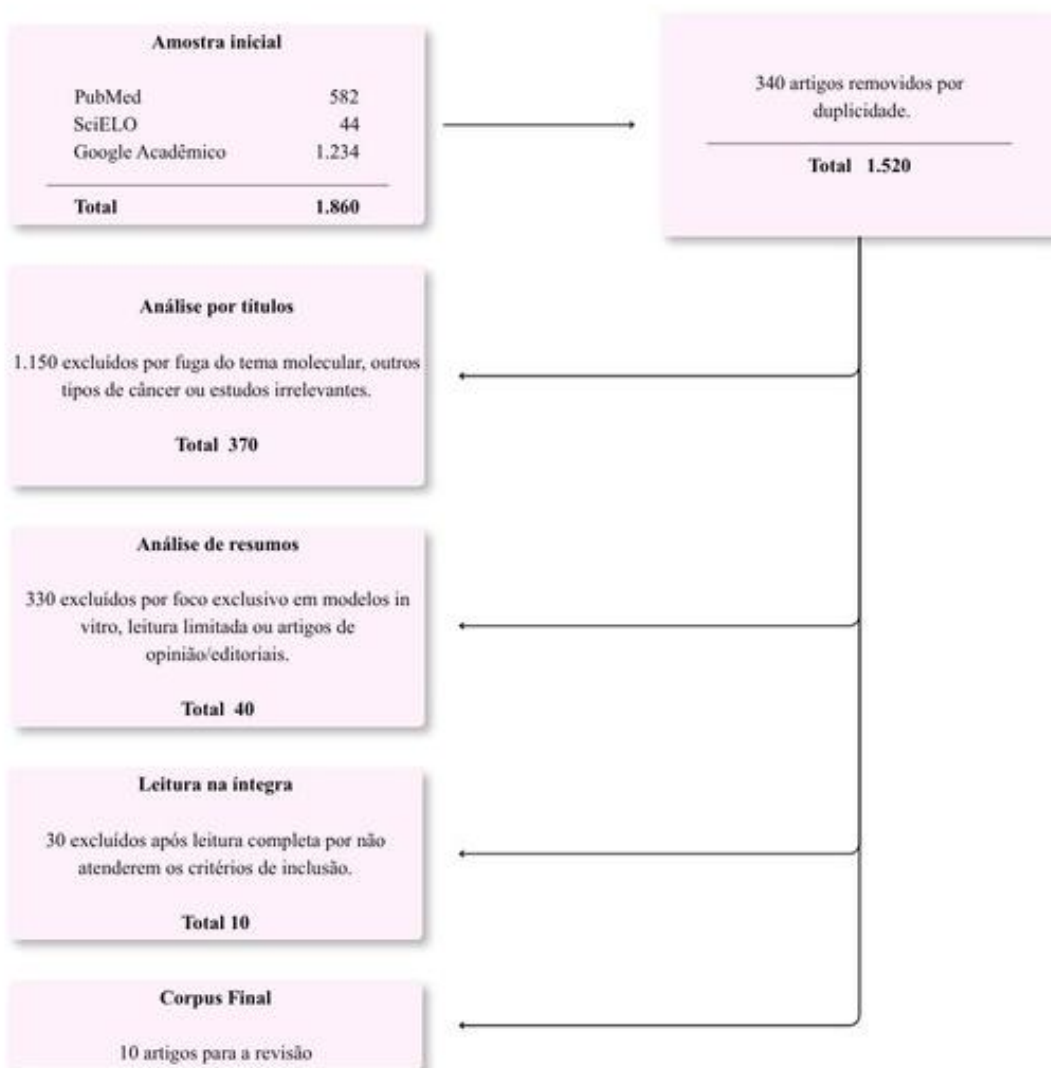
estudos que abordassem a correlação entre a amplificação do gene *MYCN* e o prognóstico clínico; e trabalhos que descrevessem terapias emergentes, como anticorpos anti-GD2 e células T-CAR, voltadas ao tratamento de alto risco.

Não foram considerados estudos realizados apenas em modelos animais; estudos que abordassem outros tipos de tumores sólidos não relacionados à crista neural; estudos duplicados nas bases de dados; e trabalhos que não apresentassem o texto completo disponível para análise.

3 RESULTADOS

A partir da busca estruturada realizada nas bases de dados PubMed Central (PMC), SciELO e Google Acadêmico, foram identificados 1.860 estudos. Desses, 340 artigos foram excluídos por estarem duplicados entre as plataformas, restando 1.520 estudos para análise. Após a leitura criteriosa dos títulos, 1.150 artigos foram excluídos por não apresentarem relação direta com a biologia molecular do *MYCN* ou por tratarem de neoplasias pediátricas de forma geral. Na etapa de leitura dos resumos, 330 estudos foram excluídos por não atenderem aos critérios de inclusão — como a ausência de foco em novas estratégias terapêuticas ou indisponibilidade do texto completo —, totalizando 40 artigos para leitura na íntegra. Após a análise completa e sistemática do conteúdo, foram selecionados 10 artigos que melhor responderam à pergunta de pesquisa, correlacionando a amplificação do *MYCN* com a estratificação de risco e o manejo terapêutico atual, compondo o corpus final desta análise (Figura 1).

Figura 1. Fluxograma de seleção dos artigos, 2026.



Fonte: próprio autor, 2026.

A análise sistemática dos 10 estudos selecionados permitiu traçar um panorama crítico do papel central da biologia molecular na condução clínica do neuroblastoma. Os dados evidenciam que a agressividade da doença não é um fator aleatório, mas sim o resultado direto da desregulação de eixos moleculares específicos, nos quais a amplificação do MYCN atua como o principal catalisador da resistência.

Diferentemente de abordagens oncológicas tradicionais, baseadas prioritariamente no estadiamento anatômico, o corpus deste trabalho revela uma transição para a oncologia de precisão. Os artigos discutem três pilares fundamentais: a caracterização molecular como determinante de risco, a interdependência entre vias de sinalização (com destaque para a via PI3K/Akt/mTOR) e as estratégias

Ano VII, v.1 2026 | submissão: 20/05/2026 | aceito: 23/05/2026 | publicação: 26/05/2026

de fronteira, que buscam contornar a dificuldade histórica de atingir o MYCN diretamente por meio de imunoterapias inovadoras. A síntese dessas evidências, detalhando as metas de cada estudo e seus respectivos achados, é apresentada no Quadro 1.

Quadro 1. Características dos artigos científicos selecionados, segundo título, autores, ano de publicação, foco da investigação e resultados, 2026.

Título	Autores	Ano	Foco da investigação	Resultados
The role of the <i>MYCN</i> oncogene and its therapeutic implications in neuroblastoma	Sharma et al.	2021	Analisar a biologia molecular do <i>MYCN</i> e as estratégias para neutralizar sua função oncogênica.	A superexpressão de <i>MYCN</i> desregula genes de sobrevivência celular; inibidores indiretos surgem como a principal via para neutralizar o tumor.
Neuroblastoma: from molecular pathogenesis to therapy	Cochran et al.	2020	Revisar a patogênese molecular e a evolução dos protocolos de tratamento do neuroblastoma.	A estratificação de risco baseada no status do <i>MYCN</i> é o pilar central para definir protocolos intensivos e multimodais.
Targeting <i>MYCN</i> signaling in neuroblastoma	Kappel et al.	2023	Investigar as vias de sinalização reguladas pelo <i>MYCN</i> e os potenciais alvos farmacológicos.	O <i>MYCN</i> atua no controle de vias metabólicas; o bloqueio de proteínas cooperantes (inibidores de BET) é eficaz na redução do tumor.
CAR T-cell therapy for neuroblastoma: current status and future directions	Cafferkey et al.	2024	Descrever o desenvolvimento e os desafios das células T-CAR no tratamento de neuroblastomas de alto risco.	A imunoterapia celular direcionada mostra-se uma alternativa promissora para o controle de doenças refratárias e persistentes.
Prognostic	Van	2022	Avaliar o impacto da amplificação	Pacientes com

relevance of <i>MYCN</i> amplification in neuroblastoma	Nimwegen et al.		do <i>MYCN</i> sobre a sobrevida global e a sobrevida livre de eventos.	amplificação gênica apresentam taxas de sobrevida drasticamente menores, o que consolida o <i>MYCN</i> como preditor de mau prognóstico.
Molecular mechanisms of <i>MYCN</i> -driven oncogenesis in neuroblastoma	Zafar et al.	2021	Analisar os mecanismos celulares por meio dos quais a superexpressão de <i>MYCN</i> promove a oncogênese.	A proteína <i>MYCN</i> acelera a síntese proteica e bloqueia a apoptose, garantindo vantagem proliferativa e agressividade tumoral.
Anti-GD2 Immunotherapy for Neuroblastoma: Current State and Future Directions	Park et al.	2018	Avaliar o benefício clínico da imunoterapia anti-GD2 na sobrevida a longo prazo de pacientes de alto risco.	A manutenção com anticorpos monoclonais anti-GD2 elevou significativamente a sobrevida livre de eventos em grupos de alto risco.
Targeting the PI3K/Akt/mTOR pathway in neuroblastoma	Sharma et al.	2023	Elucidar o papel da via PI3K/Akt/mTOR na agressividade mediada pelo <i>MYCN</i> .	A via PI3K/Akt/mTOR é fundamental para a sobrevivência tumoral sob estresse, tornando-se um alvo crítico para co-terapias.
New insights into the biology and treatment of high-risk neuroblastoma	Medscape (Org)	2025	Revisar as atualizações nos protocolos de tratamento e as novas ferramentas de diagnóstico molecular.	A integração de biópsias moleculares permite uma intervenção precoce e personalizada para fenótipos de alta progressão.

The Landscape of Targeted Therapies in Neuroblastoma	Kappel et al.	2022	Mapear as novas drogas em ensaios clínicos voltadas para neuroblastomas resistentes.	O futuro do manejo clínico reside em terapias-alvo que desestabilizam a proteína <i>MYCN</i> e fortalecem a resposta imune do hospedeiro.

4 DISCUSSÃO

A análise conjunta da literatura revela que o neuroblastoma deixou de ser compreendido apenas pela sua anatomia clínica e passou a ser interpretado por meio de sua assinatura molecular. O papel central do oncogene *MYCN* é o ponto de convergência entre os autores consultados, sendo descrito por Zafar et al. (2021) como um acelerador da síntese proteica que bloqueia a apoptose, conferindo às células tumorais uma vantagem proliferativa inigualável. Essa agressividade biológica traduz-se diretamente nos dados epidemiológicos e clínicos; enquanto Cochran et al. (2020) reforçam que o NB é o tumor sólido extracraniano mais comum em crianças, é a presença de amplificação do *MYCN* que determina o desfecho clínico.

A relevância prognóstica dessa alteração genética é enfatizada por Van Nimwegen et al. (2022), que demonstram que pacientes com *amplificação de MYCN* apresentam taxas de sobrevida global drasticamente inferiores. Essa visão é corroborada por Cochran et al. (2020), que posicionam o status do *MYCN* como o pilar central para a estratificação de alto risco, justificando a adoção imediata de protocolos terapêuticos mais intensivos e multimodais, independentemente da idade do paciente ou do estadiamento do tumor.

No entanto, o desafio histórico reside na dificuldade de atingir diretamente a proteína *MYCN*, devido à sua estrutura molecular "não-drogável". Diante disso, Sharma et al. (2021) discutem a necessidade de estratégias indiretas para neutralizar sua função. Uma das vias mais promissoras para essa intervenção é a via PI3K/Akt/mTOR. De acordo com Sharma et al. (2023), essa via de sinalização é fundamental para que o tumor sobreviva sob condições de estresse, tornando-se um alvo crítico para co-terapias que buscam sensibilizar as células *MYCN*-amplificadas ao tratamento convencional. Complementando essa visão, Kappel et al. (2023) destacam que o bloqueio de proteínas cooperantes, como os inibidores de BET, oferece uma alternativa eficaz para reduzir a carga tumoral ao desestabilizar o controle metabólico exercido pelo oncogene.

Ano VII, v.1 2026 | submissão: 20/05/2026 | aceito: 23/05/2026 | publicação: 26/05/2026

A transição para a oncologia de precisão também é evidente no avanço das imunoterapias. Park et al. (2018) demonstram que a introdução de anticorpos monoclonais anti-GD2 elevou significativamente a sobrevida livre de eventos em grupos de alto risco, estabelecendo um novo padrão-ouro para a fase de manutenção do tratamento. Indo além, Cafferkey et al. (2024) apontam as células T-CAR como a fronteira atual, oferecendo esperança para casos de doença refratária ou persistente, em que as terapias convencionais falham em erradicar o clone tumoral agressivo.

Por fim, o cenário delineado por Medscape (2025) e Kappel et al. (2022) sugere que o futuro do manejo clínico do neuroblastoma depende da integração de biópsias moleculares precoces e do desenvolvimento de fármacos que não apenas ataquem o tumor, mas também fortaleçam a resposta imune do hospedeiro. Em suma, a literatura atual é unânime: a superação da agressividade mediada pelo *MYCN* exige uma abordagem que combine uma compreensão profunda da biologia celular com terapias-alvo que desestabilizem as redes de sobrevivência do tumor.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo cumpriu o seu objetivo ao correlacionar a amplificação do oncogene *MYCN* com o desfecho clínico desfavorável no neuroblastoma, evidenciando que este marcador biológico é o pilar central para a estratificação imediata de pacientes na categoria de alto risco. A revisão da literatura demonstrou que, embora a estrutura molecular do *MYCN* inviabilize o seu bloqueio direto, o desenvolvimento de terapias-alvo direcionadas a vias cooperantes (como a PI3K/Akt/mTOR e as proteínas BET) e o avanço de fronteiras imunoterapêuticas (por meio de anticorpos anti-GD2 e células T-CAR) representam estratégias consolidadas para superar a agressividade e a resistência tumoral. Dessa forma, as hipóteses teóricas de que a abordagem multimodal baseada na assinatura genética melhora a sobrevida livre de eventos foram confirmadas pelas evidências científicas analisadas.

A relevância desta pesquisa para o profissional biomédico reside na necessidade de fundamentar a sua atuação na oncologia de precisão e no diagnóstico molecular de alta complexidade. Sendo o neuroblastoma uma neoplasia de rápida progressão, cabe ao biomédico a responsabilidade técnica pela condução e pela interpretação assertiva dos ensaios moleculares que detectam o status do *MYCN*. A precisão de seu laudo laboratorial é o fator crítico que determina a alocação do paciente pediátrico em protocolos terapêuticos intensivos. Além disso, este estudo reforça o papel do biomédico na pesquisa translacional, uma vez que a elucidação de novas vias de sinalização e o monitoramento por meio de biópsias moleculares dependem diretamente do desenvolvimento científico de bancada conduzido por este profissional.

Como sugestão para pesquisas futuras, indica-se a realização de estudos clínicos que avaliem a

Ano VII, v.1 2026 | submissão: 20/05/2026 | aceito: 23/05/2026 | publicação: 26/05/2026

eficácia a longo prazo e os perfis de toxicidade das co-terapias que combinam inibidores de vias celulares com células T-CAR em pacientes com recorrência da doença. Recomenda-se também investigar o impacto da incorporação de metodologias de triagem molecular precoce à rotina laboratorial pública, visando otimizar o intervalo entre o diagnóstico inicial e o início do tratamento direcionado.

REFERÊNCIAS

- PARK, J. R. et al. Anti-GD2 Immunotherapy for Neuroblastoma: Current State and Future Directions. **Journal of Clinical Oncology**, v. 36, n. 15, p. 1011-1020, 2018.
- COCHRAN, M. et al. Neuroblastoma: from molecular pathogenesis to therapy. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 21, p. 7832, 2020.
- SHARMA, S. et al. The role of the MYCN oncogene and its therapeutic implications in neuroblastoma. **Molecular Cancer**, v. 20, n. 1, p. 1–15, 2021.
- ZAFAR, A. et al. Molecular mechanisms of MYCN-driven oncogenesis in neuroblastoma. **Communications Biology**, v. 4, n. 1, p. 1–12, 2021.
- KAPPEL, S. et al. The Landscape of Targeted Therapies in Neuroblastoma. **Cancers**, v. 14, n. 3, p. 521, 2022.
- VAN NIMWEGEN, L. et al. Prognostic relevance of *MYCN* amplification in neuroblastoma: an analysis of the SIOPEN database. **European Journal of Cancer**, v. 165, p. 142–152, 2022.
- KAPPEL, S. et al. Targeting *MYCN* signaling in neuroblastoma. **Nature Reviews Cancer**, v. 23, p. 550–568, 2023.
- SHARMA, S. et al. Targeting the PI3K/Akt/mTOR pathway in neuroblastoma. **Frontiers in Cell and Developmental Biology**, v. 11, p. 1051676, 2023.
- CAFFERKEY, A. et al. CAR T-cell therapy for neuroblastoma: current status and future directions. **Frontiers in Oncology**, v. 13, n. 1, p. 1072170, 2024.
- MEDSCAPE. New insights into the biology and treatment of high-risk neuroblastoma. **Medscape Oncology Updates**, 2025.