



A INFLUÊNCIA DO GENE MYCN NO DESENVOLVIMENTO E METÁSTASE DO NEUROBLASTOMA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

THE INFLUENCE OF THE MYCN GENE ON THE DEVELOPMENT AND METASTASIS OF NEUROBLASTOMA: AN INTEGRATIVE REVIEW

Bernardo Tristão Soeiro Silva¹; Eduardo D'La Guardia Casagrande¹; Hugo Romais Lorencini¹; Lucas Cardoso Lessa¹; Clairton Marcolongo-Pereira²; Sarah Fernandes Teixeira³

¹Acadêmico de Medicina do Centro Universitário do Espírito Santo UNESC. ²Graduação em Administração pela Fundação de Assistência e Educação -FAESA, Medicina Veterinária pela Universidade Vila Velha, residência em Medicina Veterinária pela Universidade de Vila Velha (2007), mestrado em Sanidade Animal pela Universidade Federal de Pelotas, doutorado em Sanidade Animal pela Universidade Federal de Pelotas, estágio pós-doutoral pela Universidade Federal de Pelotas (2015) e pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (2017). Atualmente é professor do Centro Universitário do Espírito Santo UNESC. ³ Doutora (2020) e Mestra (2016) em Ciências (farmacologia) pelo Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo. Bacharel em Farmácia (2013) pela Universidade Federal do Espírito Santo (2013). Atualmente é professora adjunta do Centro Universitário do Espírito Santo UNESC.

RESUMO

O neuroblastoma (NB) é um dos cânceres infantis mais comuns e está intimamente relacionado à regulação genética, sendo o gene *MYCN* um dos principais fatores implicados na sua agressividade e progressão. O presente artigo teve como objetivo revisar as evidências disponíveis na literatura acerca da influência do gene *MYCN* no desenvolvimento do NB e a possível promoção de metástase. Foi realizada uma revisão integrativa utilizando os bancos de dados National Library Of Medicine National Institute of Health (PUBMED), Scielo e Nature, com posterior filtragem com base nos critérios de inclusão e exclusão. Como resultado, as publicações revelaram correlações entre a mutação do gene *MYCN* em pacientes com NB e a promoção da tumorigênese, a qual favorece, consequentemente, a metástase, quando determinantes da replicação gênica, como a expressão de miRNAs, são alterados. Há importantes resultados indicando que uma mutação de *MYCN* pode ser capaz de desenvolver pior prognóstico em casos de NB. Portanto, a utilização de biomarcadores e estratégias terapêuticas direcionadas ao *MYCN* é uma opção que merece destaque, porém ainda exige maiores estudos.

Palavras-chave: Tumorigenese. Micro-RNAs. Epigenética.

ABSTRACT

Neuroblastoma (NB) is one of the most common childhood cancers and is closely linked to gene regulation, with the *MYCN* gene being one of the main factors implicated in its aggressiveness and progression. This article aimed to review the available evidence in the literature regarding the influence of the *MYCN* gene on the development of NB and the possible promotion of metastasis. An integrative review was conducted using the National Library of Medicine, National Institute of Health



(PUBMED), Scielo, and Nature databases, with subsequent filtering based on inclusion and exclusion criteria. As a result, the publications revealed correlations between *MYCN* gene mutations in NB patients and the promotion of tumorigenesis, which consequently favors metastasis when determinants of gene replication, such as miRNA expression, are altered. There are important results indicating that a *MYCN* mutation may be capable of developing a worse prognosis for NB cases. Therefore, the use of biomarkers and therapeutic strategies targeting *MYCN* is an option that deserves consideration, but still requires further study.

Keywords: Tumorigenesis. Micro-RNAs. Epigenetics.

1 INTRODUÇÃO

O neuroblastoma (NB) é o tumor sólido extracranial mais prevalente em crianças no mundo, acometendo 5560 crianças e causando 1977 mortes infantis no mundo só em 2021 (Nong *et al.*, 2024). A alta mortalidade associada a esse tumor impacta diretamente na vida e saúde mental das crianças acometidas e de seus familiares, além de representar um alto custo financeiro (Smith *et al.*, 2010).

O NB é formado a partir de células da crista neural e possui uma biologia molecular complexa. Nesse sentido, a complexidade de tal patologia, quando associada a anormalidades, como nos telômeros, é capaz de promover um risco maior aos indivíduos acometidos, pois gera a progressão do NB e um prolongamento da divisão celular nas células neoplásicas (Akter; Kamijo, 2021).

A patogênese do NB pode envolver diversas alterações genéticas e/ou alterações de vias de sinalização que são estudadas como possíveis novos alvos terapêuticos, como, por exemplo, p53, PI3K/Akt/Mtor, Notch, Jak2/STAT3, GD2 e *MYCN*. Entre estas, *MYCN* é uma das alterações mais comuns entre os pacientes e mais associada a piores prognósticos e, por isso, merece destaque (Benchia *et al.*, 2025; Sainero-Alcolado *et al.*, 2024; Qiu; Matthay, 2022).

O gene *MYCN*, por sua vez, possui um papel crucial na regulação do ciclo celular e consequente proliferação de células neuronais durante o desenvolvimento fisiológico. Nesse viés, a sua exacerbção, por meio de alterações epigenéticas ou mutações que o amplifiquem, pode levar a uma desregulação dessas funções, proporcionando descontrole da proliferação de células tumorais (Li *et al.*, 2021).

Portanto, avaliar a influência do gene *MYCN* no desenvolvimento do NB é de suma importância para o conhecimento do impacto desse gene na carcinogênese e no favorecimento da metástase de NB nos respectivos pacientes. Assim, o presente

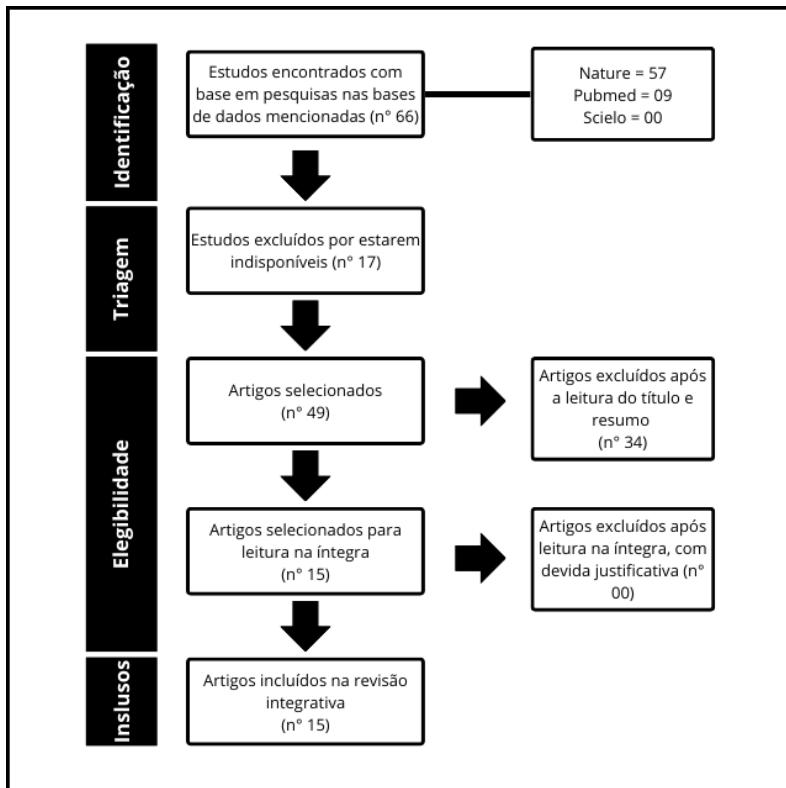
artigo teve como objetivo, por meio de uma análise detalhada de estudos recentes, revisar as evidências disponíveis acerca da influência da amplificação do gene *MYCN* e de seus mecanismos moleculares no desenvolvimento do NB e, a partir de tais alterações, verificar a possível promoção de metástase.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma pesquisa de abordagem exploratória qualitativa em fontes secundárias, para a identificação de publicações científicas sobre o tema ‘A INFLUÊNCIA DO GENE *MYCN* NO DESENVOLVIMENTO E METÁSTASE DO NB’ por meio de levantamento bibliográfico. Dessa forma, a pergunta norteadora foi: qual o papel do gene *MYCN* no desenvolvimento e metástase do NB?

O método utilizado para identificação e seleção dos estudos foi a busca de produções indexadas na base de dados PUBMED, SciELO e Nature, entre os anos de 2019 a 2024. Os seguintes descritores foram selecionados para a busca: ‘*MYCN*’, ‘neuroblastoma’ e ‘metastasis’. Os critérios de inclusão foram: artigos publicados no idioma inglês e com textos completos disponíveis para análise. Foram excluídos artigos que não atendessem aos critérios de inclusão supracitados ou que não estivessem relacionados à pergunta norteadora. A representação desses materiais está registrada na Figura 1, fluxograma da triagem dos estudos, adaptado à estrutura “Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses” (PRISMA) (Aromataris *et al.*, 2024)

Figura 1 – Fluxograma da triagem dos estudos



Fonte: Os autores (2025).

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram utilizados 15 artigos para formação do referencial teórico do trabalho, mediante acurada aplicação dos critérios de seleção outrora mencionados. Dentre os artigos em questão, foram selecionados 15 para compor a revisão integrativa, os quais estão apresentados no Quadro 1, resultados e conclusões dos artigos selecionados.

Quadro 1 – Resultados e conclusões dos artigos selecionados

Autor /Ano	Título do Artigo	Resultados	Conclusões
Bhavsar, S.P., 2020	Metastasis in neuroblastoma: the MYCN question.	Amplificação de <i>MYCN</i> está correlacionada com metastatização elevada.	<i>MYCN</i> é de suma importância no progressão de metástase em neuroblastoma.
Fetahu, I.S., Taschner-Mandl, S., 2021	Neuroblastoma and the epigenome.	Alterações epigenéticas, como metilação, podem influenciar no <i>MYCN</i> e na progressão do neuroblastoma.	O epigenoma tem potencial para ser alvo para terapias inovadoras no neuroblastoma.

Akter, J., Kamijo, T., 2021	How Do Telomere Abnormalities Regulate the Biology of Neuroblastoma?	Anormalidades em telômeros, como a ativação de TERT, associam-se ao <i>MYCN</i> e à progressão tumoral.	Telômeros são fundamentais para a manutenção do neuroblastoma agressivo.
Trigg, R.M., Shaw, J.A., Turner, S.D., 2019.	Opportunities and challenges of circulating biomarkers in neuroblastoma.	Biomarcadores circulantes, como DNA tumoral livre, proporcionam potencial diagnóstico e prognóstico.	Biomarcadores circulantes possuem desafios técnicos, mas podem revolucionar o diagnóstico.
Joshi, S., 2020	Targeting the Tumor Microenvironment in Neuroblastoma	O microambiente tumoral influencia a carcinogênese, amplificação de <i>MYCN</i> e a resistência do neuroblastoma.	Terapias que busquem o microambiente tumoral são promissoras ao tratamento.
Mudgapalli, N. et al, 2021	The Transcribed-Ultra Conserved Regions: Novel Non-Coding RNA Players in Neuroblastoma Progression.	Regiões ultraconservadas transcritas (T-UCRs) associam-se à progressão do neuroblastoma.	T-UCRs surgem como alvos terapêuticos em potencial no neuroblastoma.
Shi, X. et al., 2022	BET Protein Inhibition in Neuroblastoma	JQ1 e I-BET726, são exemplos de inibidores que mostraram eficácia significativa.	BET é um promissor alvo terapêutico em neuroblastoma.
Li, S. et al., 2021	Zebrafish as a Model for Neuroblastoma	Superexpressão de <i>MYCN</i> aumenta agressividade da neoplasia.	O modelo zebrafish é útil para o teste de novas intervenções contra neuroblastoma.
Perri, P. et al., 2021	MicroRNA Networks in Neuroblastoma	Desregulação de miRNAs, como let-7, miR-34 e miR-204, proporciona oncogênese.	MiRNAs podem ser alvos para terapias contra neuroblastoma.
Janssen, F.W. et al., 2024	A comprehensive overview of liquid biopsy applications in pediatric solid tumors.	A biópsia líquida é eficaz na detecção de neuroblastomas, incluindo aqueles com amplificação de <i>MYCN</i> , permitindo monitoramento em tempo real.	A utilização da biópsia líquida pode melhorar o diagnóstico e acompanhamento de neuroblastomas, especialmente os com mutações em <i>MYCN</i> .
Yang, L. et al., 2022	Extrachromosomal circular DNA: biogenesis, structure, functions and diseases.	O DNA circular extracromossômico é encontrado em células de neuroblastoma, onde pode interagir com a expressão do <i>MYCN</i> .	O papel do DNA circular extracromossômico em NBs sugere novas abordagens para terapias direcionadas ao <i>MYCN</i> .
Wang, Y. et al., 2024	Ubiquitin specific peptidase 3: an emerging deubiquitinase that regulates physiology and diseases.	A USP3 regula a estabilidade do <i>MYCN</i> em células tumorais, influenciando a progressão do NB.	A inibição da USP3 pode ser uma estratégia para reduzir a atividade do <i>MYCN</i> em neuroblastomas.

Zhuang, HH. et al., 2023	Superenhancers as master gene regulators and novel therapeutic targets in brain tumors.	Superenhancers geram a expressão de oncogenes, como o <i>MYCN</i> , em NB, impactando a progressão e metástase.	O direcionamento terapêutico a superenhancers pode ser uma estratégia eficaz para modular a atividade do <i>MYCN</i> em neuroblastomas.
Seo, Y. et al., 2024	RNA-binding proteins and exoribonucleases modulating miRNA in cancer: the enemy within.	Proteínas que se ligam ao RNA regulam miRNAs que afetam a expressão do <i>MYCN</i> em neuroblastomas.	A modulação de RNA-binding proteins pode representar uma nova estratégia para controlar a expressão do <i>MYCN</i> em neuroblastomas.
Naso, F.D. et al., 2021	Nuclear localisation of Aurora-A: its regulation and significance for Aurora-A functions in cancer.	A localização nuclear de Aurora-A está associada à regulação da divisão celular em neuroblastomas com <i>MYCN</i> amplificado.	A inibição de Aurora-A pode ser benéfica para neuroblastomas com amplificação de <i>MYCN</i> , potencializando a eficácia terapêutica.

Fonte: Os autores (2025).

A amplificação do oncogene *MYCN* está fortemente associada à evolução metastática de alto risco e um prognóstico desfavorável no NB (Bhavsar, 2023). Nesse contexto, a desregulação de *MYCN* assume papel crucial numa série de alterações favoráveis à migração celular, invasão e angiogênese, facilitando a disseminação metastática (Bhavsar, 2023). Além disso, proteínas reguladoras como GAS7, LIN28B e FAK foram identificadas como mediadoras relevantes dos efeitos metastáticos, contribuindo para o agravamento do quadro clínico (Bhavsar, 2023).

Além disso, anomalias nos telômeros desempenham um papel crucial na biologia do NB, particularmente em subgrupos de alto risco, que apresentam frequentemente ativações do mecanismo de manutenção do telômero (MMT), como a ativação da telomerase e o alongamento alternativo dos telômeros (ALT) (Akter; Kamijo, 2021). Essas alterações estão atreladas a prognósticos adversos, pois tumores com MMT geralmente mostram pior resposta ao tratamento e maior mortalidade ao conservar a replicação celular ativa e amplificação de vias, como *MYCN* (Akter; Kamijo, 2021).

Ademais, os DNAs circulares extracromossômicos (DNAcecs) também modulam a evolução do NB e se relacionam ao *MYCN* ao aumentar a atividade proliferativa de células, quando encontrado DNAcec contendo *MYCN* (Yang et al., 2022). Podem estar presentes durante a replicação de tais células, podendo ser observados na metáfase e, nesse sentido, podem estar associados a uma progressão do NB ao direcionar a transcrição de *MYCN*, aumentando a sua produção, mas também de

outros fatores de crescimento relacionados ao aumento da carcinogênese, como o TERT (Yang *et al.*, 2022).

A regulação da expressão gênica é mediada pelos fatores de transcrição, como MYCN, PHOX2B e microRNAs supressores, como let-7, que atuam em redes complexas, levando à expressão aberrante de oncogenes (Perri *et al.*, 2021). Os microRNAs (miRNAs) desempenham um papel importante na regulação desses fatores de transcrição que afetam genes como ALK e LIN28B, promovendo a tumorigênese quando a expressão desses miRNAs é alterada (Perri *et al.*, 2021). No NB, a superexpressão de MYCN está fortemente associada à progressão tumoral, enquanto a ativação de ALK e LIN28B impulsiona a proliferação celular e a invasão. Além do let-7, miRNAs supressores como miR-34 e miR-204 normalmente suprimem essas vias oncogênicas, mas sua subexpressão leva à atividade aumentada de oncogenes e à progressão do tumor (Perri *et al.*, 2021).

Nesse aspecto, miRNAs de supressão também podem ser degradados para que se conserve a progressão do NB, como ocorre a partir da ação do XRN2 (Seo *et al.*, 2024). Ao ter sua expressão induzida pela ligação de MYCN em na região promotora do XRN2 em células do NB, causa a redução de let-7c e let7g, membros da família de miRNAs let-7, os quais atuam em NB majoritariamente como supressores (Seo *et al.*, 2024). Mesmo que a regulação dessas estruturas esteja relacionada ao gene LIN28B no NB, tal ação torna o XRN2 um possível e notável modulador de miRNAs supressores de tumor (Seo *et al.*, 2024).

Variações nesses miRNAs podem ter impacto significativo com relação ao desenvolvimento tumoral. As Regiões Ultra Conservadas Transcritas emergem como novos RNAs não codificantes relevantes na progressão do NB, influenciando vias celulares como resposta ao dano do DNA e resistência à quimioterapia (Mudgapalli *et al.*, 2021). Altamente conservadas entre diferentes espécies, essas regiões podem estar associadas a prognósticos adversos e a acentuação do desenvolvimento tumorigênico, especialmente em casos com amplificação do gene MYCN (Mudgapalli *et al.*, 2021).

Para além do que foi dito, a regulação da ubiquitinação do DNA por meio de deubiquitinases também está correlacionada à manutenção do NB em progressão (Wang *et al.*, 2024). Nessa classe de proteínas, a peptidase específica de ubiquitina 3 (USP3) é essencial para a conservação da homeostase celular, pois atua

especificamente mantendo a integridade genômica (Wang *et al.*, 2024). Desse modo, as vias de sinalização do NB podem ser capazes de utilizar tal funcionalidade para inibir a degradação de *MYCN* com a ação de ALYREF, que transcreve USP3 apenas na quantidade necessária para promover a proliferação de tais células, aumentando o crescimento tumoral (Wang *et al.*, 2024).

Entre os tipos de regulação de genes, os *superenhancers* (SE) podem ser relacionados como fatores capazes de promover a iniciação, progressão e manutenção do NB gerado por *MYCN* (Zhuang *et al.*, 2023). Dentre as variadas ações do SE com a sua superexpressão de loci gênico, cita-se o *upregulation* de transportadores ABCB1 e ABCG2, que aumentam a expressão de CDK7, a qual pode estimular a transcrição ao fosforilar o domínio C-terminal da RNA polimerase II na serina 5 e 7 (Zhuang *et al.*, 2023). Além disso, está diretamente relacionada ao prolongamento dessa transcrição ao aumentar a fosforilação da RNA polimerase II em serina 2 (Zhuang *et al.*, 2023).

Dentre outras proteínas, as cinases, como a Aurora-A, também possuem papéis de suma importância para o crescimento do NB (Naso *et al.*, 2021). Sob tal perspectiva, nota-se que a cinase citada também pode ser ligar em regiões gênicas cuja ação reduz a ligação de FBXW7 ao *MYCN*, gerando maior estabilidade e proteção ao N-MYC (Naso *et al.*, 2021). Além disso, tal proteção não está relacionada à atividade da Aurora-A como cinase, pois já há registros dessa ação por 8 de alelos mutantes, os possuem deficiências nessa atividade (Naso *et al.*, 2021).

É importante salientar que o microambiente tumoral (MT), no NB, desempenha um papel fundamental na progressão da doença, envolvendo não apenas células tumorais, mas também células imunes e estromais (Joshi, 2020). As interações entre o MT e o NB potencializam a influência nas vias celulares por parte dos miRNAs, como já foi abordado, e aumentam o desenvolvimento de metástase pelo *MYCN* (Joshi, 2020). A complexidade do MT, que inclui fatores como matriz extracelular e hipóxia, representa desafios significativos para o tratamento (Joshi, 2020).

As modificações epigenéticas, como a metilação do DNA e as modificações das histonas, desempenham um papel crucial na regulação da expressão gênica, permitindo a progressão do câncer (Fetahu; Taschner-Mandl, 2021). A metilação anormal de membros do cluster de protocaderinas beta é relacionada com uma superexpressão de *MYCN* e outros fatores, estando associada a um pior prognóstico.

(Fetahu; Taschner-Mandl, 2021). Tais mecanismos podem ser alvos promissores para o desenvolvimento de estratégias diagnósticas e terapêuticas na NB (Fetahu; Taschner-Mandl, 2021).

A família de proteínas Bromodomain and ExtraTerminal (BET) desempenha um papel importante na regulação de proto-oncogenes por meio do reconhecimento da acetilação de histonas e proteínas não-histônicas, incluindo fatores de transcrição (Shi et al., 2022). O papel epigenético das proteínas BET como leitores da acetilação histônica está associado à uma superexpressão de *MYCN* e outros oncogenes, o que favorece a tumorigênese por vias, como a ligação de histonas acetiladas em sítios que aumentam a transcrição da *MYCN* (Shi et al., 2022).

Sob essa perspectiva, o bloqueio de tais vias esteve emergindo como uma estratégia terapêutica promissora, principalmente em NBs de alto risco amplificados por *MYCN*, onde inibidores como I-BET726 e JQ1 mostraram eficácia significativa (Shi et al., 2022). Além disso, as estratégias combinadas, envolvendo inibidores de BET, têm mostrado potencial para superar a resistência a terapias em NBs, reforçando que essas proteínas desempenham um papel essencial como alvos terapêuticos (Shi et al., 2022).

Os biomarcadores circulantes, como células tumorais no sangue e DNA tumoral, apresentam grande potencial diagnóstico e de monitoramento do NB, sendo que o *MYCN* é considerado como um marcador intrinsecamente relacionado a pior prognóstico e rápida evolução (Trigg; Shaw; Turner, 2019.). A biópsia líquida oferece uma alternativa menos invasiva em comparação com amostras de tecido, apresentando capacidade de se tornar uma aplicação clínica eficaz com repetições de amostragem em diferentes pontos da progressão do NB (Trigg; Shaw; Turner, 2019.). A utilização de tal método permite um monitoramento em tempo real ao se acompanhar do desenvolvimento do NB, sua estratificação de risco e prognóstico de modo mais eficiente (Janssen et al., 2024). De outra forma, tal biópsia também auxilia o monitoramento por detectar a resposta da terapia e evolução clonal, fator que proporciona verificar a eficácia do planejamento tomado (Janssen et al., 2024).

O uso do *Danio rerio* (zebrafish) como modelo para NB tem avançado significativamente nos últimos anos, oferecendo uma promissora plataforma para o estudo dos mecanismos celulares e alterações genéticas associados à patogênese desse câncer (Li et al., 2021). Entre as vantagens, o zebrafish permite a observação

em tempo real do desenvolvimento tumoral, manipulação robusta da expressão gênica e triagem farmacológica eficiente, tornando-o um modelo de baixo custo e alta eficiência (Li *et al.*, 2021). O zebrafish tem se mostrado particularmente eficaz para estudar a cooperação entre *MYCN* e outras vias de sinalização genéticas, bem como para avaliar a eficácia de novos tratamentos, como inibidores de BET e MEK, além de combiná-los com outras terapias (Li *et al.*, 2021). Assim, o modelo zebrafish não apenas aprofunda o entendimento sobre a biologia molecular do NB, mas também apresenta significativo potencial translacional para novas descobertas terapêuticas (Li *et al.*, 2021).

4 CONCLUSÃO

Os dados apresentados confirmam o papel central do gene *MYCN* no desenvolvimento e na metástase do NB, bem como na progressão tumoral e no agravamento do prognóstico clínico, especialmente em pacientes de alto risco. Além disso, o papel de microRNAs, como o let-7, e proteínas reguladoras, tal qual a proteína LIN28B, refletem a complexidade das vias celulares envolvidas no NB e *MYCN*, cuja desregulação, como por USP3, contribui para a resistência ao tratamento.

A literatura aponta que as alterações epigenéticas, SEs e anomalias teloméricas, somadas à influência de proteínas, como a XRN2, e *MYCN*, são fatores fundamentais para a pior resposta terapêutica e maior mortalidade em pacientes com NB. O microambiente tumoral, as vias epigenéticas, DNAce, Aurora-A e as proteínas BET emergem como alvos terapêuticos promissores, como os inibidores de BET, capazes de proporcionar avanços consideráveis no manejo de NBs de alto risco.

Dentre as terapias consideradas, a utilização de biomarcadores e estratégias terapêuticas direcionadas ao *MYCN* também tem sido observada como uma via promissora para otimizar o diagnóstico e o tratamento dessa doença agressiva. Outrossim, modelos experimentais, como o zebrafish, oferecem novas perspectivas para explorar a cooperação entre *MYCN* e outras vias, sendo que a viabilização do desenvolvimento de terapias mais eficazes e que permitam monitoramento em tempo real, como a biópsia líquida, é crucial para a evolução do tratamento a NB.

REFERÊNCIAS

- AKTER, J.; KAMIJO, T. How do telomere abnormalities regulate the biology of neuroblastoma? **Biomolecules**, v. 11, n. 8, p. 1112, 2021. DOI: 10.3390/biom11081112.
- AROMATARIS, E. et al. JBI Manual for Evidence Synthesis. [s.l.]: **JBI**, 2024. DOI: 10.46658/JBIMES-24-01.
- BENCHIA, D. et al. Targeting Pathways in Neuroblastoma: Advances in Treatment Strategies and Clinical Outcomes. **Int J Mol Sci.**, v. 26, n. 10, p. 4722, 2025. DOI: 10.3390/ijms26104722.
- BHAVSAR, S. P. Metastasis in neuroblastoma: the MYCN question. **Frontiers in Oncology**, v. 13, 2023. DOI: 10.3389/fonc.2023.1196861.
- FETAHU, I. S.; TASCHNER-MANDL, S. Neuroblastoma and the epigenome. **Cancer Metastasis Reviews**, v. 40, n. 1, p. 173–189, 2021. DOI: 10.1007/s10555-020-09946-y.
- JANSSEN, F. W. et al. A comprehensive overview of liquid biopsy applications in pediatric solid tumors. **NPJ Precision Oncology**, v. 8, n. 1, p. 1–25, 2024. DOI: 10.1038/s41698-024-00657-z.
- JOSHI, S. Targeting the tumor microenvironment in neuroblastoma: Recent advances and future directions. **Cancers**, v. 12, n. 8, p. 2057, 2020. DOI: 10.3390/cancers12082057.
- LI, S. et al. Zebrafish as a neuroblastoma model: Progress made, promise for the future. **Cells**, v. 10, n. 3, p. 580, 2021. DOI: 10.3390/cells10030580.
- MUDGAPALLI, N. et al. The Transcribed-Ultra Conserved Regions: Novel non-coding RNA players in neuroblastoma progression. **Non-Coding RNA**, v. 5, n. 2, p. 39, 2019. DOI: 10.3390/ncrna5020039.
- NASO, F. D. et al. Nuclear localisation of Aurora-A: its regulation and significance for Aurora-A functions in cancer. **Oncogene**, v. 40, n. 23, p. 3917–3928, 2021. DOI: 10.1038/s41388-021-01766-w.
- NONG, J. et al. Global, regional, and national epidemiology of childhood neuroblastoma (1990-2021): a statistical analysis of incidence, mortality, and DALYs. **EClinicalMedicine**, n. 79, p. 102964, 2024. DOI: 10.1016/j.eclinm.2024.102964.
- PERRI, P. et al. A focus on regulatory networks linking MicroRNAs, transcription factors and target genes in neuroblastoma. **Cancers**, v. 13, n. 21, p. 5528, 2021. DOI: 10.3390/cancers13215528.
- QIU, B.; MATTHAY, K.K. Advancing therapy for neuroblastoma. **Nat Rev Clin Oncol.**, v. 19, n. 8, p. 515-533, 2022. DOI: 10.1038/s41571-022-00643-z.

SAINERO-ALCOLADO, L. *et al.* Defining neuroblastoma: From origin to precision medicine. **Neuro Oncol.**, v. 26, n. 12, p. 2174-2192, 2024. DOI: 10.1093/neuonc/noae152.

SEO, Y.; RHIM, J.; KIM, J. H. RNA-binding proteins and exoribonucleases modulating miRNA in cancer: the enemy within. **Experimental & Molecular Medicine**, v. 56, n. 5, p. 1080–1106, 2024. DOI: 10.1038/s12276-024-01224-z.

SHI, X. *et al.* Targeting bromodomain and extra-terminal proteins to inhibit neuroblastoma tumorigenesis through regulating MYCN. **Frontiers in Cell and Developmental Biology**, v. 10, p. 1021820, 2022. DOI: 10.3389/fcell.2022.1021820.

SMITH, M. A. *et al.* Outcomes for children and adolescents with cancer: challenges for the twenty-first century. **J Clin Oncol.**, v. 28, n. 15, p. 2625-34, 2010. DOI: 10.1200/JCO.2009.27.0421.

TRIGG, R. M.; SHAW, J. A.; TURNER, S. D. Opportunities and challenges of circulating biomarkers in neuroblastoma. **Open Biology**, v. 9, n. 5, 2019. DOI: 10.1098/rsob.190056.

WANG, Y. *et al.* Ubiquitin specific peptidase 3: an emerging deubiquitinase that regulates physiology and diseases. **Cell Death Discovery**, v. 10, n. 1, p. 1–8, 2024. DOI: 10.1038/s41420-024-02010-6.

YANG, L. *et al.* Extrachromosomal circular DNA: biogenesis, structure, functions and diseases. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, v. 7, n. 1, p. 1–21, 2022. DOI: 10.1038/s41392-022-01176-8.

ZHUANG, H. H. *et al.* Superenhancers as master gene regulators and novel therapeutic targets in brain tumors. **Experimental & Molecular Medicine**, v. 55, n. 2, p. 290–303, 2023. DOI: 10.1038/s12276-023-00934-0.