

NGFRAP1, CD34, GPR56, CDK6, CPXM1, AKR1C3, SMIM24, ARH-GAP22 e ZBTB46, derivados para refletir a sobrevida global (SG), foi validado extensamente em grandes coortes. O escore LSC6-IR, derivado do anterior para prever a resistência à quimioterapia de indução padrão da LMA, também se mostrou relevante. **Discussão:** Como única variável contínua, o escore LSC17 previu melhor a resistência à quimioterapia de indução do que o risco citogenético (AUROC=0,78, versus 0,70). Em uma análise multivariada (considerando idade, contagem de leucócitos, risco citogenético e LMA de novo versus secundária), a inclusão do escore LSC17 melhorou significativamente a capacidade preditiva (AUROC=0,82 versus 0,73). O escore LSC6-IR teve uma predição ainda melhor (AUROC=0,81) (Ng et al. 2016). Em outro estudo, o escore LSC17 foi capaz de separar a população total de pacientes quanto à SG e manteve-se preditivo nos subgrupos sem fusões identificadas, ou com fusões envolvendo KMT2A, embora não tenha mantido sua capacidade preditiva dentro dos outros grupos de risco estabelecidos com base em marcadores citogenéticos e moleculares. No entanto, diferentes grupos de risco citogenéticos e moleculares foram associadas a diferentes faixas de escores, evidenciando a relação direta entre eventos oncogênicos de pior prognóstico e escores mais altos, e em linha com o enriquecimento de Células-Tronco Leucêmicas (Huang et al. 2022). **Conclusões:** Os escores identificados melhoram a estratificação de risco de grupos com perfis citogenéticos e moleculares de baixo risco e de LMA Não especificada de outra forma (LMA NOS), nos quais não são identificadas aberrações moleculares ou citogenéticas definidoras. Importaneamente, quando desconsideradas as informações citogenéticas e moleculares, os escores são capazes de estratificar a população de pacientes em diferentes grupos de risco. Portanto, no contexto de centros sem acesso às abordagens usuais de estratificação, o estabelecimento de qPCR para avaliação da expressão dos genes que compõem estes escores poderia fornecer uma importante ferramenta na tomada de decisões relativas ao manejo clínico dos pacientes.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.544>

A AUTOFAGIA É UM ALVO POTENCIAL PARA A LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA COM MUTAÇÃO FLT3-ITD TRATADAS COM INIBIDORES DE FLT3

MA Melo^a, BGS Macedo^a, DA Pereir-Martins^b, JA Machad-Neto^c, F Traina^{a,d}

^a Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

^b University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen, Holanda

^c Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

^d Centro de Terapia Celular (CTC), Fundação Hemocentro de Ribeirão Preto (FUNDHERP), Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

Recentemente, nós e outros pesquisadores relatamos a autofagia como um mecanismo que leva à resistência aos inibidores de FLT3 (FLT3i), o que é um problema crescente na prática clínica. O presente estudo, portanto, tem como objetivo comprovar que FLT3i induzem autofagia e que a terapia combinada com inibidores da autofagia potencializam o efeito anti-leucêmico dos FLT3i. Para isso, linhagens celulares com mutação FLT3-ITD MOLM13 (homozigose) e MV4-11 (heterozigose) foram tratadas in vitro por 48 horas com FLT3i de primeira ou segunda geração (midostaurin 6.25, 12.5 e 25 nM e quizartinib 0.625, 1.25 e 2.5 nM, respectivamente); a autofagia foi visualizada por meio de microscopia de fluorescência e citometria de fluxo (ambas pela detecção da sonda celular de livre-permeabilização laranja de acridina) e os mecanismos moleculares da indução da autofagia foram avaliados por meio da análise de expressão proteica por Western Blotting. Para avaliar os efeitos anti-leucêmicos decorrente dos tratamentos, as linhagens celulares e as células primárias foram tratadas por 48 horas com midostaurin (12.5 nM) e quizartinib (1.25 nM) combinados ou não com a inibição farmacológica (cloroquina [5-10 µM]) ou genética (shATG5) da autofagia e submetidos a ensaios de viabilidade celular por MTT (metiltiazoltetrazólio), proliferação (anti-Ki-67 humano) e morte celular (Anexina V). Para comparação entre variáveis contínuas em grupos categóricos foi utilizado o teste ANOVA e o pós-teste de Bonferroni. Em linhagens MOLM13 e MV4-11, o tratamento in vitro com FLT3i aumentou a porcentagem de autofagolisossomos ($p < 0,05$). A análise de expressão proteica permitiu observar que o tratamento com midostaurin e quizartinib induziu autofagia a partir da degradação da proteína p62 e da conversão da proteína LC3B-I em LC3B-II com posterior degradação de LC3B-II, e a indução da autofagia foi mediada por meio da inibição da via de sinalização PI3K-AKT-mTOR. A combinação de FLT3i com a inibição genética ou farmacológica da autofagia potencializou o efeito anti-neoplásico dos inibidores de FLT3 demonstrado através da redução da viabilidade celular ($p < 0,05$) e do aumento da apoptose celular ($p < 0,05$) comparado com a monoterapia com FLT3i. Contudo, a inibição da autofagia não demonstrou alterar a capacidade de proliferação celular ($p > 0,05$). O tratamento combinado de midostaurin ou quizartinib com a cloroquina reduziu a viabilidade e aumentou a apoptose em células de paciente com LMA com mutação FLT3-ITD, mas não em paciente com LMA com FLT3-WT. Os FLT3i de primeira ou segunda geração induzem autofagia em células de LMA com mutação FLT3-ITD. A inibição da autofagia pode, portanto, aumentar o efeito anti-leucêmico de FLT3i, servindo como um potencial alvo terapêutico e auxiliando no melhor entendimento de mecanismos de resistência farmacológica.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.545>