

risco intermediário e 9 (64,3%) como alto risco. Em comparação com o Painel Molecular para LMA, o NGS detectou mutações em 5 (35,7%) casos não visualizados por esse, portanto alterando a estratificação de risco. Em três (21,4%) pacientes, não foram encontradas alterações pelos métodos estudados. Dos 14 pacientes, foram observadas as seguintes anormalidades genéticas: expressão gênica de FLT3-ITD ($n = 4$), sendo associados a NPM1 ($n = 3$), DNMT3A ($n = 3$), IDH1 ($n = 1$), IDH2 ($n = 4$), ETV6 ($n = 1$), PTPN11 ($n = 2$), CEBPA ($n = 2$), JAK2 ($n = 1$), GATA2 ($n = 1$), WT1 exon 7 ($n = 1$), WT1 exon 6 ($n = 1$), SRSF2 ($n = 1$), TP53 ($n = 1$), BRAF ($n = 1$), NRAS ($n = 1$). **Discussão:** A LMA é uma neoplasia maligna de células hematopoéticas progenitoras, com diversas peculiaridades clínicas, morfológicas e moleculares, e por isso amplamente estudada no intuito de melhorar desfechos. Um dos pilares principais neste contexto, e que foi modificado ao longo das últimas décadas, foi sua forma classificatória através do avanço citogenético e molecular, trazendo maior segurança e direcionamento no prognóstico e tratamento do paciente, como descrito nas diretrizes da European Leukemia Network (ELN), de 2022. A classificação de risco prognóstico ajuda a personalizar o tratamento, visando melhorar os resultados e ajudar a definir a melhor abordagem terapêutica para cada paciente. **Conclusão:** O NGS é uma tecnologia de ponta que revolucionou a definição prognóstica de pacientes com diagnóstico de LMA. Cada vez mais é notado o impacto das novas descobertas no diagnóstico molecular e na definição de prognóstico e de linha terapêutica.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.694>

A CLOROQUINA REVERTE RESISTÊNCIA E POTENCIALIZA O EFEITO ANTILEUCÊMICO DOS INIBIDORES DE FLT3 EM LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

MA Melo ^a, DA Pereira-Martins ^b, BGS Macedo ^a, PS Scheucher ^a, JA Machado-Neto ^c, F Traina ^a

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

^b University Medical Center Groningen, Groningen, Holanda

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

Objetivos: A autofagia foi recentemente postulada como um potencial mecanismo que contribui para o desenvolvimento de resistência aos inibidores de FLT3 (FLT3i) em leucemia mieloide aguda (LMA). A cloroquina é um medicamento seguro e de baixo custo e um dos seus efeitos é a inibição da autofagia. Aqui, investigamos o potencial efeito anti-neoplásico da cloroquina (CQ) associada aos FLT3i em modelos de LMA FLT3-ITD. **Métodos/Resultados:** Em modelos de LMA FLT3-ITD (células MOLM13 e MV411), o tratamento com FLT3i (PKC412 e AC220) aumentou significativamente o fluxo autofágico induzindo a formação de organelas vesiculares ácidas, conforme quantificado por citometria de fluxo e confirmado por microscopia de fluorescência, por meio do

marcador de autofagia laranja de acridina. Observamos uma redução nos reguladores negativos da autofagia, evidenciada pela inibição da fosforilação em AKT (pSer473), mTOR (pSer2448) e seu alvo a jusante p70S6K (pThr421/Ser424), bem como uma redução em p-ULK1 (pSer757). O tratamento com FLT3i resultou na conversão de LC3B-I em LC3B-II, seguido pela degradação de LC3B-II e p62, indicando indução de autofagia. A combinação de FLT3i com CQ (10 μ M) reduziu significativamente a viabilidade e sobrevivência celular. Para investigar se a CQ induziu a morte celular por meio de potenciais efeitos off target e não devido ao bloqueio da autofagia, realizamos um silenciamento induzido por shRNA (KD) do mediador de autofagia ATG5 em células FLT3-ITD. O tratamento com FLT3i em células MOLM13 ATG5-KD reduziu significativamente o IC₅₀ para o PKC412 (ATG5-KD:17nM vs controle:31nM) e aumentou a indução de apoptose. Para investigar se a inibição da autofagia seria uma opção para células resistentes a FLT3i, geramos células MV411 resistentes a AC220 (MV411 QR). Células MV411 QR exibiram um nível basal mais alto de autofagia em comparação com células MV411 convencionais, indicado pelo aumento da formação de organelas vesiculares ácidas e níveis reduzidos de proteína de LC3B e p62. O tratamento com CQ reduziu efetivamente o IC₅₀ para o AC220 (monoterapia:7,68nM vs combinação:5,3nM) e aumentou a morte celular, sugerindo seu uso para mediar a resistência ao FLT3i na LMA. Molecularmente, a análise proteica revelou aumento no efeito do AC220 quando associado com CQ em células MV411 QR, evidenciado pelo aumento de Caspase3 e pela redução de pSTAT5 e pP70S6K. Amostras de células primárias de LMA tratadas ex vivo mostraram que a combinação de FLT3i com CQ reduziu a proliferação e sobrevivência em células FLT3-ITD. Por fim, realizamos um estudo in vivo em modelo murino de xenoinxerto (células MOLM13, $n = 5$ por grupo). Os animais foram tratados com veículo, PKC412 (6 mg/Kg/dia), CQ (20 mg/Kg/dia) e combinação até o óbito. O tratamento combinado aumentou a sobrevida global e preservou a hematopoese saudável. **Discussão/Conclusão:** O tratamento com FLT3i desencadeia fluxo de autofagia, restringindo a atividade inibitória da droga. A eficácia anti-leucêmica do FLT3i pode ser potencializada pela inibição da autofagia com CQ, superando a resistência farmacológica. Apesar da CQ apresentar tolerância clínica favorável, é essencial considerar a heterogeneidade do paciente. Avaliar o perfil autofágico na LMA pode contribuir significativamente para estratégias de tratamento personalizadas.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.695>

LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA: AVALIAÇÃO CLÍNICA E MOLECULAR DE UMA COORTE HISTÓRICA DO INCA (2000-2023)

JB Costa ^a, JA Teles ^a, DT Vianna ^{a,b}, IR Zalcberg ^a, LM Gutiyama ^a, JSR Aragão ^a, BCR Monte-Mór ^a

^a Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^b Serviço de Hematologia Pediátrica, Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira