

sem corticoide. Evoluindo novamente com piora da FE. Após nova discussão multidisciplinar, foi reiniciado o uso de dexametasona 8 mg/dia durante os dias de administração do ATRA, com melhora clínica e recuperação da função ventricular. Desde então, o paciente permanece em tratamento de manutenção, sem novas complicações cardíacas e em remissão da LPA confirmado por FISH. **Conclusão:** A síndrome de diferenciação secundária ao tratamento com ácido trans-retinóico pode manifestar-se com complicações cardíacas atípicas. O uso de corticosteroides como tratamento da SD mostrou-se eficaz com recuperação de função cardíaca, permitindo assim a continuidade do tratamento. A redução de dose do ATRA tanto nas fases consolidação como de manutenção, mostrou-se alternativa eficaz sem prejudicar a resposta ao tratamento. Salienta-se a necessidade de mais estudos acerca de tratamentos adjuvantes de cardiomiotoxicidade e dose mínima segura da droga alvo.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2025.104514>

ID - 1168

CEFALOCROMINA EXIBE ATIVIDADE ANTILEUCÊMICA E POTENCIALIZA AGENTES QUIMIOTERÁPICOS EM MODELOS CELULARES DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

CSM Serra, HP Vicari, GC Lima, K Lima, MC Nascimento, EM Rego, MJP Ferreira, LV Costa-Lotufo, JA Machado-Neto

Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

Introdução: A leucemia linfoblástica aguda (LLA) é uma neoplasia hematológica maligna com altas taxas de refratariedade e recidiva em adultos. Nesse cenário, há demanda contínua por novas abordagens terapêuticas, sendo os produtos naturais fonte relevante de compostos bioativos já utilizados clinicamente, como os alcaloides da vinca, a doxorubicina e a citarabina. Estudos com células de câncer de pulmão (A549) demonstraram que a cefalocromina (CPCR), derivada da fermentação do fungo *Cosmospira vilior*, apresenta atividade antiproliferativa e citotóxica por indução de parada do ciclo celular. Dados preliminares do nosso grupo mostraram redução da viabilidade celular em linhagens de LLA tratadas com CPCR. **Objetivos:** Investigar os mecanismos envolvidos no efeito da CPCR em modelos celulares de LLA, por meio de ensaios clonogênicos, de viabilidade, morte celular, ciclo celular e expressão gênica/proteica nas linhagens Jurkat (LLA-T), NALM6 (LLA-B) e REH (LLA não T/B), além de análises de sinergismo com citarabina (CITA), daunorrubicina (DAUNO) e vincristina (VINC). **Material e métodos:** Os experimentos foram realizados com controle (veículo) e cefalocromina (CPCR) de 1,25 a 20 μ M. O ensaio clonogênico ocorreu em metilcelulose, com coloração por MTT após 8 dias e quantificação pelo ImageJ. Apoptose (48 h) e ciclo celular (24 h) foram avaliados por citometria de fluxo, usando APC-anexina V/PI e iodeto de propídeo, respectivamente. A expressão das proteínas PARP1, γ H2AX, survivina (24 e 48 h), LC3B e SQSTM1/p62 (24 h) foi analisada por Western blot. A

expressão gênica de BIRC5, CDKN1A, CDKN1B, PMAIP1, BBC3 e GADD45A (24 h) foi quantificada por RT-qPCR. Viabilidade celular (72 h) foi medida por MTT em tratamentos isolados ou combinados com CITA, DAUNO ou VINC. As interações foram avaliadas pelo SynergyFinder (modelo ZIP): >10 sinergia forte; 5–10 moderada; –5 a 5 aditiva; $\leq$ –5 antagonista. Análise estatística via ANOVA com pós-teste de Bonferroni ($p < 0,05$). **Resultados:** A CPCR reduziu significativamente a formação de colônias ($p < 0,01$) nas linhagens Jurkat (>2,5 μ M), NALM6 (>5 μ M) e REH (>10 μ M). Foi observado aumento nos marcadores de apoptose, incluindo PARP1 clivada e γ H2AX, além de redução da expressão de survivina (48 h). A ativação da autofagia foi evidenciada pelo aumento de LC3B e pela diminuição de SQSTM1/p62. Houve aumento significativo de células apoptóticas ($p < 0,01$) em Jurkat e NALM6 (>1,25 μ M) e em REH (>2,5 μ M), bem como acúmulo na fase G0/G1 do ciclo celular ($p < 0,01$) em REH (>2,5 μ M), NALM6 (>1,25 μ M) e Jurkat (>20 μ M). A CPCR também induziu a expressão de genes relacionados à apoptose (PMAIP1 e BBC3) e à inibição da progressão do ciclo celular (CDKN1A, CDKN1B e GADD45A), sem alterações em BIRC5 ou na proporção de células em fase G2. Por fim, foram observados fortes efeitos sinérgicos entre CPCR e agentes quimioterápicos, especialmente com DAUNO (ZIP: 10,1) e VINC (ZIP: 12,4) em Jurkat, e com VINC em NALM6 (ZIP: 20,2) e REH (ZIP: 10,6). **Discussão e conclusão:** Nossos resultados indicam que os danos ao DNA, a indução de apoptose e a ativação de autofagia contribuem para a redução da viabilidade celular promovida pela CPCR, que também potencializa os efeitos citotóxicos de quimioterápicos clinicamente utilizados em modelos celulares de LLA. **Financiamento:** FAPESP, CNPq e CAPES.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2025.104515>

ID - 2929

CHROMOSOMAL COPY NUMBER VARIATIONS OF THE ADAM GENE FAMILY IN PEDIATRIC ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

VP Costa^a, LB Rotella^a, JAB Gomes^a, EHC Oliveira^b, LC Pantoja^c, BCM Khayat^a, AV Wanderley^c, ATM Tavares^a, TVP Rodrigues^a, AS Khayat^a

^a Universidade Federal do Pará (UFPA), Belém, Brazil

^b Instituto Evandro Chagas, Belém, Brazil

^c Hospital Ophir Loyola, Belém, Brazil

Introduction: Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the most common pediatric cancer and ranks fifth in incidence in Northern Brazil. Owing to its high genomic heterogeneity, molecular cytogenetics—particularly chromosomal copy number variation (CNV) analysis—has advanced understanding of disease progression. Genes such as IKZF1, PAX5, and CDKN2A are recurrently altered in B-ALL and influence malignancy through roles in differentiation and cell cycle regulation. Microarray profiling of ALL samples from a regional oncology center revealed consistent CNV events in the ADAM (A Disintegrin And Metalloproteinase) gene family, known to

mediate tumor progression, invasion, and therapeutic resistance in several cancers. Its role in ALL, however, remains largely uncharacterized. These findings highlight ADAM genes as potential biomarkers and therapeutic targets, warranting further functional and clinical investigation to elucidate their contribution to ALL pathogenesis. **Objectives:** To investigate patterns of chromosomal alterations in pediatric ALL patients, with a focus on the ADAM gene family, and to describe potential related impacts. **Material and methods:** **Array comparative genomic hybridization (aCGH):** Sixteen samples from pediatric patients diagnosed with ALL were analyzed. Genomic DNA was extracted using the Pure Link Genomic DNA Mini Kit (Invitrogen, California, USA). The aCGH analysis was performed using the Agilent 4x180k CGH+SNP microarray (Santa Clara, USA). Following extraction, the DNA was digested with a restriction enzyme and labeled with the Cy5 fluorochrome, employing random primers and the exo-Klenow fragment DNA polymerase. Control DNA was labeled with the Cy3 fluorochrome. Patient and control DNA samples were combined and hybridized onto the microarray. Data interpretation was carried out using Agilent's CytoGenomics v5.0 software. **Results:** Alterations were identified in at least one member of the ADAM family and on different chromosomes in all patients analyzed by aCGH. Notably, ADAM6 showed 23 occurrences (gain and amplification effects), ADAM3A showed 10 occurrences (deletion, loss, and amplification effects), and ADAM5P showed 9 occurrences (deletion, loss, and amplification effects), with emphasis on chromosomal regions 14q32.33 and 8p11.22. **Discussion and conclusion:** Amplification of ADAM6 may enhance growth factor- and cell surface receptor-dependent processes that reinforce pro-proliferative signaling pathways and anti-apoptotic mechanisms in lymphoid blasts, suggesting a stronger association with B-lineage ALL. Conversely, losses of ADAM3A and ADAM5P may impair cell adhesion and remodeling of the bone marrow microenvironment, facilitating immune evasion, expansion of aberrant clones, and migration of these cells into the peripheral blood. Although numerous reports have linked mutations in these genes to renal, lung, and breast cancers, their roles in leukemia remain poorly characterized. The findings presented here demonstrate a strong association between the ADAM gene family and ALL patients, suggesting that ADAM dysfunction contributes to the pathogenesis of this malignancy and identifies these genes as potential targets for functional studies and therapeutic interventions. While larger studies are warranted, the data obtained from this pediatric cohort underscore the need to further explore the mutational profile of this population.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2025.104516>

ID - 893

CLASSIFICAÇÃO DE RISCO SAMLs NA LEUCEMIA MIELOÍDE AGUDA: RELEVÂNCIA EM CENÁRIOS DE RECURSOS LIMITADOS

DR Martins^a, EMA de Mattos^b,
MPR Gasparotto^b, LMR Silla^b

^a Universidade Federal do Rio Grande do Sul
(UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil

^b Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto
Alegre, RS, Brasil

Introdução: A estratificação de risco na Leucemia Mieloide Aguda (LMA) é crucial para a tomada de decisão terapêutica e impacta diretamente na escolha do tratamento. A classificação European LeukemiaNet (ELN2022), exige informações citogenéticas e moleculares específicas que frequentemente são de difícil acesso para pacientes vivendo em países em desenvolvimento, limitando a estratificação adequada. O Survival AML Score (SAMLs) é um sistema de pontuação que integra o Adapted Genetic Risk (AGR) e busca reproduzir a classificação do ELN2022, contornando essa limitação ao combinar informações genéticas (mesmo quando incompletas) com dados clínicos acessíveis, como idade, contagem de leucócitos e dosagem de albumina ao diagnóstico. Esse escore foi desenvolvido por Silveira et al. (Blood, 2020). **Objetivos:** Propomos avaliar a aplicabilidade e o impacto do SAMLs em uma coorte de pacientes do sul do país, bem como verificar sua capacidade de reclassificar o risco prognóstico frente à estratificação convencional. **Material e métodos:** Foram analisados dados de 29 pacientes com diagnóstico de LMA atendidos no Hospital de Clínicas de Porto Alegre entre janeiro de 2023 e maio de 2025. A coorte incluiu 18 (62.1%) pacientes do sexo masculino e 11 (37.9%) do sexo feminino. A idade dos pacientes variou de 5 a 83 anos, com mediana de 59 anos (Intervalo Interquartil: 42-67.5). Os diagnósticos mais frequentes foram LMA (n = 16), LMA de risco desfavorável (n = 4) e LMA de risco intermediário (n = 2). A classificação de risco inicial dos pacientes, quando disponível, foi comparada com a estratificação SAMLs (baixo ou alto risco). **Resultados:** A aplicação do SAMLs resultou em uma reclassificação da estratificação de risco para 12 dos 29 pacientes (41.4%). Destes, 9 pacientes classificados como risco intermediário tiveram seu risco elevado para alto risco pelo SAMLs, refletindo a identificação de fatores clínicos ou genéticos adicionais que conferem pior prognóstico. Inversamente, 3 pacientes classificados como Risco Intermediário foram reclassificados como baixo risco pelo SAMLs, indicando um prognóstico mais favorável. Pacientes inicialmente em risco favorável ou adverso mantiveram, em sua maioria, a consistência de classificação inicial. **Discussão e conclusão:** A reclassificação de risco observada neste estudo preliminar sugere que o SAMLs possa refinar a estratificação de risco, permitindo uma avaliação mais precisa do prognóstico individual. Sua potencial aplicabilidade em cenários com recursos limitados, onde classificações com a ELN2022 não é possível, destaca-se como uma de suas principais vantagens. A integração do AGR, projetado para tolerar dados genéticos incompletos, com parâmetros clínicos de fácil acesso, posiciona o SAMLs como uma proposta para o avanço da medicina. No entanto, considerando que a população de nossos pacientes possa apresentar características e perfis biológicos distintos daqueles relatados nas coortes de validação do escore, é fundamental o acompanhamento longitudinal desses pacientes para confirmar a reprodutibilidade e a validade dos resultados prognósticos do SAMLs em nosso contexto local. Assim, o SAMLs se mostra como um recurso potencialmente