

with no significant difference between VEN alone and the combination. In gene expression assays, no changes were observed in pro-apoptotic genes. However, we detected an increase in GSK3 β expression in sensitive cell lines (1.27- and 1.56-fold change, respectively), while in R-HEL, BCL-2 expression was upregulated 2.43-fold change. These findings suggest that the additive effect is driven by the complementary actions of the inhibitors: BIO primarily blocking cell cycle progression and VEN inducing cell death. **Discussion and conclusion:** Our results are partially consistent with the literature, which reports greater sensitivity of U937 to BIO compared to HL-60, though other cell lines have not been previously described. Sensitivity to VEN was consistent with prior studies. No data exists on the VEN + BIO combination, highlighting the novelty of this analysis. In summary, our findings demonstrate that combining VEN with the GSK3 β inhibitor BIO enhances antileukemic activity not only in VEN-sensitive AML cell lines but also in resistant models. These results indicate that this strategy holds promise for future therapeutic approaches in AML and highlight the need for further analyses to investigate the underlying pathways.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2025.104536>

ID - 2738

EFEITOS DO DIABETES MELLITUS TIPO 2 NA EVOLUÇÃO CLÍNICA E TERAPÊUTICA DAS LEUCEMIAS: UMA REVISÃO NARRATIVA

OR Campos, MHds Pitombeira, ECe Silva, IR Cavalcante, HP Costa, DRds Dantas, JXd Silva Neto

Instituto Pró-Hemo Saúde, Fortaleza, CE, Brasil

Introdução: De uma forma geral, as leucemias constituem um grupo heterogêneo de neoplasias hematológicas com comportamento clínico variável e resposta terapêutica influenciada por fatores moleculares e comorbidades associadas. Nesse contexto, o Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) tem ganhado destaque como condição com potencial para alterar a fisiopatologia e os desfechos do tratamento das leucemias. O impacto do DM2 na evolução das leucemias permanece pouco explorado, apesar de sua alta prevalência em pacientes oncológicos. É de conhecimento que a presença de DM2 pode interferir na farmacocinética dos quimioterápicos, no perfil inflamatório do paciente e na expressão de genes relacionados à resistência tumoral, impactando o curso clínico e os desfechos terapêuticos. **Objetivos:** Investigar os efeitos do DM2 no curso clínico, toxicidade terapêutica e na resposta ao tratamento em pacientes com leucemia. **Material e métodos:** Foi realizada uma revisão por meio de uma busca de estudos publicados entre 2000 e 2025, nas bases PubMed, Science Direct, Lilacs e SciELO. Foram incluídos artigos originais que abordassem a interação entre o DM2 e as leucemias. **Discussão e conclusão:** Com a avaliação criteriosa dos artigos, observou-se que pacientes com leucemia mieloide aguda (LMA) e DM2 apresentaram maior incidência de efeitos

adversos à quimioterapia com trióxido de arsênio, como toxicidade hepática e distúrbios de condução cardíaca. Isso ocorre pela expressão aumentada de transportadores de arsenicais e glicose em condições hiperglicêmicas que interferem na depuração de fármacos e na intensidade da toxicidade. Na leucemia linfocítica crônica (LLC), pacientes DM2 apresentaram menor sobrevida e maior susceptibilidade a infecções oportunistas. Além disso, quadros de hipoglicemia persistente e acidose láctica têm sido reportados em leucemias avançadas, dificultando o manejo clínico. Estudos também destacam que o DM2 pode modular a expressão de genes como PBX1, com repercussões na proliferação e diferenciação celular de células sanguíneas. Com base no que foi exposto, é possível perceber que o DM2 atua como um fator agravante na condução terapêutica das leucemias, gerando modificações metabólicas que comprometem a eficácia dos fármacos e favorecem complicações sistêmicas. A inflamação crônica, a resistência insulínica e a disfunção endotelial associadas ao DM2 podem favorecer a progressão leucêmica e dificultar a resposta imunológica. A coexistência dessas doenças demanda abordagens individualizadas, multiprofissional e com vigilância intensiva quanto a toxicidades. Assim, é possível concluir que o DM2 pode exercer influência negativa sobre o curso clínico e terapêutico das leucemias, representando um desafio adicional no manejo onco-hematológico. A compreensão dessas interações permite o planejamento de estratégias terapêuticas mais seguras e eficazes, com monitoramento adequado dos efeitos colaterais e intervenções precoces. Integração entre cuidados hematológicos e metabólicos é essencial para melhorar os desfechos em pacientes com essas comorbidades associadas.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2025.104537>

ID - 1247

ESTUDO DAS VIAS BIOLÓGICAS ALTERADAS E DA SENSIBILIDADE A FÁRMACOS EM TRISSOMIA ISOLADA 8 A PARTIR DE DADOS DE RNA-SEQ

JHds Maués, JT Pezzutti, BKL Duarte, MCCM Svidnicki, HLAS Filho, FS Niemann, AdSS Duarte, PM Campos, STO Saad

Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia do Sangue (INCT do Sangue), Centro de Hematologia e Hemoterapia (Hemocentro), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

Introdução: A leucemia mieloide aguda (LMA) é uma neoplasia hematológica caracterizada pela proliferação descontrolada de blastos. Trissomias isoladas, como +8, representam cerca de 90% das anormalidades cromossômicas em 55–60% dos pacientes adultos com alterações citogenéticas. Essas alterações promovem instabilidade genômica e impactam negativamente os processos de proliferação, diferenciação e apoptose, influenciando a estratificação terapêutica e ressaltando a necessidade de abordagens terapêuticas

direcionadas. **Objetivos:** Identificar fármacos candidatos ao tratamento da LMA com trissomia isolada 8 (IT-8) por meio da análise de dados de RNA-seq. **Material e métodos:** Foram analisadas cinco amostras de pacientes com IT-8 comparadas a três amostras controle com LMA citogeneticamente normal (CN). Os dados de RNA-seq foram processados com remoção de sequências abundantes (rRNA) via Bowtie, alinhamento ao genoma de referência com STAR e quantificação de transcritos com Salmon. A análise de expressão diferencial entre IT-8 e CN foi conduzida com os pacotes edgeR, DESeq2 e Limma no R, utilizando normalização, filtragem de genes de baixa expressão e critérios de $|\log_2FC| > 1$ e $p < 0,05$. Os genes diferencialmente expressos (DEGs) foram integrados entre os métodos, e padrões de expressão foram explorados por PCA, clusterização hierárquica e heatmaps. A análise funcional foi realizada por GSEA (Hallmark e KEGG) com o pacote clusterProfiler (FDR < 25%, $p < 0,05$), e ontologia gênica por DAVID. A predição de sensibilidade a fármacos foi realizada com OncoPredict, gerando valores preditos de IC50 com base nos perfis de expressão, comparados entre os grupos por teste de Wilcoxon. **Resultados:** A IT-8 apresentou o maior número de DEGs entre os grupos analisados, totalizando 1.336 genes (550 upregulados e 786 downregulados), sugerindo uma ampla desregulação transcricional. A análise de enriquecimento funcional revelou ativação significativa de vias associadas ao estresse celular e à sinalização oncogênica, incluindo as vias de Espécies Reativas de Oxigênio (ROS), sinalização KRAS e Resposta a Proteínas Desenvolvidas (UPR), indicando estresse oxidativo e proteotóxico acentuado, além de ativação anormal de cascatas oncogênicas. Complementarmente, a análise de uma assinatura de 60 DEGs compartilhados entre os subgrupos de trissomias identificou nove genes centrais (hub genes) por rede bayesiana baseada em dados de medula óssea humana. Esses genes estão envolvidos no controle do ciclo celular (MCM4, CDC7, CDC25A, DHFR), na resposta ao estresse e proteostase (HSPA5, DNAJC3, CALR, HSP90B1) e na sinalização inflamatória (HSP90B1), reforçando alvos terapêuticos potenciais específicos da trissomia 8. A análise preditiva de sensibilidade a fármacos identificou compostos promissores para IT-8: MK-1775 (Adavosertib), inibidor de WEE1/PLK1, induz catástrofe mitótica e apresenta sinergia com citarabina; MK-8776, inibidor de CHK1, potencializa danos ao DNA, com sinergia com citarabina ou vorinostat; VE821_2111, inibidor de ATR, exacerba estresse replicativo, sugerindo combinação com inibidores de PARP; e Luminespib_1559, inibidor de HSP90, promove degradação de oncoproteínas. **Discussão e conclusão:** Os resultados sugerem que terapias direcionadas, como inibidores de WEE1, CHK1, ATR e HSP90, são promissoras para LMA com trissomia 8, abrindo caminho para estudos clínicos futuros.

Referências: Mrózek K et al. Cytogenetics in acute leukemia, 2004. Mrozek K et al. Prognostic significance of trisomy 8 in AML, 2004.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2025.104538>

ID - 2147

EVOLUÇÃO E ANÁLISE MORFOLÓGICA SEQUENCIAL DA MEDULA ÓSSEA EM PACIENTE COM LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA REFRATÁRIA: RELATO DE CASO

ST Oliveira, AG Macias, DF Brasileiro, JA Mozini, C Leda, J Ristow, GdF Colli, IZ Gonçalves, IA Siqueira, IAS Plentz

Hospital de Câncer de Barretos, Barretos, SP, Brasil

Introdução: A leucemia mielóide aguda (LMA) é uma neoplasia caracterizada pela proliferação de precursores mielóides imaturos na medula óssea, com diversas repercussões clínicas e laboratoriais. Casos refratários apresentam sobrevida reduzida e opções terapêuticas limitadas. A avaliação morfológica seriada pode revelar tanto o diagnóstico, como transformações celulares, heterogeneidade clonal e sinais precoces de progressão. O objetivo deste tratamento foi relatar e analisar a progressão morfológica em medula óssea e líquidos corporais em paciente com LMA refratária, desde o diagnóstico até o desfecho, destacando alterações celulares e evolução morfológica. Teve como Material e Métodos, a Análise retrospectiva do prontuário eletrônico (Philips Tasy®) e materiais biológicos. **Descrição do caso:** E.M.O., 63 anos, encaminhada à Hematologia do Hospital de Amor Barretos em 28/08/2024 com suspeita de LMA após leucocitose persistente (188.440 leucócitos/mm³) e 88% de células imaturas. No diagnóstico, apresentava equimoses e odinofagia. Mielograma: 90% de blastos, imunofenotipagem com 79% de células blásticas CD34-/HLA-DR-, expressão de CD13, CD15, CD33, CD117, MPO e CD56 aberrante. Painel molecular: mutações NPM1 e FLT3-TKD. Iniciou azacitidina; no 5º ciclo, acrescentado venetoclax. Após seis ciclos de azacitidina e dois de venetoclax (abril/2025), novo mielograma mostrou persistência de doença ativa. Em maio/2025, piora clínica (dor óssea, dispneia, edema, icterícia, falência orgânica) e achados sugestivos de necrose medular. Momentos morfológicos: Agosto/2024 – Diagnóstico: blastos grandes, nucléolos evidentes, cromatina frouxa, citoplasma granulado, agrupamento celular → alta atividade proliferativa. Abril/2025 – Intermediário: espículas hiper celulares, blastos com morfologia monocitoide, citoplasma abundante, núcleo irregular → transformação morfológica e possível subclonalidade. Maio/2025 – Fase terminal: aspirado com “ghost cells” e macrófagos fagocitando detritos; líquido pleural com blastos e macrófagos reativos → infiltração extramedular. **Discussão:** A evolução morfológica na LMA reflete agressividade e refratariedade e a Necrose medular é rara, com poucos relatos sobre incidência, características e prognóstico. A coexistência de mutações FLT3 e NPM1 associa-se a curso agressivo e prognóstico variável, e a progressão morfológica costuma indicar menor taxa de remissão e piores desfechos, podendo relacionar-se a toxicidade terapêutica, embora mecanismos permaneçam incertos. A análise citomorfológica seriada, mesmo subjetiva,