

Akin C, Metcalfe DD. Mastocytosis: clinical features and treatment. In: Gilfillan AM, Metcalfe DD, editors. Mast cell biology: methods and protocols. New York: Springer; 2011. p. 1-14. doi:10.1007/978-1-60761-438-4_1.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2025.104647>

ID - 1110

RELEVÂNCIA BIOLÓGICA E CLÍNICA DA FILAMINA A NA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA: UMA ABORDAGEM MULTI-ÔMICA

JdMC Cabral^a, JA Machado-Neto^b,
CA Ortiz-Rojas^a, EM Rego^a

^a Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, SP, Brasil

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

Introdução: A Filamina A (FLNA) é uma proteína ligadora de actina envolvida em processos fundamentais como remodelamento do citoesqueleto, sinalização celular e motilidade. Embora seu papel já tenha sido amplamente explorado em tumores sólidos, sua função na leucemia mieloide aguda (LMA) permanece pouco esclarecida. Este estudo propõe uma caracterização abrangente da FLNA na LMA a partir de dados multi-ômicos, clínicos e funcionais. **Objetivos:** Investigar a expressão da FLNA em diferentes subgrupos da LMA e sua correlação com desfechos clínicos, características transcriptômicas, microambiente imune, perfis metabólicos e resposta a agentes antileucêmicos. **Material e métodos:** Foram analisadas coortes públicas de LMA (TCGA, HOVON, BeatAML) e populações hematopoéticas normais. Realizou-se análise de expressão gênica, gene set enrichment analysis (GSEA), deconvolução imune e correlações com sensibilidade farmacológica (BeatAML). Scores de dependência gênica foram obtidos via DepMap portal. Células MOLM-13 e MV4-11 (rearranjadas para MLL) foram silenciadas para FLNA por shRNA e testadas para sensibilidade a venetoclax, citarabina e daunorrubicina. Foram realizadas análises de sobrevida (OS e DFS) com modelos de Cox univariado e multivariado. **Resultados:** A alta expressão de FLNA (FLNA-high) correlacionou-se com citogenética adversa (cariótipo complexo, del(7q), +8), leucocitose e maior percentual de blastos periféricos. Pacientes FLNA-high apresentaram pior sobrevida global (HR = 3,78; p = 0,003) e livre de doença (HR = 3,36; p = 0,008), independentemente de idade, citogenética, contagem leucocitária e blastos. No transcriptoma, FLNA-high associou-se à ativação de vias inflamatórias (IL-6/JAK/STAT3, NF-κB), glicólise, função lisossomal e citoesqueleto, com supressão de alvos de MYC/E2F — sugerindo um fenótipo quiescente e adaptado ao estresse. A análise combinada das três coortes revelou enriquecimento em vias associadas ao metabolismo e ao tráfego vesicular, incluindo assinaturas relacionadas à LMA com rearranjo de MLL. Células com esse rearranjo (MV4-11, MOLM-13) mostraram alta expressão de FLNA, corroborada por dados externos (Blood-Spot). FLNA também apresentou maior expressão no subtipo M5 da FAB. A deconvolução imune apontou para um microambiente imunossupressor com predomínio de assinaturas monocíticas/macrofágicas e baixa infiltração linfocitária. A expressão de FLNA

correlacionou-se com resistência ex vivo a venetoclax, azacitidina e citarabina (BeatAML). No entanto, o silenciamento de FLNA elevou o IC₅₀ do venetoclax in vitro, sugerindo efeitos dependentes do contexto genético. Dados do DepMap não indicaram essencialidade em condições basais, reforçando a hipótese de um papel adaptativo da FLNA sob estresse terapêutico. **Discussão e conclusão:** FLNA emerge como um potencial modulador da agressividade na LMA, associando-se a resistência quimioterápica, reprogramação metabólica, evasão imune e pior prognóstico. Seus efeitos parecem contextuais, especialmente em células com rearranjo de MLL. Nossos achados apoiam a FLNA como possível biomarcador prognóstico e alvo terapêutico, incentivando estudos adicionais para validação funcional e clínica.

Referências:

Takao S, et al. Epigenetic mechanisms controlling human leukemia stem cells and therapy resistance. Nat Commun. 2025;16:3196. doi:10.1038/s41467-025-58370-9.

Zhou J, et al. The function and pathogenic mechanism of filamin A. Gene. 2021;784:145575. doi:10.1016/j.gene.2021.145575.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2025.104648>

ID - 961

REPROGRAMAÇÃO METABÓLICA IMPULSIONA RESISTÊNCIA ADQUIRIDA AO VENETOCLAX NA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA E REVELA VULNERABILIDADES TERAPÊUTICAS

K Lima^a, GN de Queiroz^b, M Cipelli^c,
V Tomaz^d, LGF Cortez^d, MdF Basto-Silva^d,
RLM Guedes^d, PV Campregheer^d, NOS Câmara^c,
LV Costa-Lotuo^b, EM Rego^a, JA Machado-Neto^b

^a Laboratório de Investigação Médica em Patogênese e Terapia-Alvo em Onco-Imuno-Hematologia, Departamento de Clínica Médica, Divisão de Hematologia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

^b Departamento de Farmacologia, Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

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

^d Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: Apesar do sucesso clínico do inibidor de BCL2 venetoclax na leucemia mieloide aguda (LMA), a aquisição de resistência ao tratamento surge frequentemente, levando a recaídas. Evidências indicam que a reprogramação metabólica contribui para essa resistência, mas os mecanismos ainda são pouco claros. **Objetivos:** Este estudo objetivou desenvolver e caracterizar modelos de LMA com resistência adquirida ao venetoclax e explorar vulnerabilidades metabólicas para abordagem terapêutica. **Material e métodos:** Foram desenvolvidas duas linhagens resistentes (MV4-11VR e MOLM-13VR) por exposição intermitente a doses crescentes