

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

de venetoclax. A resistência foi avaliada por ensaios de viabilidade, apoptose (anexina V), potencial mitocondrial, ciclo celular e formação de colônias. A reprogramação metabólica foi analisada pela taxa de consumo de oxigênio (OCR) e acidificação extracelular (ECAR). Alterações moleculares e genômicas foram investigadas por transcriptoma, proteômica global e sequenciamento direcionado. Avaliou-se ainda o potencial terapêutico da combinação de venetoclax com metformina (inibidor do complexo I mitocondrial) e KPT-9274 (inibidor de NAMPT), por meio de escores de sinergia e apoptose. **Resultados:** As células resistentes apresentaram IC50 > 200 vezes maior que as parentais, com redução da apoptose induzida, proliferação mantida e maior formação de colônias sob venetoclax. MV4-11VR mostrou aumento da glicólise, enquanto MOLM-13VR exibiu maior fosforilação oxidativa ($p < 0,05$). Proteômica e ensaios funcionais confirmaram o perfil metabólico distinto ($FDR < 0,05$). Molecularmente, MV4-11VR reduziu expressão de genes pró-apoptóticos (BAX, BCL2L1, BBC3, BIK e BNIP3), enquanto MOLM-13VR aumentou MCL1 e BAD, reduzindo BID, PMAIP1 e BMF. Proteínas apoptóticas (PARP1 clivado) e danos ao DNA (γ H2AX) foram menores em ambos os modelos após tratamento. BCL2 total manteve-se estável, e BCL-XL permaneceu nos resistentes, mas caiu nas parentais com o fármaco. Houve hiperativação da via PI3K/AKT/mTOR em ambos, indicada por maior fosforilação de RPS6. MV4-11VR teve redução e MOLM-13VR aumento da ativação ERK1/2. Geneticamente, MV4-11VR adquiriu mutação TP53 (R158H), expansão clonal da mutação TP53 R248W e deleção parcial de TP53; MOLM-13VR apresentou mutação truncante em SPEN (I1326*) e trissomia 5, indicando mecanismos distintos de resistência. Terapeuticamente, as células foram parcialmente sensíveis à metformina e KPT-9274. A combinação com venetoclax aumentou significativamente a apoptose, com sinergia forte para venetoclax + KPT-9274 (escores ZIP até 13,86), eliminando >95% das células resistentes, demonstrando que dependências metabólicas podem ser alvo para restaurar a sensibilidade. **Discussão e conclusão:** A resistência adquirida ao venetoclax na LMA envolve reprogramação metabólica heterogênea, mas com vulnerabilidades terapêuticas exploráveis. As adaptações metabólicas e moleculares distintas evidenciam a complexidade da resistência, porém a ativação comum de vias de sobrevivência e a plasticidade metabólica criam alvos para inibidores mitocondriais ou da biossíntese de NAD⁺. Estes achados apoiam estratégias combinatórias focadas em apoptose e metabolismo para superar a resistência ao venetoclax na LMA. **Financiamento:** FAPESP, CAPES e CNPq.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2025.104649>

ID - 163

REVISÃO SISTEMÁTICA SOBRE LEUCEMIAS AGUDAS: ASPECTOS CLÍNICOS E TERAPÊUTICOS

LP Marchelli, ELAC da Rocha, WdJ Andrade, ME Paschoaletti, EMFT da Silva, MdM Picolo

Universidade Nove de Julho (UNINOVE), São Paulo, SP, Brasil

Introdução: As leucemias agudas representam um grupo heterogêneo de doenças hematológicas malignas caracterizadas pela proliferação descontrolada de células precursoras mieloides ou linfoides, com acúmulo de blastos na medula óssea e sangue periférico. Classificadas em leucemia mieloide aguda (LMA) e leucemia linfóide aguda (LLA), essas neoplasias exigem abordagem imediata devido ao seu curso clínico agressivo. A LMA é mais prevalente em adultos, enquanto a LLA predomina em crianças, apresentando diferentes perfis genéticos e respostas ao tratamento. Avanços recentes na caracterização molecular e no desenvolvimento de terapias-alvo têm modificado significativamente o prognóstico dessas doenças. **Objetivos:** Esta revisão sistemática teve como objetivo consolidar dados sobre epidemiologia, diagnóstico, estratégias terapêuticas e desfechos clínicos das leucemias agudas. **Material e métodos:** Para a elaboração deste estudo, foi realizada busca nas bases de dados PubMed, SciELO e Cochrane Library, utilizando os descritores "acute leukemia", "AML", "ALL", "treatment" e "prognosis". Foram incluídos artigos publicados entre 2018 e 2023, priorizando ensaios clínicos randomizados, meta-análises e diretrizes consolidadas. Os critérios de exclusão envolveram estudos com amostras menores que 50 pacientes ou sem análise estatística robusta. Os dados foram extraídos e sintetizados para apresentar uma visão atualizada sobre o tema. **Discussão e conclusão:** Os resultados demonstram que a LMA apresenta incidência anual de 3-5 casos por 100.000 habitantes, com pico de ocorrência após os 60 anos. Alterações genéticas como mutações no FLT3, NPM1 e CEBPA influenciam no prognóstico e na escolha terapêutica. O tratamento convencional baseia-se em quimioterapia intensiva com citarabina e antraciclina, enquanto inibidores de FLT3 (midostaurina) e terapia com venetoclax têm melhorado os desfechos em subgrupos específicos. Já a LLA, mais comum em crianças, possui taxa de cura superior a 90% em protocolos pediátricos, porém o prognóstico em adultos permanece desafiador, com sobrevida global de 40- 50%. Terapias inovadoras, como inibidores de tirosina quinase (imatinibe) para LLA Ph+ e imunoterapias (blinatumomabe e CAR-T cells), têm revolucionado o manejo da doença. Em conclusão, as leucemias agudas demandam abordagem multidisciplinar e personalizada, considerando características moleculares e imunofenotípicas. A incorporação de novas terapias-alto e imunoterapias tem impactado positivamente a sobrevida, especialmente em pacientes com doença refratária. No entanto, desafios persistem, como a resistência terapêutica e a toxicidade associada a tratamentos intensivos. Estudos prospectivos são necessários para validar biomarcadores preditivos e otimizar estratégias terapêuticas, visando melhorar os desfechos nessa população de alto risco.

Referência:

Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, Craddock C, DiNardo CD, Dombret H, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood*. 2022;140(12):1345-77. doi: 10.1182/blood.2022016867.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2025.104650>