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, BCL2L11, BBC3, BIK e BNIP3), enquanto MOLM- 13VR aumentou MCL1 e BAD, reduzindo BID, PMAIP1 e BMF. Proteínas apoptóticas (PARP1 clivado) e danos ao DNA (γH2AX) 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 linfoide 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 antraciclinas, 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