

Edição XVI

Oncologia e Hematologia

Capítulo 8

INIBIÇÃO DAS VIAS DE SINALIZAÇÃO CELULAR NA LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA: AVANÇOS E PERSPECTIVAS

AGATA DA SILVA MACHADO¹
LANNARA DE ARAÚJO PEREIRA¹
LUCAS MALAQUIAS FRANÇA¹
VINICIUS CAVALCANTE SANTOS¹
EMILLY DE JESUS SILVA¹
MARCUS KAIC ARAUJO AQUINO DA SILVA¹
RAQUEL YASMIN CRUZ MARTINS¹
JULIANNA JESUS MOURA LEANDRO¹
MARJORIE PEREIRA GUALTER²

CARLA FERNANDA COUTO RODRIGUES³
EVERTON JOSÉ FERREIRA DE ARAÚJO⁴
DALHANE STEPHANY DA CONCEIÇÃO COUTINHO¹
ELIVY MARCELLA SILVA E SILVA¹
MARIA CLARA SALES RODRIGUES¹
VITÓRIA RÉGIA VASCONCELOS MARQUES DOS SANTOS¹

¹Discente - Farmácia da Universidade Federal do Piauí.

²Discente – Mestranda em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal do Piauí.

³Discente – Mestranda em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal de Pernambuco.

⁴Docente – Coordenação do Curso de Farmácia da Universidade Federal do Piauí.

Palavras-Chave: Leucemia Mieloide Crônica; Resistência aos Inibidores da Tirosina Quinase; Novos Alvos Terapêuticos.

DOI

10.59290/5211325480

EDITORIA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

As neoplasias hematológicas constituem um grupo heterogêneo de doenças com impacto crescente na carga global de morbidade e mortalidade, sendo responsáveis por centenas de milhares de novos casos anuais em escala global. Dentro desse grupo, a leucemia mieloide crônica (LMC), embora relativamente rara, com incidência anual aproximada de 1 a 2 casos por 100.000 habitantes, apresenta relevância marcante. Essa importância decorre não apenas da sua história natural passível de modificação por terapias-alvo, mas também do aumento da prevalência resultante da melhoria expressiva na sobrevida do indivíduo acometido (JABBOUR; KANTARJIAN, 2025).

Na LMC, o evento genético central é causado pela translocação cromossômica t(9;22)(q34;q11), responsável pela formação do cromossomo Philadelphia e do gene de fusão BCR-ABL1. Esse gene codifica a enzima tirosina quinase constitutivamente ativa, que desencadeia a sinalização proliferativa desregulada e o bloqueio da diferenciação celular (LEAK *et al.*, 2025). A oncoproteína BCR-ABL1 ativa múltiplas vias de sinalização intracelular, favorecendo a sobrevivência, a proliferação e a evasão da morte celular programada. Entretanto, a persistência de subpopulações de células-tronco leucêmicas dotadas de resistência intrínseca aos inibidores da tirosina quinase (TKIs) contribui para recaídas e limitações à cura definitiva. Essa limitação justifica a necessidade de estratégias de investigação que visem não somente o BCR-ABL1, mas também as vias de sinalização a ele associadas (LAHMOUD *et al.*, 2025).

Nos últimos anos, a LMC apresentou avanços relevantes no diagnóstico e no tratamento. No cenário terapêutico, a evolução foi marcada pela transição do uso de quimioterápicos, como busulfan e hidroxiureia, e do transplante de cé-

lulas-tronco hematopoiéticas, estratégias associadas à alta toxicidade e baixas taxas de cura, para a introdução dos TKIs. O imatinibe, primeiro fármaco dessa classe, revolucionou o manejo clínico da doença ao bloquear de forma eficiente a proteína BCR-ABL1. Posteriormente, a chegada de TKIs de segunda e terceira gerações ampliaram o arsenal terapêutico frente às mutações resistentes. Apesar desses progressos, ainda persistem desafios significativos, como a resistência terapêutica e a persistência de células-tronco leucêmicas (OLIVEIRA *et al.*, 2024).

Nesse contexto, a inibição de vias de sinalização celular tem se mostrado uma estratégia promissora. Cascatas como RAS/MAPK, PI3K/AKT/mTOR e JAK/STAT regulam processos importantes para a proliferação e sobrevivência das células leucêmicas. O bloqueio seletivo dessas vias oferece potencial para superar a resistência aos TKIs e ampliar as perspectivas de controle terapêutico da LMC (MARTINS *et al.*, 2024).

Diante disso, o presente estudo tem como objetivo analisar os avanços na inibição das vias de sinalização celular na LMC. A investigação será guiada pela seguinte pergunta norteadora: como a inibição de vias de sinalização celular pode superar a resistência aos inibidores de tirosina quinase e ampliar o controle terapêutico da leucemia mieloide crônica? Sob essa perspectiva, propõe-se analisar os mecanismos moleculares de resistência ao imatinibe e a outros TKIs, bem como identificar alvos terapêuticos emergentes, avaliar estratégias de terapia combinada e explorar eixos moleculares capazes de controlar a resistência da LMC.

MÉTODO

Este capítulo foi desenvolvido sob o formato de uma revisão integrativa da literatura, com base em evidências encontradas a partir de

estudos pré-clínicos relacionados à inibição de vias de sinalização celular na LMC. Para isso, foi realizada uma busca sistematizada em diferentes bases de dados eletrônicas, incluindo PubMed, Scopus e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). As buscas foram realizadas em outubro de 2025, contemplando todos os trabalhos disponíveis, sem restrição inicial quanto ao idioma.

Para estruturar a questão de pesquisa, adotou-se a lógica adaptada do modelo PICO, de forma a orientar a seleção dos estudos. Assim, a população de interesse incluiu modelos celulares e animais de LMC, a intervenção foi representada por inibidores de vias de sinalização celular, incluindo TKIs de diferentes gerações, e por combinações terapêuticas com outros moduladores de sinalização, enquanto os desfechos analisados corresponderam a alterações moleculares, celulares e funcionais relacionadas à progressão ou regressão da doença.

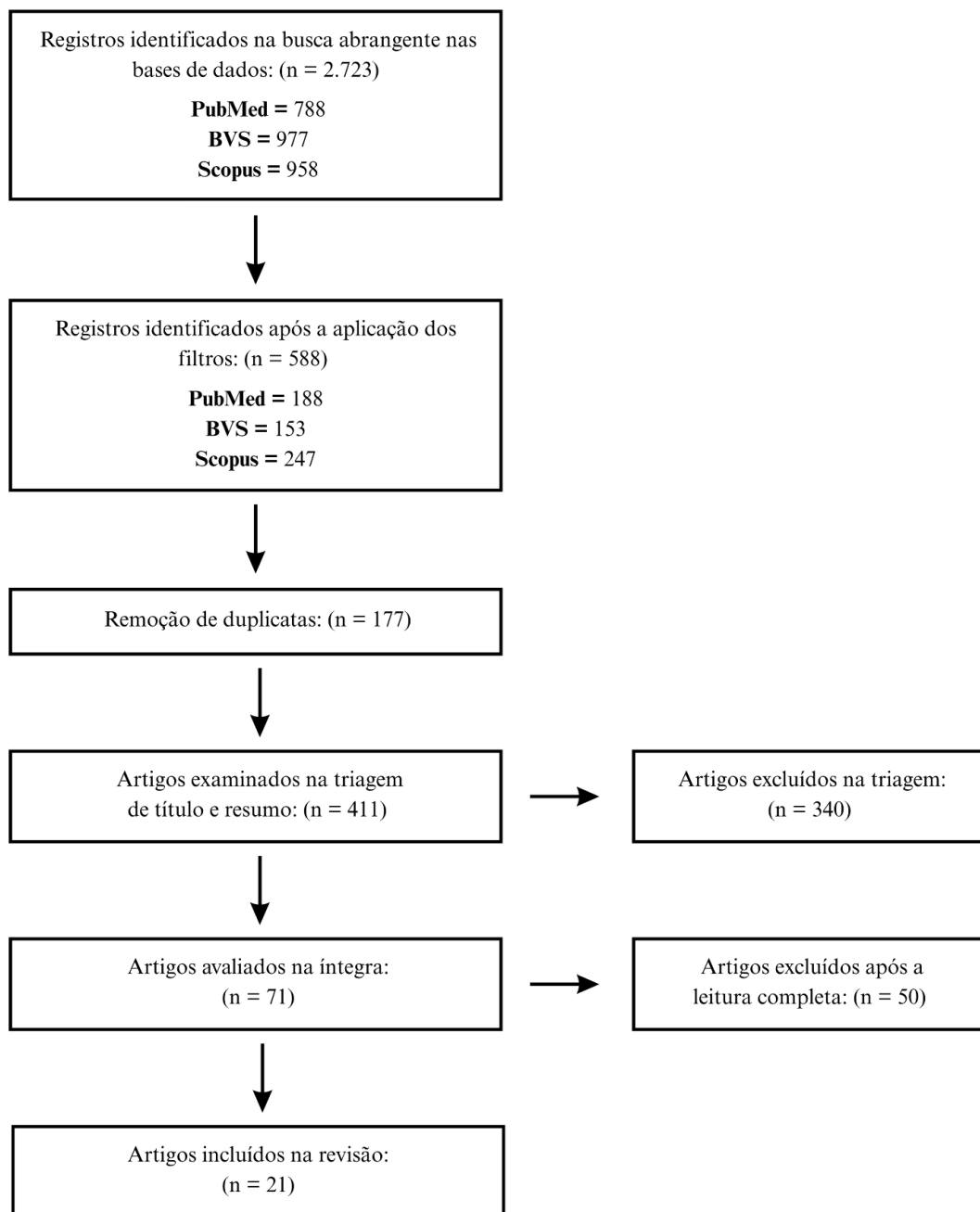
A estratégia de busca utilizou combinações de descritores controlados e termos livres relacionados à doença e à inibição de vias de sinalização. Foram utilizados os seguintes termos de busca: “*chronic myeloid leukemia*”, “CML”, combinados a “*inhibitor*”, “*signal transduction*” e “*signaling pathways*”. Os descritores foram adaptados conforme as especificidades de cada base, com uso de operadores booleanos apropriados.

Os critérios de inclusão englobaram estudos originais de caráter pré-clínico, publicados entre 2020 e 2025, conduzidos *in vitro* em linhagens celulares humanas ou primárias, e *in vivo* em modelos animais, que tivessem avaliado inibidores seletivos ou com múltiplos alvos de vias de sinalização associadas à fisiopatologia da LMC. Foram incluídos trabalhos que apre-

sentassem desfechos moleculares, celulares e funcionais em modelos animais. Excluíram-se estudos exclusivamente clínicos, pesquisas sem dados experimentais, como relatos de caso, teses, dissertações, artigos de opinião, cartas ao editor, resumos de eventos científicos, estudos indisponíveis na íntegra, trabalhos exclusivamente sobre aspectos epidemiológicos, diagnósticos ou prognósticos, sem foco em inibição de vias de sinalização e estudos que abordassem outras neoplasias hematológicas ou outros tipos de cânceres, sendo mantidas revisões apenas quando úteis para contextualização teórica, não compondo a síntese final dos resultados.

A etapa inicial consistiu em uma busca abrangente, sem delimitações quanto ao idioma ou ao ano de publicação, a qual resultou na identificação de 2.723 artigos. Após a aplicação dos critérios de elegibilidade, como recorte temporal e idioma, foram selecionados 588 artigos. Após a exclusão de 177 duplicatas, restaram 411 publicações para a triagem de títulos e resumos. Destas, 340 artigos foram excluídos por não atenderem aos critérios de elegibilidade previamente estabelecidos, resultando em 71 estudos selecionados para leitura na íntegra. Após essa etapa, 21 artigos foram incluídos na revisão final e compuseram a base de análise deste capítulo. Os estudos potencialmente relevantes foram avaliados na íntegra, resultando em um conjunto final de 21 artigos que compuseram a base analítica deste capítulo. O processo de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos estudos seguiu os princípios do modelo PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*), adaptado à metodologia da revisão integrativa, conforme representado na **Figura 8.1**.

Figura 8.1 Fluxograma PRISMA do processo de seleção dos estudos incluídos na revisão integrativa



RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os estudos incluídos nesta revisão investigaram distintos mecanismos moleculares envolvidos na resistência aos TKIs utilizados no tratamento da LMC, bem como potenciais alvos terapêuticos e estratégias capazes de restaurar a sensibilidade das células leucêmicas ao tratamento. De forma geral, os trabalhos analisados abrangeram modelos *in vitro*, *in vivo* e análises

translacionais, contemplando tanto mecanismos dependentes quanto independentes de BCR-ABL1.

Os resultados encontrados evidenciaram múltiplas vias associadas à resistência adquirida, incluindo alterações no estresse oxidativo, desregulação mitocondrial, modulação de vias de sobrevivência, participação de proteínas transportadoras de efluxo, atuação de micro-RNAs, além de alterações metabólicas e remo-

delamento do microambiente tumoral. Os estudos também identificaram eixos sinalizadores específicos, como STAT5A/miR-202-5p/USP-15/caspase-6, ASXL1–ALOX5–BLTR–AKT e CXCR2 mediado por IL-8 e GRO, contribuindo para manutenção da proliferação celular e escape terapêutico.

Além desses achados, foram descritos diversos alvos emergentes com potencial terapêutico, como CK2, HSP90 α , PAK6, USP6, AKR-1C3, EPHB4 e FLT3, cuja inibição farmacológica ou genética demonstrou reduzir a proliferação, induzir apoptose e restaurar a resposta aos TKIs, inclusive em células portadoras da mutação T315I. Compostos experimentais e reposicionados, como CX-4945, KF1601, KW-2478, LY293111, JKST6, chidamida, cilostazol, meloxicam, vitamina D3, itraconazol e VS-5584, apresentaram efeitos promissores, isoladamente ou em combinação.

Por fim, diferentes abordagens terapêuticas combinadas, envolvendo TKIs e moduladores metabólicos, inibidores de vias de sobrevivência, antagonistas de receptores, moduladores epigenéticos e estratégias baseadas em CRISPR/Cas9, demonstraram sinergismo na indução de apoptose, redução da quiescência de células-tronco leucêmicas e reversão de fenótipos resistentes. Em conjunto, os estudos ressaltam a complexidade da resistência na LMC e apontam múltiplas possibilidades terapêuticas que podem ser exploradas em futuras aplicações clínicas.

Mecanismos moleculares de resistência ao imatinibe e outros TKIs

Nos últimos anos, tem se tornado evidente que a resistência ao imatinibe e a outros TKIs na LMC não se limita apenas a mutações pontuais no gene BCR-ABL1, mas envolve também mecanismos moleculares alternativos que sustentam a sobrevivência e a proliferação das células leucêmicas. Pesquisas recentes demons-

traram que a daunorrubicina (DNR) pode induzir a apoptose de células-tronco leucêmicas resistentes ao imatinibe, mesmo na ausência de mutações no BCR-ABL1. A ação ocorre por meio da produção de espécies reativas de oxigênio mediada por NOX4, ativando p38 MAPK e inibindo as vias Akt e ERK, levando à supressão do gene antiapoptótico MCL1. Esse efeito ocorre através da regulação integrada em níveis transcricional e pós-transcricional, envolvendo a degradação da proteína Sp1, mediada pela ligase β -TrCP, e a redução da fosforilação da proteína CREB, fatores que juntos contribuem para a diminuição da expressão de genes antiapoptóticos. A combinação de DNR com imatinibe potencializou sua citotoxicidade ao inibir a expressão de ABCB1, uma proteína responsável pelo efluxo de fármacos e resistência medicamentosa, e aumentar a retenção intracelular do fármaco, superando a resistência associada ao efluxo. Esses mecanismos, confirmados também na linha celular KU812 de LMC, sugerem que a citotoxicidade da DNR depende, principalmente, do estresse oxidativo e da desregulação mitocondrial, mais do que do dano direto ao DNA (CHIOU *et al.*, 2022).

Outro mecanismo identificado de resistência na LMC é o eixo STAT5A/miR-202-5p/USP15/Caspase-6, no qual a ativação de STAT5A aumentou a expressão de miR-202-5p, suprimindo USP15 e caspase-6, bloqueando a apoptose e favorecendo a sobrevivência celular independentemente de mutações em BCR-ABL1. Do ponto de vista translacional, a pimozida, inibidor de STAT5A, restaurou a expressão de USP15 e caspase-6, potencializando a ação do imatinibe, enquanto o miR-202-5p se apresenta como possível biomarcador de resistência e progressão. Esses achados sugerem novas estratégias terapêuticas combinadas e personalizadas para o manejo da LMC refratária (NIE *et al.*, 2020).

A resistência ao dasatinibe, outro TKI, também pode ocorrer de forma independente de *BCR-ABL1*. Células resistentes K562/DR e KU812/DR apresentaram ativação exagerada da via ERK1/2. Essas células também se mostraram resistentes a outros medicamentos da mesma classe, como nilotinibe e ponatinibe. Ao investigar quais vias de sinalização estavam alteradas, os cientistas descobriram que as células resistentes apresentavam uma ativação exagerada da via ERK1/2, uma rota que favorece a proliferação e a sobrevivência celular. Essa ativação foi ligada ao aumento da expressão de duas proteínas chamadas MOS e TPL2, que funcionam como "interruptores" capazes de ligar a via de ERK1/2. Para confirmar esse papel, os pesquisadores bloquearam MOS e TPL2 usando técnicas de silenciamento gênico (siRNA) e também testaram o trametinibe, um inibidor da via MEK/ERK. Nos dois casos, a ativação de ERK1/2 diminuiu e as células voltaram a ser sensíveis ao dasatinibe, recuperando sua eficácia contra a LMC (TSUBAKI *et al.*, 2023).

Por fim, outro possível mecanismo de resistência envolve a proteína AKR1C3, que é uma proteína redutase que catalisa reduções dependentes de NADPH. Ela está envolvida na regulação de vias de sinalização, como a via MAPK/ERK, que promove a sobrevivência das células leucêmicas, além de influenciar processos apoptóticos ao diminuir a atividade da caspase 3, reduzindo a morte celular programada. Assim, como revelado no estudo de Pan *et al.* (2021), a expressão elevada de AKR1C3 no microambiente da medula óssea contribui para que as células de LMC resistam ao efeito do medicamento imatinibe. A regulação dessa proteína é controlada pelo microRNA miR-379-5p, que normalmente suprime a expressão de AKR1C3. No entanto, no microambiente tumoral, a expressão de miR-379-5p está reduzida, levando ao aumento de AKR1C3. Portanto, a

elevação de AKR1C3, desregulada pela diminuição do miR-379-5p, cria um ambiente que favorece a sobrevivência das células de LMC mesmo na presença do tratamento com TKIs, contribuindo para a resistência ao medicamento.

Potenciais alvos terapêuticos emergentes

A identificação de novos alvos moleculares tem se mostrado essencial para superar a resistência aos TKIs na LMC. A proteína quinase CK2 tem se destacado como um alvo terapêutico relevante, especialmente em células portadoras da mutação T315I, reconhecida como uma das mais resistentes às terapias atuais. Estudos demonstraram que a CK2 está hiperativada nessas células, promovendo a ativação de múltiplas vias pró-sobrevivência, incluindo AKT, NF- κ B, rpS6, LYN, STAT3 e STAT5, e contribuindo para o fenótipo resistente. Verificou-se ainda que a inibição farmacológica de CK2 com CX-4945 ou sua deleção genética reduz a fosforilação dessas vias, promove apoptose, diminui a expressão de BCR-ABL1 e sensibiliza as células a TKIs como ponatinibe e bosutinibe, inclusive em condições adversas como hipóxia ou presença de células do estroma. Esses achados reforçam a CK2 como um potencial alvo terapêutico emergente, abrindo novas perspectivas para o manejo da resistência na LMC (Meza *et al.*, 2025).

Paralelamente, outro eixo relevante envolve ASXL1–ALOX5–BLTR–AKT como uma via de grande relevância. Miyashita *et al.* (2025) demonstraram que mutações no gene ASXL1, presentes em uma parcela expressiva de pacientes em fase crônica, promovem a ativação sustentada da via de sinalização ALOX5–BLTR, resultando em fosforilação contínua da proteína AKT e garantindo a sobrevivência das células-tronco leucêmicas independentemente da BCR-ABL1. Além disso, outro aspecto identificado é

que a inibição de ALOX5 ou do BLTR não se limita a restaurar a sensibilidade aos TKIs, mas também interfere diretamente em vias de sobrevivência celular essenciais para a manutenção do clone leucêmico resistente. Ademais, o uso de antagonistas de BLTR como o LY293111, já avaliado em outros contextos clínicos, sugere viabilidade de incorporação em combinações terapêuticas, consolidando esse eixo como uma promissora perspectiva para o tratamento da LMC.

Novos inibidores duplos, como KF1601, mostram eficácia em modelos de LMC em fase blástica com mutação T315I, bloqueando simultaneamente BCR-ABL1 e FLT3. O KF1601 inibiu efetivamente a via BCR-ABL1, inclusive na presença da mutação T315I, suprimiu a proliferação de células resistentes e bloqueou a via FLT3, que contribui para a resistência aos tratamentos. Em modelos animais, promoveu regressão tumoral completa e prolongou a sobrevida, com eficácia comparável ao ponatinibe, e apresentou perfil de segurança superior, sem causar trombose ou danos arteriais, devido à menor inibição da quinase KDR e menor impacto sobre a função plaquetária, reduzindo o risco de eventos tromboinflamatórios (KWON *et al.*, 2025).

De forma complementar, foi avaliado o efeito anti leucêmico do KW-2478, inibidor específico de HSP90 α (Heat Shock Protein 90 α), especialmente em células de LMC resistentes ao imatinibe, se mostrando altamente seguro e eficaz, induzindo parada do ciclo celular na fase G2/M, ativação de caspases e disfunção mitocondrial. Além disso, o composto reduziu a expressão de BCR-ABL1 e de seus sinais *downstream*, como p-STAT5, via interferência na função chaperona de HSP90 α , sem provocar uma resposta de estresse de choque térmico significativa, e apresentou efeito sinérgico com imatinibe na inibição da proliferação e indução

de apoptose. Em modelos animais, KW-2478 diminuiu a infiltração tumoral, reduziu contagem de leucócitos e prolongou a sobrevida, confirmando seu potencial como terapia eficaz e segura, especialmente em combinação com TKI, para superar resistência ou intolerância na LMC (ZENG *et al.*, 2022).

Novos moduladores multiquinase, como o JKST6, também mostraram potencial para superar resistência ao imatinibe. Pesquisas demonstraram que o JKST6 atua de forma potente e seletiva em células de LMC resistentes, induzindo apoptose e suprimindo a viabilidade celular em concentrações nanomolares. Esse composto inibe a via de sinalização BCR-ABL1/STAT5 e reduz a fosforilação de diversas outras proteínas-chave na proliferação celular, como Src, P38-MAPK e S6. Além de sua ação direta, o composto demonstrou efeitos sinérgicos com o Imatinibe, sendo capaz de restaurar a sensibilidade em células de LMC que haviam desenvolvido resistência ao TKI (ARANDA-TAVÍO *et al.*, 2021).

Outra abordagem promissora para superar a resistência medicamentosa evidenciada por Yin *et al.* (2023), especialmente a causada pela mutação T315I no BCR-ABL1, é o uso do composto chidamida, um inibidor de desacetilase de histona (HDACi), utilizado atualmente para tratar linfomas de células T periférico. Os autores apresentaram em sua pesquisa que a chidamida consegue superar a resistência em células células Ba/F3 expressando T315I, regulando *cross-talk* entre as vias de sinalização de apoptose e autofagia. Nesses modelos, a análise da via de sinalização mostrou que a chidamida induziu a acetilação de H3, reduziu a expressão de pAKT e aumentou a expressão de pSTAT5. Quando combinada com TKIs como imatinibe ou nilotinibe, a chidamida apresentou efeito antitumoral potencializado, reforçando seu potencial como

abordagem terapêutica combinada para pacientes com a mutação T315I.

Estratégias de terapia combinada

No contexto da LMC, estratégias de terapia combinada têm se mostrado promissoras para superar a resistência aos TKIs. Duan *et al.* (2024) expuseram em sua pesquisa que células resistentes ao imatinibe apresentam alterações metabólicas, como aumento da glicólise (efeito Warburg) e maior dependência de metabolismo oxidativo, aminoácidos, ácidos graxos e glutamina. A combinação de imatinibe com o Chiglitazar (Chi), modulador do metabolismo da glicose, aumentou significativamente a apoptose, induziu parada do ciclo celular na fase S, normalizou níveis de glicose, lactato, piruvato, ECAR e OCR, e modulou proteínas-chave, incluindo aumento de PPAR γ e redução de P-STAT5. Mecanicamente, o Chi reverteu a resistência da via PPAR γ /mTOR/PKM2, diminuindo a fosforilação de mTOR, aumentando AMPK e regulando negativamente Glut1 e PKM2, efeito confirmado por ensaios de silenciamento de PPAR γ . Em modelos *in vivo*, o tratamento combinado reduziu o peso do baço, a proliferação celular, a infiltração de blastos e prolongou a sobrevivência dos camundongos resistentes, evidenciando a eficácia dessa abordagem combinatória como estratégia terapêutica da LMC.

Complementarmente, um estudo indicou que a EPHB4 desempenha um papel fundamental na LMC, sendo superexpressa em pacientes com LMC em comparação aos controles saudáveis e promovendo a proliferação celular e resistência à imatinibe. A interferência na expressão de EPHB4 por *knockdown* em células K562 resultou em significativa redução da proliferação *in vitro* e aumento da sensibilidade ao imatinibe, sugerindo que EPHB4 contribui para a resistência aos TKIs. O estudo também identificou o vandetanib como um inibidor potente de

EPHB4, ligando-se preferencialmente ao domínio intracelular, promovendo degradação via proteassoma e modulando vias de sinalização cruciais, como PI3K/AKT/mTOR e MAPK/ERK, além de induzir apoptose pela regulação de BCL-2, MCL-1 e BAX. Adicionalmente, a combinação de vandetanib com imatinibe apresentou efeito sinérgico *in vitro* e *in vivo* em células K562 resistentes, ampliando a indução de apoptose e promovendo maior inibição do crescimento tumoral em modelos de xenotransplante. Esses achados reforçam que EPHB4 pode ser explorada como alvo complementar em regimes terapêuticos combinados (MA *et al.*, 2022).

Semelhante a este estudo, foi investigado a combinação de ponatinibe e do inibidor duplo de PI3K/mTOR com VS-5584 (PoVS) que demonstrou efeito sinérgico contra células leucêmicas (K562 e LSC), permitindo reduzir de forma significativa às doses de ponatinibe necessárias para induzir citotoxicidade. O efeito sinérgico entre ponatinibe e VS-5584 pode ser explicado pela inibição simultânea de múltiplas vias de sinalização, enquanto o ponatinibe bloqueia BCR-ABL1, o VS-5584 promoveu supressão robusta da via PI3K/Akt/mTOR, induzindo apoptose parcial em células K562, mas reduzindo a viabilidade das células LSC principalmente por bloqueio do ciclo celular na transição G1-S. Esse efeito foi acompanhado pela modulação de fatores de transcrição oncogênicos (Myc, STAT3, NF- κ B, AP-1) e pelo aumento da atividade de C/EBP, resultando na repressão de genes associados à proliferação (MYC, CCNB1, EIF4E) e indução de genes supressores (CEBPA, CDKN2C). Notavelmente, o VS-5584 também reduziu a quiescência de células LSC em altas doses, o que é relevante para superar a resistência e prevenir recaídas (KAYABASI *et al.*, 2021).

Zhang *et al.* (2020), propuseram uma estratégia alternativa para o tratamento da LMC baseado em um novo composto derivado de acri dona 8q, que demonstrou potente atividade antiproliferativa contra a linhagem celular K562. Esse composto atuou de forma seletiva, induzindo parada do ciclo celular na fase G1 por meio da inibição da fosforilação da proteína do retinoblastoma (Rb) mediada pelas quinases CDK4/6. Além disso, o 8q promoveu apoptose tanto via mitocondrial quanto extrínseca, com ativação de caspases-9, -8 e -3. Estudos de modelagem molecular e *docking* indicaram uma interação estável entre 8q e CDK4/6, corroborando o mecanismo proposto. Notavelmente, o composto também exibiu atividade contra linhagens resistentes a adriamicina (K562/ADR) e outras células de LMC (KCL-22), sugerindo seu potencial como candidato terapêutico mesmo em contextos de resistência a quimioterápicos convencionais.

Assim como também, em linha com estratégias de reposicionamento de fármacos, uma pesquisa recente demonstrou que a associação dos anti-inflamatórios cilostazol e meloxicam exerce efeito sinérgico contra células de LMC (linhagem K562). O mecanismo proposto envolve a inibição conjunta da via de sinalização AKT-1 e a redução da expressão da oncoproteína c-Myc, resultando na supressão da proliferação celular e na ativação da apoptose. A combinação reduziu a viabilidade celular, aumentou a atividade da caspase-9, elevou o nível proteico de p-AMPK e diminuiu o de p-AKT-1, apresentando efeitos citotóxicos superiores aos fármacos isolados. Portanto, essa abordagem representa uma alternativa terapêutica promissora e potencialmente menos tóxica, que pode ser explorada para contornar a resistência aos tratamentos convencionais com TKIs (NADERBAR *et al.*, 2022).

O estudo de Tahvili, Nejati e Pazhang (2025), examinou o promissor efeito citotóxico do itraconazol e da vitamina D, isoladamente ou em combinação, em células K562 *in vitro* no tratamento da LMC. Especificamente, o itraconazol exerceu seu efeito antineoplásico ao inibir a ativação de proteínas relacionadas ao crescimento celular, como AKT, enquanto a vitamina D3 potencializou esse efeito ao ativar a via AMPK, promovendo apoptose via fosforilação de LKB1. Essa combinação levou à redução da fosforilação de AKT, aumento da atividade de AMPK e indução da apoptose. Além disso, observou-se aumento da razão Bax/Bcl-2, redução da distribuição subcelular de β -catenina e alterações na fosforilação de AKT, p65 e AMPK, indicando que a terapia combinatória age por múltiplos mecanismos, inibindo a sobrevivência e o crescimento das células leucêmicas. Esses achados sugerem que a combinação de vitamina D e itraconazol pode representar uma estratégia mais eficiente que os tratamentos isolados, embora sejam necessários estudos adicionais para validar seu efeito em modelos clínicos.

Abordagens para erradicar células-tronco leucêmicas resistentes

A resistência adquirida à ponatinibe na LMC pode ocorrer por mecanismos independentes de BCR-ABL, envolvendo a ativação do eixo CXCR2 e a manutenção de características de células-tronco leucêmicas (LSCs). Kim *et al.* (2023) evidenciaram que células resistentes apresentam aumento de IL-8 e GRO $\alpha/\beta/\gamma$, bem como maior expressão de CXCR2, sugerindo que esse eixo contribui para a sobrevivência celular e a resistência a TKI. A inibição farmacológica de CXCR2 com SB225002, um antagonista seletivo desse receptor, demonstrou efeitos antitumorais significativos em células resistentes, incluindo redução da viabilidade celular, bloqueio do ciclo G2/M, aumento do ROS mi-

tocondrial e indução de apoptose, além de suprimir a sinalização PI3K/Akt/mTOR, uma via conhecida por contribuir para a manutenção da resistência TKI independente do BCR-ABL.

Adicionalmente, foi demonstrado que a edição genética dirigida BCR-ABL utilizando CRISPR/Cas9 com dual-sgRNAs é altamente eficaz na eliminação específica do gene de fusão em células de LMC, tanto em linhas celulares quanto em células primárias de pacientes, resultando em mutação *frameshift* e produção de proteína BCR truncada, sem afetar significativamente os genes constituintes. A interrupção do BCR-ABL reduziu a fosforilação da proteína e a ativação de vias *downstream*, como STAT5, MAPK, ERK, c-myc, β -catenina e ciclina D1, comprometendo a sobrevivência, a proliferação e a clonogenicidade das células leucêmicas, enquanto aumentou a apoptose. Em modelos murinos, a estratégia prolongou a sobrevivência e diminuiu a infiltração de células leucêmicas em fígado e baço, evidenciando eficácia *in vivo* (ZENG *et al.*, 2024).

Wu *et al.* (2025) revelaram em seu trabalho que a PAK6 é um regulador central da resistência da LMC aos TKIs por meio do eixo PAK6/MDM2/p21, no qual sua supressão aumenta apoptose, bloqueia o ciclo celular em G2/M e induz senescência independente de p53, além de ativar respostas a danos no DNA, tornando as células mais vulneráveis. Translacionalmente, o inibidor pan-PAK PF-3758309, especialmente em combinação com imatinibe, potencializou a eliminação de células-tronco leucêmicas CD34⁺ resistentes, indicando que a simples inibição de BCR-ABL1 é insuficiente. Esses achados posicionam a PAK6 como um alvo terapêutico promissor, permitindo restaurar a sensibilidade aos TKIs, reduzir recaídas e desenvolver estratégias combinadas que integrem apoptose, senescência e vulnerabilidade ao da-

no no DNA, aproximando a LMC de um controle prolongado ou cura funcional.

De forma complementar, Dudka *et al.* (2022) demonstraram em seu trabalho que, na LMC, a resposta integrada ao estresse (ISR) contribui para a resistência aos TKIs, como o imatinibe, funcionando como um “escudo” protetor das células leucêmicas, quando ela entra em fase blástica. Os autores afirmaram que bloquear a ISR simultaneamente ao uso do imatinibe aumentou significativamente a eficácia do tratamento, eliminando células resistentes tanto *in vitro* quanto em modelos de camundongos, inclusive aqueles com mutação PTPN11, que hiperativa as vias STAT5 e RAS/RAF/MEK/ERK. A abordagem combinada reduziu a expressão de genes ligados ao estresse, sobrevivência e proliferação, sugerindo que terapias personalizadas com base no perfil genético do paciente podem melhorar a resposta ao tratamento.

Estudos indicam que moléculas reguladoras como os microRNAs (miRNAs) e as proteases específicas da ubiquitina (USPs) participam do processo de resistência aos TKIs. Chen *et al.* (2022), observaram em seu trabalho que a proteína USP6 estava aumentada em amostras de LMC resistentes ao imatinibe, e esse aumento estava ligado a pior prognóstico. Em testes laboratoriais, a superexpressão de USP6 reduziu a apoptose normalmente induzida pelo imatinibe, mostrando sua ligação com a quimiorresistência. O mecanismo encontrado foi que o USP6 promove a ubiquitinação da enzima GLS1, diminuindo seus níveis. Como a GLS1 é essencial para o metabolismo tumoral, sua redução favorece a sobrevivência das células leucêmicas resistentes, mesmo durante o tratamento. Esse processo é regulado pelo miR-146a-5p, que atua controlando a via USP6/GLS1. Outro achado identificado pelos cientistas é que exossomos derivados de células-tronco mesenquimais do cordão umbilical humano foram capa-

zes de reverter essa resistência. Eles aumentaram a ação do miR-146a-5p, suprimiram o U-SP6 e restauraram os níveis de GLS1, o que reativou a apoptose induzida pelo imatinibe em células resistentes.

CONCLUSÃO

A análise realizada evidenciou avanços significativos na inibição de vias de sinalização celular na LMC, mostrando que a resistência aos TKIs vai além das mutações no gene BCR-ABL1, envolvendo vias como ERK1/2, PI3-K/AKT/mTOR, RAS/MAPK, JAK/STAT, além da ação de microRNAs e proteínas moduladoras. Os resultados indicam que a inibição isolada da oncoproteína BCR-ABL1 apresenta

eficácia limitada na erradicação completa das células leucêmicas. Estratégias promissoras para superar essa resistência incluem a utilização de novos compostos, terapias combinadas, antagonistas de EPHB4, reposicionamento de fármacos e abordagens direcionadas às células-tronco leucêmicas resistentes, com efeitos demonstrados em modelos animais. Como perspectivas futuras, destaca-se a necessidade de validação dessas abordagens em ensaios clínicos e estudos translacionais, com ênfase em segurança, eficácia e tolerabilidade das combinações terapêuticas, bem como aprofundamento na investigação de biomarcadores de resistência e modulação de microRNAs, visando otimizar o tratamento da LMC e alcançar uma cura funcional e definitiva.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ARANDA-TAVÍO, H. *et al.* JKST6, a novel multikinase modulator of the BCR-ABL1/STAT5 signaling pathway that potentiates direct BCR-ABL1 inhibition and overcomes imatinib resistance in chronic myelogenous leukemia. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, v. 144, p. 112330, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112330>.
- CHEN, X. *et al.* HucMSC exosomes promoted imatinib-induced apoptosis in K562-R cells via a miR-145a-5p/USP6/GLS1 axis. *Cell Death and Disease*, v. 13, n. 92, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41419-022-04592-3>.
- CHIOU, J. *et al.* CREB/Sp1-mediated MCL1 expression and NFκB-mediated ABCB1 expression modulate the cytotoxicity of daunorubicin in chronic myeloid leukemia cells. *Toxicology and Applied Pharmacology*, v. 435, p. 115847, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.taap.2022.115847>.
- DUAN, H. *et al.* Chigitazar diminishes the Warburg effect through PPARγ/mTOR/PKM2 and increases the sensitivity of imatinib in chronic myeloid leukemia. *Experimental Hematology & Oncology*, v. 13, n. 121, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40164-024-00321-7>.
- DUDKA, W. *et al.* Targeting integrated stress response with ISRIB combined with imatinib treatment attenuates RAS/RAF/MAPK and STAT5 signaling and eradicates chronic myeloid leukemia cells. *BMC Cancer*, v. 22, n. 1254, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12885-022-09154-2>.
- JABBOUR, E.; KANTARJIAN, H. Chronic Myeloid Leukemia: A Review. *JAMA*, v. 333, n. 18, p. 1618–1629, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2025.1618>.
- KAYABASI, C. *et al.* PI3K/mTOR dual-inhibition with VS-5584 enhances anti-leukemic efficacy of ponatinib in blasts and Ph-negative LSCs of chronic myeloid leukemia. *European Journal of Pharmacology*, v. 910, p. 174446, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.174446>.
- KIM, J. *et al.* CXCR2 inhibition overcomes ponatinib intolerance by eradicating chronic myeloid leukemic stem cells through PI3K/Akt/mTOR and dipeptidylpeptidase IV (CD26). *Heliyon*, v. 9, e22091, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e22091>.
- KWON, H-J. *et al.* KF1601, a dual inhibitor of BCR::ABL1 and FLT3, overcomes drug resistance in FLT3+ blast phase chronic myeloid leukemia. *Molecular Cancer*, v. 24, n. 114, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12943-025-0114-7>.
- LAHMOUAD, M. *et al.* Mechanisms and signaling pathways of tyrosine kinase inhibitor resistance in chronic myeloid leukemia: A comprehensive review. *Leukemia Research Reports*, v. 24, n. 100533, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lrr.2025.100533>.
- LEAK, S.; HORNE, G. A.; COPLAND, M. Targeting BCR-ABL1-positive leukaemias: a review article. *Cambridge Prisms: Precision Medicine*, v. 1, n. 21, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1017/cpm.2023.21>.
- MA, W. *et al.* Vandetanib drives growth arrest and promotes sensitivity to imatinib in chronic myeloid leukemia by targeting ephrin type-B receptor 4. *Molecular Oncology*, v. 16, p. 2747–2765, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1002/1878-0261.13172>.
- MARTINS, I. M. C. *et al.* Manejo e terapias alvo para leucemia mieloide crônica: uma revisão das opções atuais e suas perspectivas futuras. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 7, n. 5, 2024. DOI: <https://doi.org/10.34119/bjhrv7n5-123>.
- MEZA, C. P. Q. *et al.* Critical role of protein kinase CK2 in chronic myeloid leukemia cells harboring the T315I BCR::ABL1 mutation. *International Journal of Biological Macromolecules*, v. 286, p. 138305, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2025.138305>.
- MIYASHITA, N. *et al.* CML with mutant ASXL1 showed decreased sensitivity to TKI treatment via upregulation of the ALOX5-BLTR signaling pathway. *Cancer Science*, v. 116, p. 1115–1125, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1111/cas.15789>.
- NADERBAR, L.; PAZHANG, Y.; REZAIE, J. Inhibiting AKT signaling pathway with cilostazol and meloxicam synergism for suppressing K562 cells in vitro. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, v. 36, n. 11, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1002/jbt.23123>.

NIE, Z-Y. *et al.* De-regulated STAT5A/miR-202-5p/USP15/Caspase-6 regulatory axis suppresses CML cell apoptosis and contributes to imatinib resistance. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, v. 39, n. 17, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13046-020-01717-3>.

OLIVEIRA, C. W. M. *et al.* Leucemia mieloide crônica: avanços em diagnóstico, tratamento e prognóstico. *Revista Contemporânea*, v. 4, n. 12, 2024. DOI: <https://doi.org/10.56083/rc.v4i12.456>.

PAN, D. *et al.* AKR1C3 decreased CML sensitivity to imatinib in bone marrow microenvironment via dysregulation of miR-379-5p. *Cellular Signalling*, v. 84, n. 110038, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2021.110038>.

TAHVILI, M.; NEJATI, V.; PAZHANG, Y. Vitamin D3 augments cytotoxic effect of itraconazole on chronic myelogenous leukemia cell line: a synergic effect on AMPK/AKT signaling pathway. *Molecular Biology Reports*, v. 52, n. 598, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11033-025-0598-7>.

TSUBAKI, M. *et al.* Activation of ERK1/2 by MOS and TPL2 leads to dasatinib resistance in chronic myeloid leukaemia cells. *Cell Proliferation*, v. 56, e13420, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1111/cpr.13420>.

WU, A. *et al.* Identification of a PAK6-mediated MDM2/p21 axis that modulates survival and cell cycle control of drug-resistant stem/progenitor cells in chronic myeloid leukemia. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 26, n. 5633, 2025. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms26095633>.