JNT FACIT BUSINESS AND TECHNOLOGY JOURNAL
ISSN: 2526-4281 - ANO 2026 - MÊS DE NOVEMBRO
Ed. 79. Vol. 1 - Págs. 3-16
DOI: 10.5281/zenodo.24308922



CAPES

CNPq
Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico

QUALIS A2



ANÁLISE COMPUTACIONAL IN SILICO DE VARIANTES FLT3 D835Y E TP53 T150I ASSOCIADAS À LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA COM DADOS DO CLINVAR[1]

IN SILICO COMPUTATIONAL ANALYSIS OF FLT3 D835Y AND TP53 T150I VARIANTS ASSOCIATED WITH ACUTE MYELOID LEUKEMIA USING CLINVAR DATA

Ana Beatriz da Silva SOARES
Centro Universitário Uninovafapi
E-mail: anabya823@gmail.com
ORCID: http://orcid.org/0009-0005-3977-8308

Érick Soares dos REIS
Centro Universitário Uninovafapi
E-mail: ericksoares1000@gmail.com
ORCID: http://orcid.org/0009-0002-6551-8313

Milene Fernanda Batista da SILVA
Centro universitário Uninovafapi
E-mail: fernandamilene738@gmail.com
ORCID: http://orcid.org/0009-0006-1899-5167

Nielly Samantha de Paiva NASCIMENTO
Centro Universitário Uninovafapi
E-mail: niellysamanthapessoal@gmail.com
ORCID: http://orcid.org/0009-0005-8255-2726

Tacyana Pires de Carvalho COSTA
Centro Universitário Uninovafapi
E-mail: tacyana.carvalho@uninovafapi.edu.br
ORCID: http://orcid.org/0000-0001-8106-5444

RESUMO

A leucemia mieloide aguda (LMA) é uma neoplasia hematológica caracterizada por elevada heterogeneidade genética e molecular, envolvendo alterações em genes relacionados à proliferação celular, sinalização e estabilidade genômica. Nesse contexto, análises computacionais in silico de variantes genéticas podem contribuir para a caracterização molecular da doença. Este estudo teve como objetivo analisar variantes nos genes FLT3 e TP53 associadas à LMA, utilizando informações disponíveis no banco de dados ClinVar e dados complementares da literatura científica. Foi conduzido um estudo

[1] COMO CITAR: (ABNT): SOARES, A. B. S.; REIS, É. S.; SILVA, M. F. B.; NASCIMENTO, N. S. P.; COSTA, T. P. C. Análise Computacional In Silico de Variantes FLT3 D835Y e TP53 T150I Associadas à Leucemia Mieloide Aguda com Dados do Clinvar. **JNT Facit Business and Technology Journal.** Qualis A2. ISSN: 2526-4281, Mês de Novembro de 2026 - Ed. 79. VOL. 01. Págs. 3-16. Disponível: http://revistas.faculdadefacit.edu.br. Acesso em: ___/___/___.

descritivo e exploratório, no qual foram selecionadas as variantes FLT3 NM_004119.3:c.2503G>T (p.Asp835Tyr; D835Y) e TP53 NM_000546.6:c.449C>T (p.Thr150Ile; T150I). As informações obtidas foram organizadas e analisadas quanto à nomenclatura, tipo de variante, localização cromossômica, consequência proteica, condição associada e classificações disponíveis, sendo posteriormente comparadas com evidências da literatura. Ambas as variantes foram caracterizadas como variantes de nucleotídeo único com consequência missense. A variante FLT3 D835Y apresentou associação com a LMA e evidências experimentais de ativação constitutiva da proteína, enquanto a variante TP53 T150I apresentou classificações conflitantes, não permitindo estabelecer efeito patogênico definido. Conclui-se que a integração de dados do ClinVar e da literatura científica constitui uma estratégia relevante para a caracterização molecular de variantes associadas à LMA, reforçando o papel das análises computacionais como ferramentas estratégicas na interface entre bioinformática e saúde.

Palavras-chave: Leucemia mieloide aguda. FLT3. TP53. Bioinformática. Análise in silico.

ABSTRACT

Acute myeloid leukemia (AML) is a hematological neoplasm characterized by high genetic and molecular heterogeneity, involving alterations in genes related to cell proliferation, signaling, and genomic stability. In this context, computational in silico analyses of genetic variants can contribute to the molecular characterization of the disease. This study aimed to analyze variants in the FLT3 and TP53 genes associated with AML, using information available in the ClinVar database and complementary data from the scientific literature. A descriptive and exploratory in silico study was conducted, in which the variants FLT3 NM_004119.3:c.2503G>T (p.Asp835Tyr; D835Y) and TP53 NM_000546.6:c.449C>T (p.Thr150Ile; T150I) were selected. The information obtained was organized and analyzed regarding nomenclature, variant type, chromosomal location, protein consequence, associated condition, and available classifications, and subsequently compared with evidence from the literature. Both variants were characterized as single nucleotide variants with missense consequences. The FLT3 D835Y variant showed association with AML and experimental evidence of constitutive protein activation, while the TP53 T150I variant presented conflicting classifications, preventing the establishment of a defined pathogenic effect. The results demonstrate that the identification of missense variants alone is not sufficient to determine their biological or clinical significance, requiring individual assessment of the available evidence. It is concluded that the integration of ClinVar data and scientific literature represents a

relevant strategy for the molecular characterization of variants associated with AML, reinforcing the role of computational analyses as strategic tools at the interface between bioinformatics and health.

Keywords: Acute myeloid leukemia. FLT3. TP53. Bioinformatics. In silico analysis.

INTRODUÇÃO

As leucemias constituem um grupo heterogêneo de neoplasias hematológicas caracterizadas pela proliferação e acúmulo de células hematopoéticas anormais, comprometendo a produção das células sanguíneas normais. Entre elas, destaca-se a leucemia mieloide aguda (LMA), marcada pela proliferação clonal de células da linhagem mieloide e por elevada heterogeneidade biológica e molecular (Dinardo *et al.*, 2023; Padmakumar *et al*., 2021). Essa diversidade resulta da coexistência de diferentes alterações citogenéticas e moleculares, que afetam processos fundamentais como regulação da transcrição, sinalização celular, metabolismo, modificações epigenéticas e manutenção da estabilidade genômica (Kayser; Levis, 2023).

O avanço das técnicas de sequenciamento e caracterização molecular permitiu identificar variantes genéticas recorrentes e definir subgrupos biologicamente distintos da LMA, tornando a avaliação genética componente essencial para classificação, estratificação de risco e definição de estratégias terapêuticas (Döhner *et al*., 2022; Duncavage *et al*., 2022). Essa paisagem molecular complexa inclui mutações pontuais, inserções, deleções e alterações cromossômicas, que podem interferir em vias de sinalização, resposta ao dano ao DNA e mecanismos de regulação da expressão gênica (Romer-Seibert; Meyer, 2021). Nesse contexto, a caracterização genética integrada é fundamental para compreender a complexidade da arquitetura molecular da LMA e orientar condutas clínicas (Jalte *et al*., 2023).

Entre os genes frequentemente associados à LMA, destacam-se FLT3 e TP53, que participam de mecanismos celulares distintos. O FLT3 está relacionado à sinalização proliferativa mediada por receptor tirosina-quinase, e mutações como D835Y podem promover ativação constitutiva da proteína (Yamamoto *et al*., 2001; Choudhary *et al*., 2005; Lee *et al*., 2022; Al-Subaie; Kamaraj, 2021; Gao *et al*., 2025; Mirza *et al*., 2024). Já o TP53 atua como supressor tumoral, regulando a resposta ao dano genético, e suas variantes missense apresentam efeitos funcionais variados, nem sempre patogênicos (Wong; Link, 2024; Santini; Stahl; Sallman, 2024). A ocorrência de diferentes combinações de mutações em um mesmo paciente reforça a complexidade da arquitetura molecular da

LMA e a necessidade de estratégias capazes de interpretar essas alterações de maneira integrada.

Nesse cenário, análises computacionais in silico utilizando bancos de dados públicos como o ClinVar constituem ferramentas relevantes para a caracterização molecular de variantes genéticas. Este estudo teve como objetivo analisar variantes nos genes FLT3 e TP53 associadas à LMA, utilizando dados disponíveis no ClinVar e na literatura científica, identificando e caracterizando suas respectivas alterações moleculares, descrevendo as consequências proteicas, comparando as informações obtidas com evidências já publicadas e discutindo suas possíveis implicações biológicas no contexto da doença.

METODOLOGIA

Delineamento do Estudo

Foi realizado um estudo descritivo, exploratório e in silico, baseado na análise de variantes genéticas associadas à leucemia mieloide aguda (LMA), utilizando informações disponíveis em banco de dados público e dados complementares da literatura científica. O estudo foi direcionado aos genes FLT3 e TP53, selecionados por sua relevância na biologia molecular da LMA e pela disponibilidade de informações sobre variantes no ClinVar.

Para cada gene, foi selecionada uma variante genética associada à LMA, sendo analisadas as variantes FLT3 NM_004119.3:c.2503G>T (p.Asp835Tyr) e TP53 NM_000546.6:c.449C>T (p.Thr150Ile).

Seleção dos Genes e das Variantes

Foram selecionados os genes FLT3 e TP53, considerando sua relação com mecanismos moleculares envolvidos na leucemia mieloide aguda. A seleção das variantes foi realizada a partir das informações disponíveis no ClinVar, considerando a presença de registros relacionados à LMA e a disponibilidade de dados referentes à nomenclatura da variante, consequência proteica, localização cromossômica e classificação apresentada no banco de dados.

No gene FLT3, foi selecionada a variante NM_004119.3:c.2503G>T, correspondente à alteração proteica p.Asp835Tyr (D835Y). No gene TP53, foi selecionada a variante NM_000546.6:c.449C>T, correspondente à alteração proteica p.Thr150Ile (T150I).

Fonte dos Dados

Os dados das variantes foram obtidos no ClinVar, banco de dados público do National Center for Biotechnology Information (NCBI), que reúne informações sobre variantes genéticas humanas e suas relações com condições clínicas(Landrum *et al.,* 2025)**.** As informações obtidas foram organizadas e analisadas segundo os atributos disponíveis no ClinVar, incluindo: nomenclatura, o tipo de variante, localização cromossômica, consequência proteica, condição associada e classificações disponíveis.

Organização e Análise dos Dados

Os dados obtidos foram organizados em planilhas no Microsoft Excel e, posteriormente, sistematizados em tabelas no Microsoft Word para apresentação dos resultados. Em seguida, os achados foram confrontados com evidências científicas previamente publicadas, possibilitando a discussão da relevância funcional e clínica das variantes identificadas.

A análise foi realizada de forma descritiva e comparativa, considerando as características individuais de cada variante e as evidências disponíveis para sua interpretação. Não foram realizadas análises de frequência populacional, distribuição entre subtipos da LMA ou análises de enriquecimento gênico, uma vez que essas abordagens não fizeram parte dos procedimentos realizados neste estudo.

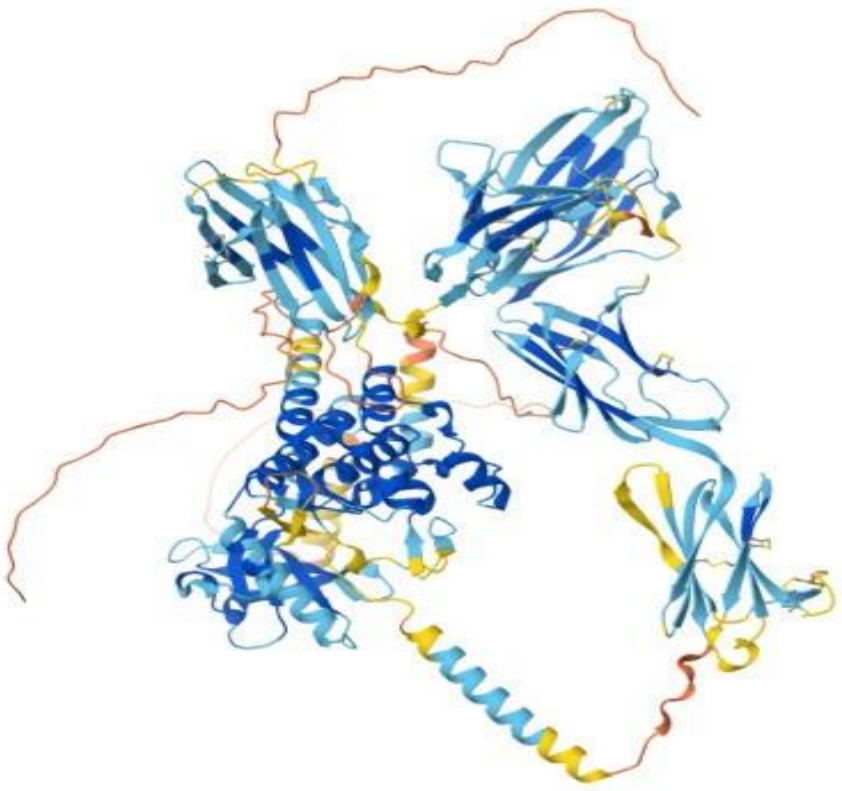
RESULTADOS

Caracterização dos Genes Selecionados

Foram selecionados os genes FLT3 (*fms-related receptor tyrosine kinase 3*) e TP53 (*tumor protein p53*), ambos relacionados à fisiopatologia molecular da leucemia mieloide aguda (LMA).

O gene FLT3 codifica um receptor tirosina-quinase de membrana pertencente à classe III dos receptores tirosina-quinase, envolvido na sinalização relacionada à proliferação, sobrevivência e diferenciação das células hematopoéticas. Alterações ativadoras em FLT3 estão associadas à sinalização proliferativa anormal e constituem alterações moleculares relevantes na LMA. A estrutura tridimensional da proteína FLT3 está apresentada na Figura 1.

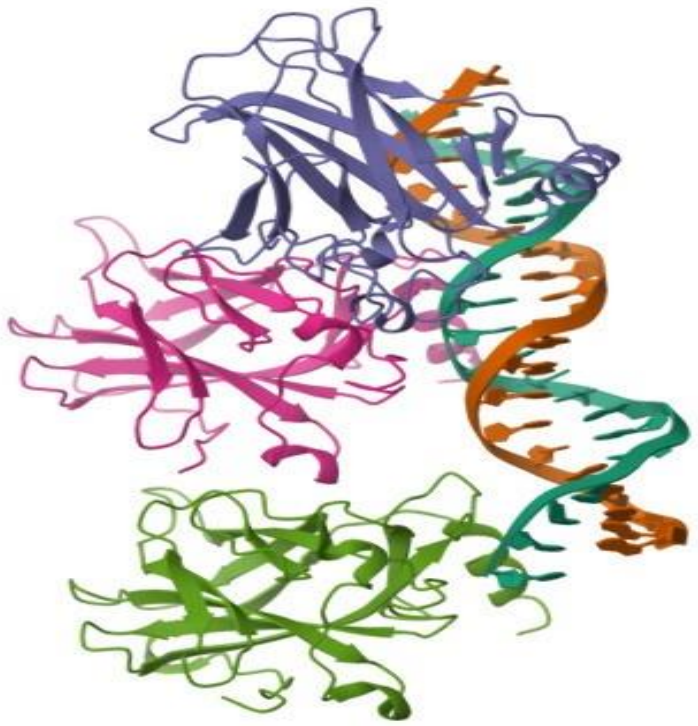
Figura 1: Estrutura tridimensional da proteína FLT3.



Legenda: Representação tridimensional da proteína FLT3, destacando sua estrutura molecular em conformação auto inibida.
Fonte: RCSB Protein Data Bank (PDB 1RJB).

O gene TP53 codifica a proteína p53, um supressor tumoral envolvido na resposta celular ao estresse e aos danos no DNA, participando de processos como parada do ciclo celular, senescência e apoptose. Alterações em TP53 estão associadas a determinados perfis moleculares e citogenéticos das neoplasias mieloides e apresentam relevância na caracterização biológica e clínica da LMA. A estrutura tridimensional do domínio central da proteína TP53 em complexo com DNA está apresentada na Figura 2.

Figura 2: Estrutura tridimensional do domínio central da proteína TP53 em complexo com DNA



Legenda: Representação tridimensional do domínio central da proteína TP53 associado ao DNA.
Fonte: RCSB Protein Data Bank (PDB 1TSR).

As principais características dos genes FLT3 e TP53, incluindo suas funções e relação com a LMA, estão apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1: Características dos genes selecionados.

Gene	Nome	Função principal	Relação com a LMA
FLT3	*fms-related receptor tyrosine kinase 3*	Receptor tirosina-quinase envolvido na sinalização, proliferação e sobrevivência celular	Alterações ativadoras podem promover sinalização proliferativa anormal e contribuir para a expansão de células leucêmicas
TP53	*tumor protein p53*	Supressor tumoral envolvido no controle do ciclo celular e na resposta a danos no DNA	Alterações podem comprometer mecanismos de controle celular e estão associadas a um grupo molecular específico da LMA

Legenda: LMA: leucemia mieloide aguda.
Fonte: Elaborado pelos autores (2026).

Caracterização das Variantes Identificadas

A análise das informações disponíveis no ClinVar permitiu identificar duas variantes selecionadas para este estudo: uma no gene FLT3 e outra no gene TP53.

No gene FLT3, foi identificada a variante NM_004119.3:c.2503G>T, correspondente à alteração proteica p.Asp835Tyr (D835Y). Trata-se de uma variante de nucleotídeo único com consequência molecular do tipo missense, localizada na região cromossômica 13q12.2. O registro do ClinVar relaciona essa variante à leucemia mieloide aguda e apresenta submissões classificadas como patogênicas para a condição registrada. A alteração corresponde à substituição do aminoácido ácido aspártico (Asp) por tirosina (Tyr) na posição 835 da proteína FLT3.

No gene TP53, foi identificada a variante NM_000546.6:c.449C>T, correspondente à alteração proteica p.Thr150Ile (T150I). Trata-se de uma variante de nucleotídeo único com consequência molecular do tipo missense, localizada em 17p13.1. A alteração promove a substituição do aminoácido treonina (Thr) por isoleucina (Ile) na posição 150 da proteína p53. Na consulta atual ao ClinVar, a variante apresenta classificações conflitantes, incluindo registro como variante de significado incerto e classificação provavelmente benigna em diferentes submissões; não há, no registro consultado, classificação somática de impacto clínico ou oncogenicidade. As características das variantes identificadas, incluindo suas alterações proteicas, tipo de variante, localização citogenética e condição associada, estão apresentadas na Tabela 2.

Tabela 2: Características das variantes genéticas identificadas.

Gene	Variante	Alteração proteica	Tipo de variante	Localização citogenética	Condição associada
FLT3	NM_004119.3:c.2503G>T	p.Asp835Tyr (D835Y)	SNV / missense	13q12.2	LMA
TP53	NM_000546.6:c.449C>T	p.Thr150Ile (T150I)	SNV / missense	17p13.1	LMA / condições relacionadas a TP53

Legenda: LMA: leucemia mieloide aguda; SNV: variante de nucleotídeo único.
Fonte: Elaborado pelos autores (2026), com dados do ClinVar.

Caracterização Molecular das Variantes

A variante FLT3 D835Y corresponde à substituição de um único nucleotídeo e resulta na troca do aminoácido ácido aspártico por tirosina na posição 835. A posição 835 está localizada no domínio tirosina-quinase de FLT3, sendo uma região funcionalmente relevante do receptor. O ClinVar registra a variante como missense e apresenta sua associação com LMA.

A variante TP53 T150I corresponde à substituição de treonina por isoleucina na posição 150 da proteína p53. A alteração também é classificada molecularmente como missense. A consulta ao ClinVar demonstra, entretanto, ausência de consenso entre os registros disponíveis quanto à sua interpretação, o que diferencia essa variante da D835Y

e constitui um aspecto relevante para sua análise. A caracterização das alterações moleculares das variantes analisadas está apresentada na Tabela 3.

Tabela 3: Caracterização das alterações moleculares

Gene	Variante	Tipo de alteração	Alteração proteica	Caracterização molecular
FLT3	D835Y	Missense	Asp → Tyr	Alteração localizada na região tirosina-quinase do receptor FLT3
TP53	T150I	Missense	Thr → Ile	Alteração na proteína p53, cuja interpretação no ClinVar apresenta classificações conflitantes

Legenda: Asp: ácido aspártico; Tyr: tirosina; Thr: treonina; Ile: isoleucina.
Fonte: Elaborado pelos autores (2026).

Síntese dos Resultados

A análise in silico resultou na identificação de duas variantes missense associadas aos genes selecionados: FLT3 D835Y e TP53 T150I. Embora ambas apresentem o mesmo tipo geral de consequência molecular, suas características e interpretações diferem.

A variante FLT3 D835Y apresenta associação registrada com LMA e está localizada em uma região funcional do receptor tirosina-quinase. Estudos experimentais disponíveis na literatura também investigam diretamente a atividade de FLT3 D835Y, incluindo sua resposta a inibidores específicos.

Em contraste, a variante TP53 T150I apresenta discordância entre classificações no ClinVar, não sendo adequado atribuir-lhe, com base apenas na presença no gene TP53, um efeito patogênico definido. Essa diferença demonstra que a identificação de uma variante deve ser acompanhada da análise das evidências disponíveis para a alteração específica.

Os resultados obtidos constituem a base para a comparação com a literatura científica, especialmente quanto às características funcionais de FLT3 D835Y, à heterogeneidade das alterações em TP53 e às implicações da interpretação individual de variantes moleculares na LMA.

DISCUSSÃO

A análise in silico realizada neste estudo permitiu identificar duas variantes missense em genes associados à leucemia mieloide aguda (LMA): **FLT3 D835Y** e **TP53**

T150I. Embora ambas correspondam a substituições de um único aminoácido, a literatura demonstra que suas interpretações biológicas não são equivalentes. De um lado, a variante FLT3 D835Y apresenta efeito ativador experimentalmente demonstrado; de outro, a variante TP53 T150I permanece com relevância funcional e clínica incerta, exigindo cautela na interpretação.

A variante **FLT3 D835Y** corresponde à substituição do ácido aspártico por tirosina na posição 835 da proteína FLT3, localizada no domínio tirosina-quinase do receptor. Essa região possui papel fundamental na regulação da atividade enzimática da proteína, e alterações nesse códon estão associadas à ativação constitutiva do receptor. Estudos clássicos demonstraram que mutações em D835 promovem fosforilação constitutiva e transformação celular (Yamamoto *et al*., 2001), enquanto análises funcionais evidenciaram ativação de vias como ERK, AKT e Shc, mas menor ativação de STAT5 em comparação às mutações FLT3-ITD (Choudhary *et al*., 2005). Essa diferença reforça que distintas classes de mutações em FLT3 produzem perfis funcionais variados.

Além disso, investigações recentes demonstraram que compostos específicos apresentam atividade inibitória contra FLT3/D835Y (Lee *et al*., 2022), confirmando sua relevância como alvo terapêutico. Os resultados encontrados neste estudo são compatíveis com a literatura que caracteriza a D835Y como uma alteração ativadora da FLT3 (Yamamoto *et al*., 2001; Al-Subaie; Kamaraj, 2021; Gao *et al*., 2025). Diferentemente de variantes para as quais predominam evidências preditivas, a D835Y possui suporte experimental clássico e robusta validação estrutural por modelagem computacional recente, confirmando sua capacidade de alterar a dinâmica e a atividade da proteína FLT3 (Mirza *et al*., 2024). A importância clínica das alterações em FLT3 também é reconhecida pela European LeukemiaNet (Döhner *et al*., 2022), que recomenda sua caracterização molecular para diagnóstico, estratificação genética e planejamento terapêutico.

A variante **TP53 T150I**, por sua vez, apresenta cenário distinto. No ClinVar, as classificações são conflitantes, incluindo registros como variante de significado incerto e provavelmente benigna, além de uma submissão patogênica sem critérios definidos. Wong e Link (2024) destacam que mutações em TP53 são heterogêneas e que variantes missense podem ter efeitos funcionais distintos, especialmente em hotspots como R175, Y220, G245, R248, R273 e R282, que apresentam propriedades dominantes negativas ou de ganho de função. Entretanto, T150I não corresponde a esses resíduos críticos, o que impede extrapolar mecanismos funcionais descritos para mutações recorrentes. Santini, Stahl e Sallman (2024) relatam que mutações em TP53 ocorrem em aproximadamente 5% a 10% dos casos de LMA de novo e são mais frequentes em neoplasias mieloides

relacionadas à terapia, mas ressaltam que o impacto depende do contexto genético e clonal.

Duncavage et al. (2022) também reforçam que a simples identificação de uma alteração em TP53 não permite estabelecer sua patogenicidade sem avaliação funcional e clínica detalhada (Duncavage *et al.,* 2022; Shah; Arber; Hiwase, 2025). Assim, a interpretação da T150I exige cautela, pois os dados disponíveis não sustentam um efeito patogênico definido.

A comparação entre as duas variantes evidencia que mutações missense não devem ser interpretadas de forma uniforme. Enquanto FLT3 D835Y possui suporte experimental robusto e relevância clínica estabelecida, TP53 T150I permanece como variante de significado incerto. Essa diferença ilustra a heterogeneidade molecular da LMA, que resulta da coexistência de múltiplas alterações genéticas e epigenéticas capazes de afetar processos como sinalização proliferativa, resposta ao dano genômico e manutenção da estabilidade celular (Padmakumar *et a*l., 2021; Kayser; Levis, 2023; Romer-Seibert; Meyer, 2021). Nesse sentido, a caracterização molecular deve considerar não apenas o tipo de mutação, mas também sua localização, conservação do resíduo e evidências funcionais específicas. A identificação de FLT3 D835Y pode ser interpretada dentro de um mecanismo molecular bem estabelecido de ativação aberrante da sinalização do receptor, enquanto a identificação de TP53 T150I evidencia a necessidade de uma análise mais criteriosa da variante individual.

Por fim, os resultados confirmam que análises in silico utilizando bancos públicos como o ClinVar, quando associadas à literatura científica, constituem ferramentas estratégicas para a investigação de variantes relacionadas à LMA. Essa abordagem não substitui estudos funcionais ou clínicos, mas contribui para organizar e interpretar dados genômicos de forma crítica. Além de ampliar a compreensão da biologia da doença, o uso de ferramentas computacionais fortalece a interface entre bioinformática e saúde, oferecendo suporte para futuras pesquisas e para a integração de dados moleculares na prática clínica. Nesse sentido, Jalte *et al*. (2023) destacam que a caracterização genética integrada é fundamental para compreender a complexidade da arquitetura molecular da LMA.

Implicações da Análise In Silico e Limitações

A utilização de bancos de dados públicos, como o ClinVar, possibilita reunir informações de diferentes estudos e registros de variantes, facilitando a caracterização inicial de alterações genéticas associadas à LMA. Essa abordagem contribui para a organização e interpretação crítica dos dados genômicos, permitindo identificar variantes

relevantes e discutir suas possíveis implicações biológicas. No entanto, a presença de uma variante em um banco de dados não significa necessariamente que haja consenso quanto à sua relevância clínica ou funcional, como evidenciado pela análise da TP53 T150I, que apresentou classificações conflitantes e ausência de dados somáticos específicos.

Essa limitação reforça que análises in silico devem ser compreendidas como uma etapa preliminar de investigação, e não como substitutas de estudos funcionais ou de avaliação clínica individual. Além disso, o número reduzido de genes e variantes analisados neste estudo não representa toda a complexidade molecular da LMA, que envolve múltiplas alterações genéticas e epigenéticas coexistindo em clones distintos. Outro aspecto relevante é a ausência de dados clínicos específicos, como frequência alélica, cariótipo, alterações de número de cópias, estado alélico de TP53 ou evolução longitudinal da doença, que poderiam modificar a interpretação das variantes. No caso de TP53, por exemplo, Wong e Link (2024) destacam a importância de determinar se a alteração ocorre em estado monoalélico ou multihit, o que exige investigação genética detalhada.

Portanto, os resultados obtidos demonstram a utilidade dos bancos de dados públicos para a identificação e caracterização inicial de variantes associadas à LMA, mas também evidenciam a necessidade de integrar informações moleculares, funcionais, citogenéticas e clínicas para uma interpretação mais abrangente. Essa integração é fundamental para que análises in silico possam contribuir de forma efetiva para a compreensão da biologia da doença e para o avanço de estratégias diagnósticas e terapêuticas.

CONCLUSÃO

A análise in silico realizada neste estudo permitiu identificar e caracterizar duas variantes missense associadas à leucemia mieloide aguda: FLT3 D835Y e TP53 T150I. Os resultados confirmaram que a FLT3 D835Y corresponde a uma alteração ativadora, com suporte experimental robusto e relevância clínica reconhecida, enquanto a TP53 T150I permanece como variante de significado incerto, sem evidências suficientes para atribuir-lhe efeito patogênico definido. Essa diferença evidencia a heterogeneidade molecular da LMA e reforça a necessidade de interpretações individualizadas para cada variante genética.

O estudo demonstrou a utilidade de bancos de dados públicos, como o ClinVar, para a caracterização inicial de variantes, mas também destacou limitações importantes, como a ausência de consenso em determinadas classificações e a necessidade de integrar informações moleculares, funcionais e clínicas para uma interpretação mais abrangente.

Dessa forma, análises in silico devem ser compreendidas como ferramentas complementares, capazes de organizar dados genômicos e orientar futuras investigações, mas não como substitutas de estudos experimentais ou clínicos.

Em síntese, os achados reforçam a importância da caracterização genética integrada na LMA, tanto para ampliar a compreensão da biologia da doença quanto para apoiar o desenvolvimento de estratégias diagnósticas e terapêuticas mais precisas. O uso combinado de bioinformática e literatura científica fortalece a interface entre pesquisa e prática clínica, contribuindo para avanços na medicina personalizada e para o manejo mais eficaz das neoplasias hematológicas.

REFERÊNCIAS

AL-SUBAIE, Abeer M.; KAMARAJ, Balu. The Structural Effect of FLT3 Mutations at 835th Position and Their Interaction with Acute Myeloid Leukemia Inhibitors: In Silico Approach. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 14, p. 7602, 2021. DOI: 10.3390/ijms22147602. Disponível em:https://doi.org/10.3390/ijms22147602. Acesso em: 18 set. 2026.

CHOUDHARY, Chunaram *et al*. AML-associated Flt3 kinase domain mutations show signal transduction differences compared with Flt3 ITD mutations. **Blood**, v. 106, n. 1, p. 265-273, 2005. DOI: 10.1182/blood-2004-07-2942. Disponível em: https://doi.org/10.1182/blood-2004-07-2942. Acesso em: 15 set. 2026.

DINARDO, Courtney D.; ERBA, Harry P.; FREEMAN, Sylvie D.; WEI, Andrew H. Acute myeloid leukaemia. **The Lancet**, v. 401, n. 10393, p. 2073-2086, 2023. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)00108-3. Disponível em: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00108-3. Acesso em: 30 ago. 2026.

DÖHNER, Hartmut *et al*. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. **Blood**, v. 140, n. 12, p. 1345-1377, 2022. DOI: 10.1182/blood.2022016867. Disponível em: https://doi.org/10.1182/blood.2022016867. Acesso em: 06 set. 2026.

DUNCAVAGE, Eric J. *et al*. Genomic profiling for clinical decision making in myeloid neoplasms and acute leukemia. **Blood**, v. 140, n. 21, p. 2228-2247, 2022. DOI: 10.1182/blood.2022015853. Disponível em: https://doi.org/10.1182/blood.2022015853. Acesso em: 09 out. 2026.

GAO, Shan *et al*. Rational design of next-generation FLT3 inhibitors in acute myeloid leukemia: From laboratory to clinics. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 301, p. 118214, 2026. DOI: 10.1016/j.ejmech.2025.118214. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2025.118214. Acesso em: 20 set. 2026.

JALTE, Meryem *et al*. FLT3 mutations in acute myeloid leukemia: unraveling the molecular mechanisms and implications for targeted therapies. **Cureus**, v. 15, n. 9, e45765, 2023. DOI: 10.7759/cureus.45765. Disponível em: https://doi.org/10.7759/cureus.45765. Acesso em: 10 set. 2026.

KAYSER, Sabine; LEVIS, Mark J. The clinical impact of the molecular landscape of acute myeloid leukemia. **Haematologica**, v. 108, n. 2, p. 308-320, 2023. DOI: 10.3324/haematol.2022.280801. Disponível em: https://doi.org/10.3324/haematol.2022.280801. Acesso em: 02 set. 2026.

LANDRUM, Melissa J. *et al*. ClinVar: updates to support classifications of both germline and somatic variants. **Nucleic Acids Research**, v. 53, n. D1, p. D1313-D1321, 2025. DOI: 10.1093/nar/gkae1090. Disponível em: https://doi.org/10.1093/nar/gkae1090. Acesso em: 28 set. 2026.

LEE, Je-Heon *et al*. Discovery of indirubin-3'-aminooxy-acetamide derivatives as potent and selective FLT3/D835Y mutant kinase inhibitors for acute myeloid leukemia. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 237, p. 114356, 2022. DOI: 10.1016/j.ejmech.2022.114356. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2022.114356. Acesso em: 17 set. 2026.

MIRZA, Zeenat; AL-SAEDI, Dalal A.; ALGANMI, Nofe; KARIM, Sajjad. Landscape of FLT3 Variations Associated with Structural and Functional Impact on Acute Myeloid Leukemia: A Computational Study. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, n. 6, p. 3419, 2024. DOI: 10.3390/ijms25063419. Disponível em: https://doi.org/10.3390/ijms25063419. Acesso em: 22 set. 2026.

PADMAKUMAR, Devipriya *et al*. A concise review on the molecular genetics of acute myeloid leukemia. **Leukemia Research**, v. 111, p. 106727, 2021. DOI: 10.1016/j.leukres.2021.106727. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.leukres.2021.106727. Acesso em: 31 ago. 2026.

ROMER-SEIBERT, Jessica S.; MEYER, Sarah E. Genetic heterogeneity and clonal evolution in AML. **Current Opinion in Hematology**, v. 28, n. 1, p. 64-70, 2021. DOI: 10.1097/MOH.0000000000000626. Disponível em: https://doi.org/10.1097/MOH.0000000000000626. Acesso em: 08 set. 2026.

SANTINI, Valeria; STAHL, Maximilian; SALLMAN, David A. TP53 mutations in acute leukemias and myelodysplastic syndromes: insights and treatment updates. **ASCO Educational Book**, v. 44, n. 3, e432650, 2024. DOI: 10.1200/EDBK_432650. Disponível em: https://doi.org/10.1200/EDBK_432650. Acesso em: 06 out. 2026.

SHAH, Mithun Vinod; ARBER, Daniel A.; HIWASE, Devendra K. TP53-mutated myeloid neoplasms: 2024 update on diagnosis, risk-stratification, and management. **American Journal of Hematology**, v. 100, supl. 4, p. 88-115, 2025. DOI: 10.1002/ajh.27655. Disponível em: https://doi.org/10.1002/ajh.27655. Acesso em: 12 out. 2026.

WONG, Terrence N.; LINK, Daniel C. Are TP53 mutations all alike? **Hematology: American Society of Hematology Education Program**, v. 2024, n. 1, p. 321-325, 2024. DOI: 10.1182/hematology.2024000556. Disponível em: https://doi.org/10.1182/hematology.2024000556. Acesso em: 20 out. 2026.

YAMAMOTO, Yasuhiro *et al*. Activating mutation of D835 within the activation loop of FLT3 in human hematologic malignancies. **Blood**, v. 97, n. 8, p. 2434-2439, 2001. DOI: 10.1182/blood.v97.8.2434. Disponível em: https://doi.org/10.1182/blood.v97.8.2434. Acesso em: 14 set. 2026.