após tratamento com ruxolitinibe por RNA-seq (acesso GEO: GSE69827). Para os ensaios funcionais e moleculares foram utilizadas células SET2 e HEL, que representam modelos celulares de NMP positivas para a mutação $JAK2^{V617F}$ com sensibilidade distinta à apoptose induzida por ruxolitinibe. A viabilidade celular foi avaliada por ensaio de MTT, apoptose por anexina V/PI e citometria de fluxo, e a sinalização celular por PCR quantitativo (PCRq) e Western blot. Para as comparações, foi utilizado o teste ANOVA e o pós-teste de Bonferroni. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. **Resultados:** O tratamento com ruxolitinibe impactou uma rede composta por genes relacionados à sinalização redox. Utilizando o ponto de corte de 2 vezes para qualquer direção, verificou-se que 16 genes eram diferencialmente expressos (6 com regulação negativa e 10 com regulação positiva), e os genes *DUOX1* e *DUOX2* foram identificados (e validados por PCRq) como possíveis moduladores da resposta ao ruxolitinibe ($p < 0.05$). DUOXes são isoenzimas que pertencem à família NADPH oxidase (NOX1-5 e DUOX1-2) e dedicadas à geração de EROs. Nas células SET2 e HEL, o DPI reduziu a viabilidade celular e, em concentrações baixas, potencializou significativamente a apoptose induzida por ruxolitinibe ($p < 0.05$). Utilizando análise de regressão não linear, os valores de IC_{50} para DPI em 48 horas foram de 4,2 e 0,5 μM, nas células SET2 e HEL, respectivamente. No cenário molecular, o DPI inibiu a fosforilação de proteínas efetoras da via PI3K/AKT/mTOR (S6RP) e JAK2/STAT (STAT3 e STAT5), e induziu a clivagem de PARP1 em células $JAK2^{V617F}$ positivas. O DPI combinado com o ruxolitinibe aumentou a clivagem da PARP1 nas células SET2 e a potencializou a redução da fosforilação induzida por ruxolitinibe de S6RP, STAT3 e STAT5 nas células HEL. **Discussão e conclusão:** Nosso estudo revela um potencial mecanismo de adaptação e resistência ao ruxolitinibe pela reprogramação transcricional da sinalização redox em células $JAK2^{V617F}$ positivas e expõe vulnerabilidades redox com potencial valor terapêutico nos modelos celulares de NPM. **Apoio:** FAPESP, CAPES e CNPq.

https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.10.205

205

ESTENOSES ARTERIAIS ASSOCIADA À TROMBOCITOSE ESSENCIAL.

T.C.M. Ribeiro, J.P. Portich, R.S. Ferrelli, E.T. Calvache, L.L.A. Silva, D.B. Lamaison, A.S. Ribeiro, E.D.D. Santos, C.S. Weber, A.A. Paz

Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS, Brasil

Introdução: A trombocitemia essencial (TE) é uma doença mieloproliferativa crônica caracterizada pelo número elevado de plaquetas com presença de alterações megacariocíticas. Em 60-70% dos casos ocorre mutação do gene $JAK2^{V617F}$. Os sintomas principais são vasomotores e estes pacientes estão em alto risco de trombose. **Objetivo:** Descrever um caso de paciente com trombocitose essencial associada à estenose arterial e importância da sua detecção e diagnóstico diferencial. **Relato de caso:** Paciente do sexo masculino, 33 anos, encaminhado ao ambulatório de hematologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) por quadro de emagrecimento de 12 kg e dor abdominal em hipocôndrio direito, além de episódios de aumento da pressão arterial com necessidade de iniciar anti-hipertensivos. Apresentava hemograma com hemoglobina e leucócitos normais, porém 1.178.000 plaquetas. Procedida avaliação da medula óssea que estava hipercelular com hiperplasia do setor granulocítico e megacariocítico, compatível com síndrome mieloproliferativa e cariótipo normal. Em sangue periférico, presença de mutação no gene JAK2, confirmando então diagnóstico de TE. Como investigação para hipertensão secundária e dor abdominal foi realizada angiotomografia abdominal que evidenciou esplenomegalia, alteração perfusional em rim direito e estenose significativa do tronco celíaco, afilamento e irregularidade da artéria hepática comum, de toda a extensão da artéria esplênica e da artéria gástrica esquerda, bem como do segmento proximal das artérias mesentéricas superior e renal direita, sem trombos identificáveis. A investigação de vasculite secundária foi negativa, sendo então tais alterações vasculares atribuídas à TE. Paciente iniciou tratamento com hidroxiuréia e posteriormente AAS, apresentando melhora clínica significativa da clínica e normalização da contagem plaquetária. Pacientes com síndrome mieloproliferativa possuem risco maior de trombose e, quando há estenose detectável por exames de imagem, este risco é ainda maior. A formação de trombos nestes pacientes ocorre por hiperviscosidade, dano endotelial pela ativação leucocitária, hiperhomocisteinemia e superexpressão de genes ativados como JAK2. Além disso, há evidência de que em alguns pacientes com TE há aumento de proteína C reativa e fator de crescimento endotelial levando a um risco ainda maior de aterosclerose. Um estudo realizado por Cucuianu et al. com ecografia arterial Doppler em 37 pacientes com policitemia vera (29) e TE (8) mostrou estenose arterial significativa em 23 pacientes (62.1%). O tratamento com hidroxiureia pode ser benéfico tanto pelo seu efeito antiproliferativo como pela sua ação nas placas ateroscleróticas. O presente caso ilustra a possibilidade de manifestações atípicas na TE, com presença de estenoses arteriais na ausência de trombos identificados. Ainda, reitera-se a importância de investigar causas de hipertensão secundária em pacientes jovens com aumento da pressão arterial. Um exame trivial como a contagem plaquetária pode guiar a investigação nesses pacientes. Caso sejam encontradas estenoses arteriais, deve ser realizado diagnóstico diferencial com vasculites e, se estas forem excluídas, iniciar tratamento para TE reduzindo assim o risco de complicações isquêmicas.

https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.10.206