

Phase II) da iniciativa TARGET. Os testes de X2 e Fisher foram usados para avaliar a significância estatística das associações entre as diferentes variáveis. A concomitância de deleções genéticas foi avaliada através de matrizes de correlação de acordo com o status de IKZF1, utilizando o pacote corplot no programa RStudio. Valores de $P < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes. **Resultados:** Compilando os resultados de MLPA, selecionamos os pacientes de acordo com o status de IKZF1: IKZF1plus (32%), IKZF1del não plus (36%) ou IKZF1selvagem (32%). Observamos que 52% dos pacientes apresentavam idade ≤ 12 anos e 56% eram do sexo masculino. Em relação aos subgrupos moleculares, os pacientes apresentaram as alterações BCR-ABL1 (32%), hiperdiploidia (20%) e TCF3-r (4%), sendo 20% classificados como B-others. Em seguida, realizamos análise de frequências de CNAs em marcadores com importante relevância prognóstica e terapêutica. Observamos uma alta frequência de deleções no gene VPREB1 (22q11.22) no grupo IKZF1plus (50%) comparado a IKZF1del não plus (33%) e IKZF1selvagem (12,5%). Deleções em CD200 (3q13.3) também foram mais frequentes em pacientes IKZF1plus (37,5%) do que em IKZF1del não plus (0%) e IKZF1selvagem (12,5%). Além disso, foi observado que o grupo IKZF1plus apresenta deleções adicionais, mutuamente exclusivas, nos genes CD200, EBF1, LEF1, NR3C1, NR3C2, RB1, TOX e RAG2. A alta frequência de deleções em VPREB1 também foi observada na coorte de validação ao compararmos IKZF1plus com IKZF1selvagem (72,8% vs 19,4%, $P < 0,01$). Entretanto, não foi possível confirmar a maior frequência de deleções em CD200 no grupo IKZF1plus quando comparado aos demais grupos. **Conclusões:** Nossos resultados sugerem que deleções em VPREB1 são recorrentes, especialmente em pacientes IKZF1plus. Considerando os recentes relatos de que a concomitância destes eventos confere uma sobrevida ainda pior aos pacientes, concluímos que VPREB1 é um biomarcador que pode auxiliar na estratificação de risco terapêutico para pacientes IKZF1plus.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2022.09.318>

ANÁLISE DO PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS COM LEUCEMIA AGUDA NO ESTADO DO RN

TMM Oliveira^a, MFLD Santos^a, GA Silva^b,
MCFD Santos^a, AMG Oliveira^a, LKBA Santos^a,
VBG Oliveira^b, ML Godinho^b, GBC Júnior^b,
RDA Soares^{a,b}

^a Hospital Universitário Onofre Lopes (HUOL),
Universidade Federal do Rio Grande do Norte
(UFRN), Natal, RN, Brasil

^b Universidade Federal do Rio Grande do Norte
(UFRN), Natal, RN, Brasil

Objetivo: Leucemias agudas são neoplasias malignas hematológicas que resultam em um bloqueio da hematopoese, com repercussões sistêmicas importantes, e sua epidemiologia pode sofrer variações relacionadas às características pertinentes ao subtipo de neoplasia. O presente estudo objetiva determinar o perfil epidemiológico dos pacientes diagnosticados com leucemia aguda no estado do Rio Grande do Norte. **Metodologia:** Esta investigação faz parte de um estudo de

abordagem quantitativa, do tipo coorte, prospectivo, descritivo e analítico, que acompanha pacientes diagnosticados com leucemia aguda atendidos nos principais serviços de hematologia do estado do RN. O programa Microsoft Excel foi utilizado para tabulação e análise dos dados. **Resultados:** Foram avaliados 47 pacientes com diagnóstico de leucemia aguda no período entre setembro de 2020 e julho de 2022, dentre os quais 61,7% eram do sexo masculino e 38,3% do sexo feminino. A idade mínima relatada foi de 6 anos e máxima de 80 anos, e idade mediana de 46,1 anos. Apenas 5 pacientes tinham 20 anos ou menos na data do diagnóstico. A maioria dos pacientes (85,1%) não possuíam plano de saúde, sendo usuários do SUS. Quanto à procedência, 40,4% (19) eram de Natal ou grande Natal e 59,6% (28) oriundos de cidades interioranas. Dos casos analisados, mais da metade apresentou diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda - LMA (68,1%), seguido de Leucemia Linfóide Aguda de células B - LLA B (19,2%) e Leucemia Linfóide Aguda de células T - LLA T (4,3%). Em relação ao desfecho clínico, 40,4% evoluíram para o óbito e 59,6% dos pacientes mantiveram-se em tratamento ou realizaram transplante de medula óssea. **Discussão:** A faixa etária e o sexo são fatores que influenciam nos padrões de mortalidade, uma vez que adolescentes e adultos jovens têm melhores taxas de sobrevivência após o diagnóstico e tratamento da doença. Os dados encontrados no grupo analisado foram semelhantes à literatura, em que a maior incidência relatada é em pacientes do sexo masculino em idade mais avançada, e o tipo de leucemia mais prevalente em adultos é a LMA. Quanto ao desfecho, já é possível observar a alta mortalidade, no entanto, o curto período estudado ainda não permite traçar uma análise mais fidedigna da sobrevida, que em estudos hospitalares trazem taxas inferiores a 30% em 3 anos, para adultos com LMA. Leucemias agudas apresentam uma rápida progressão e, portanto, as condições socioeconômicas desfavoráveis como dificuldade de acesso a serviço especializado e elevados custos de tratamento também são determinantes para um pior prognóstico. **Conclusão:** O presente estudo se mostra de relevante importância, não só para avaliação interna do serviço prestado, mas também para traçar uma linha de cuidados direcionada ao paciente diagnosticado com leucemia aguda no estado do Rio Grande do Norte e fomentar estudos e melhorias terapêuticas na área.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2022.09.319>

A INIBIÇÃO DA AUTOFAGIA POTENCIALIZA O EFEITO ANTINEOPLÁSICO DE INIBIDORES DE FLT3 EM MODELO CELULAR DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

MA Melo^a, NP Fonseca^a, ABA Silva^a,
BA Fenerich^a, BGS Macedo^a,
JA Machado-Neto^{a,b}, F Traina^a

^a Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP),
Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP,
Brasil

^b Instituto de Ciências Biomédicas (ICB),
Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP,
Brasil

Introdução: Mutações no gene FLT3 atingem cerca de 30% dos pacientes com leucemia mieloide aguda (LMA), sendo a FLT3-ITD a mais frequente e relacionada a pior prognóstico. O desenvolvimento de inibidores de FLT3 representou um avanço no tratamento da LMA, pois reduzem a proliferação celular e melhoram a sobrevida dos pacientes. Contudo, a limitação clínica no tratamento com essas drogas representa uma oportunidade de investigar combinações de fármacos que resultem em melhores resultados terapêuticos. **Objetivos:** O presente estudo tem como objetivo verificar se inibidores de FLT3 induzem autofagia e se a inibição deste processo potencializa seu efeito anti-leucêmico. **Materiais e métodos:** A linhagem celular MOLM-13, portadora da mutação FLT3-ITD, foi submetida ao tratamento com os fármacos inibidores de tirosinoquinase midostaurina (3.125-100 nM) e quizartinibe (0.625-20 nM) por 48 horas para acessar a viabilidade e sobrevivência das células. Após isso, as células foram tratadas com midostaurina a 6.25, 12.5 e 25 nM e quizartinibe a 0.625, 1.25 e 2.5 nM e posteriormente analisadas quanto ao surgimento de autofagia através da detecção da sonda celular de livre-permeabilização laranja de acridina em citometria de fluxo. Após isso, as células foram tratadas com os inibidores de FLT3 associados à cloroquina (5 e 10 μ M) ou bafilomicina (2.5 e 5 nM), ambos inibidores de autofagia, com posterior análise de viabilidade celular utilizando metiltiazoltetrazólio (MTT) e mensuração de absorbância. **Resultados:** A concentração inibitória média (IC50) para o tratamento com midostaurina e quizartinibe em células MOLM-13 foi de 25.5 nM e 1.8 nM, respectivamente. O tratamento com midostaurina e quizartinibe induziu a autofagia, fato evidenciado pelo aumento da formação de organelas vesiculares ácidas (AVO): 9% veículo; 30% e 41% para midostaurina a 12.5 e 25 nM, respectivamente; 42% e 40% para quizartinibe a 1.25 e 2.5 nM, respectivamente ($p \leq 0,05$). O tratamento com midostaurina (6.25, 12.5 e 25 nM) ou quizartinibe (0.625, 1.25 e 2.5 nM) combinados à cloroquina nas doses de 5 μ M ou 10 μ M reduziu a viabilidade celular em pelo menos 40% comparado ao uso dos inibidores tirosinoquinase de maneira isolada ($p \leq 0,0001$). O tratamento com midostaurina (6.25, 12.5 e 25 nM) associado à bafilomicina a 2.5 nM ou 5 nM, por sua vez, alcançou pelo menos 60% de redução na viabilidade celular ($p \leq 0,0001$). Similarmente, o tratamento com quizartinibe (0.625, 1.25 e 2.5 nM) combinado à bafilomicina culminou na redução em pelo menos 50% da viabilidade celular comparado à monoterapia com o inibidor de FLT3 ($p \leq 0,001$). **Discussão:** Os resultados sugerem que o aumento do fluxo autofágico consequente da terapia com inibidores de FLT3 é um mecanismo que limita a eficácia terapêutica dessas drogas, e que a terapia combinada com inibidores de autofagia pode revelar-se uma estratégia promissora, além de contribuir para a elucidação de mecanismos de resistência adquiridos por células leucêmicas aos inibidores de FLT3. Estes achados serão complementados com estudos de apoptose e proliferação celular, bem como em modelo animal de xenoinxerto. **Conclusão:** Pode-se concluir, portanto, que os inibidores da atividade tirosinoquinase de FLT3, midostaurina e quizartinibe, induzem a autofagia e seu efeito anti-neoplásico é potencializado pela inibição farmacológica do processo autofágico.

ANÁLISE DE ALTERAÇÃO GENÔMICA QUANTITATIVA NO GENE PRMT2 EM LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA PEDIÁTRICA

EB Teixeira^a, ANDS Silva^a, MB Oliveira^a, VBJ Viana^a, LB Rotella^a, SO Araújo^a, JAB Gomes^b, BCM Khayat^a, EHC Oliveira^{a,c}, AS Khayat^a

^a Universidade Federal do Pará (UFPA), Belém, PA, Brasil

^b Universidade do Estado do Pará (UEPA), Belém, PA, Brasil

^c Instituto Evandro Chagas (IEC), Belém, PA, Brasil

Objetivos: O presente estudo se propôs a investigar alterações secundárias em LLA, em pacientes com a ausência de rearranjos recorrentes, tais como as fusões gênicas, que são presentes na maioria dos casos estudados. **Material e métodos:** Esse trabalho se caracteriza como estudo observacional, a mostragem foi não-probabilística por conveniência. Foram analisados 16 pacientes pediátricos com LLA em ensaio aCGH, os quais foram previamente negativos para os alvos moleculares de fusão (BCR-ABL, E2A-PBX1, MLL-AF4, TEL-AML1 e SIL-TAL). Todos os pacientes foram atendidos pelo hospital de referência do estado do Pará. **Resultados:** – Foram identificados 162 genes associados às classes de escritores, de leitores e de apagadores epigenéticos, destes foram selecionados 33 genes alterados em 25% ou mais da amostragem estudada (≥ 4) e, por fim, a última triagem, em artigos e bancos de dados, possibilitou incluir apenas os 17 genes com associação direta com aspectos tumorigênicos em leucemias e tumores sólidos. Desses 17 genes com alterações no número de cópias nas amostras avaliadas. Dos 17 genes encontrados alterados: 23,5%, deles, com base na literatura, são escritores epigenéticos, destes o gene PRMT2 foi encontrado em 25% das amostras analisadas. Foi realizada análise descritiva e exploratória dos achados deste estudo. O teste exato de Fisher foi utilizado para verificar associação dos dados clínicos dos pacientes com as alterações encontradas, considerando significativo um p -value ≤ 0.05 e IC 95%. Os testes estatísticos foram executados com auxílio do software livre PSPP. **DISCUSSÃO:** A família das proteínas arginina metiltransferases (PRMTs) são desreguladas em cânceres humanos, por isso, hodiernamente, estas proteínas têm surgido como alvos promissores de medicamentos. A metilação de resíduos de arginina pelas PRMTs está implicada na regulação de processos celulares fundamentais e afeta o desenvolvimento, o crescimento, a proliferação e a diferenciação celular. Uma das proteínas dessa família, PRMT5 foi regulada positivamente em doenças malignas hematológicas, incluindo leucemia e linfoma, implicada no silenciamento gênico pelas adições de marcas repressivas de histonas, incluindo H2AR3me2s, H3R8me2s e H4R3me2. PRMT2, uma PRMTs, apresentou CNAs do tipo ganho em nossos achados. Segundo achados na literatura, PRMT2 é responsável pela metilação assimétrica (H3R8me2a), marca enriquecida em programas de transcrição oncogênica, em glioblastoma. Em carcinoma hepatocelular, a alta expressão de PRMT2 foi responsável por deposição de H3R8me2a, o enriquecimento dessa marca na região