

Background: Current blood clot formation models often overlook the influence of risk factors on thrombus formation, and they assume constant kinetic parameters for the coagulation cascade, leading to identical thrombin production profiles for all individuals. However, in reality, each person exhibits a unique thrombin production pattern. To address this limitation, developing patient-specific mathematical models based on easily obtainable parameters is crucial. Representing the blood clot growth in terms of quantitative variables from complete blood count data provides valuable insights. **Aims:** The primary goal is to present a novel spatiotemporal hybrid model for thrombus formation that combines phenomenological aspects with an adjusted coagulation cascade using artificial intelligence. Based on clinical and complete blood count data, the model aims to differentiate thrombus formation between patients with and without Recurrent Venous Thromboembolism (RVTE). **Methods:** The proposed model encompasses convective, reactive, and diffusive effects occurring in vivo during clot formation. To regulate the chemical reactions of the coagulation cascade, kinetic parameters were adjusted based on easily measurable variables such as age, sex, obesity, smoking, and blood count parameters. The numerical grid was solved using the finite volume method. The simulations were conducted on 235 patients from the blood center of the State University of Campinas. The clot size was normalized between 0 and 1, and an Artificial Neural Network (ANN) model was employed to predict RVTE based on this input. **Results:** By comparing thrombus size, platelet count, and RVTE outcomes for simulations with and without artificial intelligence adjustment, it was observed that the adjusted model demonstrated superior separation of outcomes. The p-value of thrombi size between the two models was 0.0492, indicating a significant impact of kinetic parameter adjustment on thrombus size. The binary classifier of the ANN achieved an accuracy of only 78% without kinetic adjustment, whereas the proposed model with adjusted kinetic parameters reached an accuracy of 98.3%. **Discussion:** Altering the kinetic parameters of the coagulation cascade model considerably affected the size of the blood clot generated by the phenomenological model. The ability to adjust these parameters based on easily obtainable data enables the individualization of thrombus profiles for each patient, leading to a hybrid and specific model for every individual. This individualization significantly improved the distinction of clot size for different output classes (with/without RVTE), substantially enhancing the accuracy of the binary predictor. **Conclusions:** The adjustment of kinetic parameters allowed for personalized thrombus formation modeling for each patient. Future validations can improve mathematical models for patients at risk of RVTE, contributing to better prevention and treatment strategies.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.1507>

ANÁLISE COMPREENSIVA DO GENE HCK EM NEOPLASIAS MIELOIDES: PERSPECTIVAS EM FUNÇÕES BIOLÓGICAS, PROGNÓSTICO E RESPOSTA À AGENTES ANTINEOPLÁSICOS

MFL Carvalho^a, BO Almeida^a, MLP Bueno^b, HP Vicari^a, K Lima^a, EM Rego^a, FM Roversi^b, JA Machado-Neto^a

^a Departamento de Farmacologia, Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

^b Hemocentro, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), Campinas, SP, Brasil

Objetivos: As neoplasias mieloides são resultantes de alterações moleculares na célula-tronco hematopoiética, sendo a leucemia mieloide aguda (LMA) a mais agressiva e com piores desfechos clínicos. O HCK é um proto-oncogene que codifica uma proteína tirosina-quinase da família Scr, predominantemente expressa em células hematopoiéticas e que possui inibidor farmacológico seletivo. Nos últimos anos houve grandes avanços no entendimento da complexidade molecular das leucemias agudas que tem se traduzido em novas terapias-alvo dirigidas. Desta forma, o objetivo do estudo foi caracterizar a expressão do HCK na mielopoiese normal e maligna, bem como seu impacto sob os desfechos de sobrevida, características clínicas e funções biológicas em pacientes com LMA. **Materiais e métodos:** Os dados de expressão de HCK em diferentes populações de células hematopoiéticas foram obtidos do estudo GSE24759. Células NB4 e HL-60 foram induzidas a diferenciar com ATRA e a expressão de HCK foi avaliada por PCRq. Os níveis de transcritos de HCK em amostras obtidas de doadores saudáveis e pacientes com neoplasia mieloide (SMD, LMMC, LMC e LMA) foram derivados do banco de dados AmaZonia! 2008. A expressão gênica, dados genéticos e clínicos do estudo LMA TCGA foram obtidos do cBioPortal. Os dados relacionados com tratamentos ex vivo em células de pacientes e linhagens celulares de LMA foram obtidos dos estudos Beat AML e Lee et al. Análises de correlação, associação e comparação entre grupos foram realizadas por testes de Spearman, Fisher e Mann-Whitney. A análise de enriquecimento gênico foi realizada por GSEA. Os testes de Log-rank e regressão de Cox foram usados para estimativas de sobrevida. FDR < 0,25 e p valor < 0,05 foram considerados significativos. **Resultados:** A expressão de HCK é maior nas subpopulações diferenciadas de células mieloides e a indução de diferenciação celular aumenta a expressão de HCK em células NB4 e HL-60 (p < 0,05). A alta expressão de HCK foi observada em pacientes com LMMC, LMC e LMA (p < 0,05). Em pacientes com LMA, os altos níveis de HCK impactou negativamente a sobrevida global e livre de doença (HR > 1; p < 0,05). A alta expressão de HCK foi associada com grupos de piores riscos moleculares e contagem de leucócitos, mas não foi um fator independente de prognóstico. Nas análises de genômica funcional, a alta expressão de HCK foi associada

com diversos processos biológicos e moleculares, dos quais destacamos: vias de sinalização PI3K/AKT/mTOR, IL-6/JAK2/STAT3, KRAS, IL2/STAT5 e NOTCH, ROS, hipóxia e resposta inflamatória. Em ensaios *ex vivo* com amostras de pacientes com LMA e linhagens celulares, destacamos que o HCK esteve associado com sensibilidade e resistência a diversos fármacos de uso clínico, entre eles a azacitidina. **Discussão e conclusão:** Os dados obtidos demonstram que pacientes com LMA com alta expressão de HCK apresentam um prognóstico desfavorável. A expressão diferencial de HCK está associada a diversas vias de sinalização amplamente relacionadas à leucemogênese, com papel central no crescimento, proliferação e sobrevivência. Nossos dados sugerem que o HCK pode ser um marcador de prognóstico e confirma seu potencial como alvo molecular na LMA. Uma abordagem farmacológica direcionada a essa proteína poderia oferecer uma perspectiva para o desenvolvimento de tratamentos mais eficazes.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.1508>

ESTUDO IN SILICO DAS LINHAGENS DE ENTEROCOCCUS FAECIUM: ANÁLISE PANGENÔMICA E PREDIÇÃO DE ALVOS VACINAIS E DE FÁRMACOS

YVC Mascarenhas, AG Felice,
A Claudino-Junior, SH Mello, SC Soares

Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM),
Uberaba, MG, Brasil

Objetivo: Utilizar ferramentas de Bioinformática para realização *in silico* de análises pangenômicas e predição de alvos vacinais e de fármacos das linhagens da espécie *Enterococcus faecium*. **Materiais e métodos:** Para análises pangenômicas foram utilizados os softwares Gegenees e SplitsTree. Para análise de sintenia gênica foi utilizado o software Mauve, e para a predição de ilhas genômicas foi utilizado o GIPSY. Os resultados adquiridos foram plotados para a plasticidade genômica com o software BRIG. Já para predizer os candidatos a alvos de vacinas e fármacos, inicialmente foi realizado o OrthoFinder para pesquisa de genes ortólogos e classificação em *core* genoma, *shared* e *singletons*; em seguida foram retiradas as proteínas homólogas ao hospedeiro do *core*. Após esse resultado, foi feita a pesquisa de localização subcelular destas proteínas, e foram utilizados os softwares Vaxign e MOHline para predição de potenciais candidatos a alvos vacinais e de fármacos, respectivamente. **Resultados:** Nas análises pangenômicas, as linhagens de *E. faecium* apresentaram um alto grau de similaridade e diversos genes em comum. A sintenia gênica sugere uma ancestralidade comum com presença de inversões e translocações, entretanto, mesmo com a dinâmica evolutiva, resultou em pouca sintenia. Referente às ilhas genômicas, foram encontradas 20 ilhas de patogenidade e 11 de resistência – somatória de dois *outgroups*. Em seguida, através da ferramenta BLAST, foram encontradas 156 proteínas que não são homólogas ao hospedeiro humano. Essas proteínas tiveram sua localização subcelular classificadas em PSE (possivelmente expostas na superfície), de membrana e secretadas, direcionadas para alvos vacinais e

citoplasmáticas, para alvos de fármacos. Cinquenta e duas proteínas foram candidatas a alvos de vacina, das quais apenas cinco apresentaram probabilidade de adesão > 0,51. Cento e quatro proteínas foram selecionadas para alvos de fármacos, das quais apenas cinco proteínas apresentaram mais de 25% de identidade, segundo o filtro de qualidade estrutural do MOHline. **Discussão:** O alto grau de similaridade encontrado e o compartilhamento de genes em comum sugere uma estreita relação genética entre as diferentes linhagens de *E. faecium* estudadas, o que remete a um projeto prospectivo. Ademais, com o resultado de ilhas genômicas pode-se inferir presença de fatores de virulência e de genes relacionados à antimicrobianos. Por fim, dentre as candidatas a alvos vacinais, houve presença desde proteína hipotética à proteína ligante a penicilina. Esta última é caracterizada pela sua afinidade à penicilina, que pode estar relacionada a resistência a esse antibiótico. Já as candidatas a alvos de fármacos apresentam duas proteínas que estão relacionadas a alguns processos biológicos, tais como replicação, recombinação e reparação do DNA. Além disso, há outra proteína da classe “candidatos a alvos de fármacos” que é interessante de ser relatada, é a *sugar-binding domain-containing protein*, que representa uma proteína com potencial para ligar-se a carboidratos e gerar produtos oxidados. **Conclusão:** A utilização de ferramentas de Bioinformática pode auxiliar na busca por prevenção e tratamento contra as doenças causadas por *E. faecium*, além disso contribuem para otimizar o tempo em bancada, caracterizando *in silico* potenciais candidatos a alvos vacinais e de fármacos.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.1509>

IMPLEMENTATION OF A COMMERCIAL MODEL OF ARTIFICIAL INTELLIGENCE FOR KARYOTYPING

D Borri^a, RK Kishimoto^a, MFMD Santos^a,
RO Safranauskas^a, MG Cordeiro^a,
AAC Coimbra^a, GSE Silva^a, JL Silva^a,
E Velloso^{a,b}, JG Silva^a

^a Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Albert Einstein (SBIBAE), São Paulo, SP, Brazil

^b Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), São Paulo, SP, Brazil

Aims: Chromosomal banding analysis is the standard technique to identify cytogenetic abnormalities in both constitutional chromosomal disorders and hematological malignancies. Karyotyping is a laborious and manual technique. The development of image (metaphases) capture systems and software for karyotyping had a great impact on the routine of cytogenetic laboratories, and recently artificial intelligence (deep neural networks, DNN) has helped in the correct segmentation and chromosome classification, allowing the performance of karyotypes more quickly, with final supervision by experienced cytogeneticists. Some systems using AI are commercially available and our objective was to validate and implement one of these models in our laboratory