

secundária. Doze pacientes (63%) receberam tratamento no contexto de LMA recidivante/refratária, incluindo 4 com recidiva pós-TMO. De acordo com as diretrizes do European Leukemia Network (ELN) de 2022, a classificação de risco citogenético foi: 1 paciente com risco baixo, 14 com risco intermediário e 3 com risco alto. Em termos de biologia molecular, 7-nenhuma mutação pesquisada, 1-FLT3, 1-CEBPA, 2-inversão 16 CBFB-MYH11 e 2-BCR-ABL. A avaliação molecular não foi realizada em 6 pacientes. Sete pacientes (37%) atingiram resposta completa, sendo que 71% dessas respostas ocorreram no primeiro ciclo e 29% no segundo ciclo. Todos os pacientes que alcançaram resposta completa apresentaram Doença Residual Mínima negativa. A duração média do tratamento foi de 3,16 meses com desvio padrão de 3,15. Atualmente, quatro pacientes continuam em tratamento com o esquema estudado. A toxicidade foi significativa, com 17 pacientes (89%) apresentando toxicidade hematológica grau 4 e 2 pacientes (11%) com grau 3. Neutropenia febril foi observada em 18 pacientes (95%) e um paciente apresentou hepatotoxicidade. Vários pacientes precisaram interromper temporariamente o tratamento devido a eventos adversos, predominantemente citopenias. Nenhum paciente desenvolveu síndrome de lise tumoral. Treze pacientes (68%) evoluíram para óbito, com 11 desses óbitos ocorrendo no contexto de doença refratária. A SG seis meses após o início do tratamento foi de 50%. Não houve diferença de SG em relação ao fato de ser LMA secundária ($p=0,78$) ou LMA recaída ($p=0,66$). No entanto, a análise mostrou uma diferença significativa em relação ao grupo citogenético ($p=0,016$), com todos os pacientes classificados como de alto risco falecendo em menos de 100 dias. Embora a biologia molecular não tenha apresentado um impacto significativo na SG ($p=0,05$), é importante notar que a menor frequência na realização dos testes pode ter influenciado esses resultados. **Conclusão:** Este estudo no sistema público revelou que a combinação de venetoclax com agentes hipometilantes oferece resultados promissores para pacientes com LMA, embora o uso e o gerenciamento, especialmente os ajustes de dose, sejam complexos.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.712>

AValiação in silico da expressão gênica das isoformas da telomerase (hTERT) em leucemia linfoblástica aguda.

BMD Nogueira, LS Cunha, RB Gadelha, FMCP Pessoa, IV Barreto, CB Machado, AKC Machado, MOM Filho, MEA Moraes, CFAM Nunes

Laboratório de Farmacogenética, Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos (NPDM), Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brasil

Objetivo: A Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) é uma neoplasia do sistema hematopoietico, caracterizada pelo acometimento de células progenitoras linfoides, originando a transformação e proliferação clonal anormal de células imaturas, denominadas de blastos. Com o grande acúmulo de blastos, a medula óssea

fica sobrecarregada impedindo a maturação de outras linhagens celulares sanguíneas normais. A telomerase humana (*hTERT*) foi identificada como marcador comum e importante do câncer, pois dados mostram que esta desempenha um papel crítico na proliferação de células aberrantes, no progresso tumoral e na imortalidade da maioria dos tumores. No modelo da LLA, as células do tumor utilizam a telomerase para primeiramente adquirir um fenótipo imortalizado, impedindo a apoptose celular induzida pela redução de telômeros e proporcionando, assim, a sua capacidade de se auto renovar. O *splicing* alternativo de RNA afeta a maioria dos genes, expandindo a capacidade de codificação e regulando a abundância de isoformas gênicas. **Metodologia:** Foram utilizados dados de expressão de medula óssea normal importados do Genotype-Tissue Expression (GTEx) e de tecidos neoplásicos, especificamente tecidos com LLA provenientes do TARGET (Therapeutically Applicable Research to Generate Effective Treatments). Esses dados são integrados ao The Cancer Genome Atlas (TCGA) e analisados utilizando a plataforma de exploração e visualização de dados genômicos UCSC Xena. **Resultado:** Observa-se que existem diferenças de expressão de isoformas do gene *hTERT* potencialmente reguladas em LLA em comparação com medula óssea. Avaliadas a partir da densidade e TPM, que são formas de visualizar a expressão gênica, permitindo a comparação precisa entre diferentes isoformas em condições experimentais. Essa métrica auxilia a identificar diferenças na expressão gênica das isoformas que podem ser relevantes para o desenvolvimento e progressão da LLA. **Discussão:** A reativação da telomerase é o principal mecanismo de manutenção dos telômeros nas neoplasias, limitada apenas pela taxa do componente enzimático. Na LLA essa reativação de expressão gênica da *hTERT* também ocorre, visto em pacientes tanto pediátricos quanto adultos. A regulação e as funções das isoformas de *hTERT*, devido ao *splicing* alternativo, ainda não são totalmente compreendidas. Sendo assim, o *splicing* alternativo de *hTERT* pode influenciar a regulação da telomerase ativa, com algumas isoformas sendo ineficazes na reposição dos telômeros. Portanto o *splicing* de *hTERT* em LLA e isoformas não codificantes pode ser uma nova estratégia de inibição da telomerase para impedir a proliferação celular e a sobrevivência das células neoplásicas. **Conclusão:** Relevante para futuros estudos específicos observando os padrões de expressão de isoformas de *hTERT* relacionados com a LLA. O trabalho reforça a necessidade de investigações específicas delas na LLA visto que existem estudos que observaram a hiperexpressão gênica da *hTERT* tanto em linhagens celulares representativas para leucemias agudas quanto em pacientes diagnosticados com LLA. O resumo fornece caminhos e traz à luz as atuais limitações técnicas das análises bioinformáticas da expressão de isoformas de *hTERT* com foco na LLA.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.713>

ATIVIDADE CITOTÓXICA IN VITRO DO ÁCIDO COPÁLICO EM CÉLULAS ORIUNDAS DE LEUCEMIA

DS Pereira^a, BL Silva^b, JAQA Faria^a, JLS Silva^a, JAC Neto^b, RC Oliveira^a, AG Costa^{a,b,c}, JEA Silva^{d,e}, RSL Junior^d, VFV Junior^e

^a Programa de Pós-graduação em Imunologia Básica e Aplicada, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Amazonas (UFAM), Manaus, AM, Brasil

^b Diretoria de Ensino e Pesquisa, Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (HEMOAM), Manaus, AM, Brasil

^c Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Hematologia, Universidade do Estado do Amazonas (UEA), Manaus, AM, Brasil

^d Escola Normal Superior, Universidade do Estado do Amazonas (UEA), Manaus, AM, Brasil

^e Departamento de Engenharia Química, Instituto Militar de Engenharia, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Objetivos: Avaliar o potencial citotóxico do composto ácido copálico (C20H32O2) isolado da oleorresina de *Copaifera* spp em linhagens celulares leucêmicas transformadas (K-562 e HL-60). **Material e métodos:** Trata-se de um estudo experimental, do tipo pré-clínico de fase I. A atividade citotóxica foi avaliada através do ensaio de Metiltiazotetrazolium (MTT). As células foram cultivadas em placas de cultura de 96 poços contendo suplementado e tratadas com diferentes concentrações do composto em triplicata (200, 100; 50; 25; 12,5 e 6 $\mu\text{g}/\text{mL}$). Para o controle positivo, foi utilizado os meios RPMI ou DMEM estéril e como controle negativo o DMSO 100%. As placas foram incubadas por 24 e 48 hrs a 37°C. Após incubação, foi realizado a remoção do meio e adicionado o MTT com 100 μL de meio RPMI sem vermelho de fenol e incubado por 4 horas. Após isso, o MTT foi removido e 70 μL de DMSO 100% foram adicionados e incubados por 20 minutos. A viabilidade celular foi verificada por meio das absorbâncias medidas via espectrofotometria e a viabilidade celular relativa das células foi estimada usando a seguinte equação: (expressa como absorbância óptica A570 da amostra tratada)/(A570 da amostra não tratada) $\times$ 100. **Resultados:** O composto demonstrou citotoxicidade elevada contra linhagens leucemicas (K-562 e HL-60) tratadas com diferentes concentrações entre 6 - 200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ durante o período de 24 e 48h. Na linhagem K-562 tratadas com AC, demonstrou-se uma diminuição drástica na formação de colônias com o valor de IC_{50} 34 μM e apresentando atividade citotóxica significativa nas concentrações de 100 e 200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ($p < 0,001$) em comparação com o controle (células não tratadas) na cinética de 24 e 48h. Da mesma forma, as células HL-60 tratadas com 100 e 200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ reduziram a viabilidade celular apresentando um IC_{50} 32 μM ($p < 0,001$) em comparação com o controle negativo. **Discussão:** O ácido copálico (AC) presente na resina de copaíba sp, é um diterpeno natural, com um promissor potencial farmacêutico como agente antineoplásico. Estudos demonstram que após 48h de incubação o AC se mostrou citotóxico, apresentando uma redução na viabilidade das células tratadas, é destacado o seu efeito imunomodulador in vitro, capaz de inibir a proliferação celular e diminuir a produção de citocinas. De forma semelhante com os resultados encontrados em nosso estudo. No qual, também foi possível observar uma citotoxicidade aumentada quando comparada com o controle. **Conclusão:** Portanto, podemos concluir que o ácido copálico demonstrou um potencial citotóxico capaz de inibir a proliferação em linhagens celulares leucêmicas transformadas (K-562 e HL-60).

No entanto, são necessários ensaios complementares in vivo, que busquem melhor elucidar eficácia desse composto e seus efeitos imunomoduladores.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.714>

RELATO DE CASO: LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA RELACIONADO À TERAPIA DIAGNOSTICADO DURANTE O TRATAMENTO DE LINFOMA LINFoblástico T

TR Farina, YVS Oliveira, RL Uliano, MFR Dezan, IR Barbosa, LS Lopes, ALBL Marinho

Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

Objetivo: Descrever um raro caso de leucemia mieloide aguda (LMA) com inv(16)/CBFB::MYH11 diagnosticada durante o tratamento de um linfoma linfoblástico T e as implicações do histórico prévio de exposição à terapia citotóxica na condução do caso. **Material e métodos:** Para este relato foram coletados dados do prontuário eletrônico, entrevista com o paciente e revisão da literatura. **Resultados:** Paciente do sexo feminino, 18 anos, com diagnóstico de Linfoma Linfoblástico T em tratamento há 2 anos, conforme esquema GBTLI-2009, evolui durante a fase de manutenção com quadro de febre e neutropenia, sendo visualizadas células blásticas na análise do sangue periférico. Realizada investigação que confirmou o diagnóstico de leucemia mieloide aguda com inv(16)/CBFB::MYH11, relacionado à terapia. Após o término da indução de remissão, conforme protocolo 3+7, a paciente apresentou resposta completa com doença residual mínima (DRM) por imunofenotipagem negativa e DRM molecular positiva. A despeito de anormalidade genética associada a risco favorável, considerando o pior prognóstico pela exposição à quimioterapia citotóxica prévia, foi optado por consolidar tratamento com transplante de medula óssea (TMO) alogênico aparentado HLA idêntico. Na última avaliação em julho/2024 a paciente mantinha remissão morfológica e DRM negativa. **Discussão:** A leucemia mieloide aguda relacionada à terapia (LMA-t) é uma potencial complicação da exposição prévia à quimioterapia citotóxica e apresenta aumento de sua incidência nas últimas décadas devido à maior sobrevida de pacientes com câncer. De acordo com a classificação do International Consensus Classification (ICC) de 2022 a exposição à terapia citotóxica prévia é descrita como um qualificador (“relacionado à terapia”) na classificação da LMA. Essa condição corresponde a cerca de 10% dos diagnósticos novos de LMA e está relacionada a eventos mutacionais diretamente provocados pela terapia citotóxica e/ou por seleção de clones resistentes. O período de latência entre o diagnóstico da doença primária e a ocorrência da LMA-t pode variar de meses a anos e depende do tipo de quimioterapia prévia e da dose acumulada. Em geral, é associada a alterações genéticas desfavoráveis e confere um pior prognóstico independente de outras variáveis clínicas ou biológicas, apresentando menor sobrevida global quando comparada a LMA de novo. Existem poucos estudos clínicos na literatura que focaram especificamente em pacientes com LMA-t, sendo a escolha da terapia