

importantes na leucemogênese e manutenção da leucemia, destacando-se a Janus Quinase-Transdutores de Sinal e Ativadores da Transcrição (JAK-STAT). A via JAK-STAT é crucial para a proliferação e sobrevivência das células neoplásicas, podendo contribuir para a resistência a quimioterápicos e desempenhando um papel significativo na patogênese de várias doenças mediadas principalmente por fatores inflamatórios. Mutações somáticas de ganho de função no gene JAK2, como JAK2-V617F, estão amplamente associadas a distúrbios mieloproliferativos, como na LMA. A ativação do fator de transcrição NF- κ B induz a produção excessiva de IL-6, regulando positivamente a via de sinalização JAK2-STAT3. O galato de epigallocatequina (EGCG), um polifenol do chá verde (*Camellia sinensis*), demonstrou efeitos antineoplásicos contra diversas células neoplásicas in vitro. Estudos sobre fitoterápicos revelam resultados promissores, especialmente nas atividades anti-inflamatórias e antitumorais. A inibição pelo EGCG ocorre principalmente através da inibição de NF- κ B, que regula a via JAK2. Além disso, o EGCG pode inibir diretamente a via de sinalização da mutação JAK2 V617F. **Metodologia:** A estrutura experimental da proteína JAK2-V617F (6D21) foi exportado do servidor Protein Data Bank (PDB) e o ligante Galato de Epigallocatequina (EGCG) foi exportado do servidor PubChem (CID 65064), ambos foram devidamente tratados utilizando os softwares Pymol e Autodocktools. **Resultado:** Após a realização do docking com o AutoDock Vina, foi observada uma forte afinidade energética de -9,2 kcal/mol. As análises realizadas com o software DiscoveryStudio revelaram várias interações de van der Waals, além de ligações pi-pi e ligações hidrofóbicas com os resíduos LYS581 e ILE559, evidenciando uma estabilidade do complexo ligante-proteína. **Discussão:** Os inibidores de JAK (JAKinibis) são uma classe de medicamentos projetados para bloquear a sinalização da via JAK-STAT. A via JAK2-STAT3 é frequentemente afetada em neoplasias, sendo crucial para a proliferação celular, diferenciação e evasão da apoptose das células neoplásicas. Também está envolvida na iniciação e progressão de respostas inflamatórias e imunológicas em diversos processos patológicos, sendo importante na manutenção da leucemia. A produção excessiva de IL-6 ocorre em resposta à ativação inflamatória pelo NF- κ B, que regula positivamente a via JAK2-STAT3. A ativação do fator de transcrição NF- κ B induz a expressão de IL-6, seguida pela ativação de vias de sinalização subsequentes. Alterações nos fatores de transcrição podem desempenhar um papel crucial na malignidade, progressão, invasão, metástase e resistência a quimioterápicos. Portanto, o bloqueio da JAK2 V617F, que ativa indefinidamente a sinalização da via, e a inibição da via inflamatória por NF- κ B pelo EGCG, pode ser uma abordagem promissora na regulação da neoplasia. **Conclusão:** A ativação da JAK2 está diretamente ligada a características celulares desfavoráveis para pacientes com LMA. Assim, a inibição e regulação desta via apresenta-se como uma abordagem promissora para o tratamento e melhoria do prognóstico de neoplasias. Nesse sentido, nossas análises mostram que o EGCG pode ter efeito promissor na inibição de JAK2-V617F, favorecendo a inibição de vias inflamatórias melhorando o prognóstico de pacientes leucêmicos.

AValiação in silico da expressão gênica do componente do ciclo circadiano em leucemia mieloide aguda

LS Cunha, BMD Nogueira, 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: O ciclo circadiano (CC) é um sistema biológico fundamental que regula vários processos fisiológicos para manter a homeostase, adaptando-se a mudanças externas, como o ciclo claro/escuro. Este sistema, orquestra a expressão gênica envolvida no metabolismo, proliferação, reparo de DNA, respostas ambientais e imunidade. Os CLOCK GENES (CGs), CLOCK e BMAL1, que formam heterodímeros CLOCK-BMAL1 são componentes chave para esse ciclo, impulsionando e expressão de outros CG's e sendo auto regulados por eles, por meio de loops de feedback. As interrupções no ritmo circadiano estão ligadas a várias doenças, incluindo distúrbios metabólicos, condições neurodegenerativas e em diversas neoplasias. Ademais, os genes CLOCK e BMAL1 chamam a atenção já que foram observados expresso negativamente em todos os tipos de leucemias. Sendo assim, buscamos avaliar os papéis subexplorados da proteína CLOCK-interacting pacemaker, Circadian (CIPC), um regulador negativo independente do complexo CLOCK-BMAL1, e suas implicações no câncer, particularmente em leucemias. Ademais, são poucos os trabalhos que relatam as atividades moleculares de CIPC, porém já é sabido que essa proteína tem a capacidade de inibir a atividade do complexo CLOCK, regulando negativamente a transcrição de genes controlados pelo CC. Isso afeta a expressão de vários genes que são importantes para a manutenção dos ritmos circadianos em diversos tecidos, porém há uma falta de trabalhos que avaliam a capacidade oncológica de CIPC. **Metodologia:** Foram utilizados dados de expressão de tecidos normais importados do Genotype-Tissue Expression (GTEx) e neoplásicos, integrados ao The Cancer Genome Atlas (TCGA), a partir da plataforma de exploração e visualização de dados genômicos UCSC Xena. Os dados foram organizados e as análises de estatísticas foram realizadas utilizando o software Graphpad Prism versão 8.0.1. Para a análise estatística, foram aplicados os testes de normalidade de Shapiro-Wilk seguido do teste comparativo de Mann-Whitney. **Resultado:** A análise da expressão gênica apresentou um valor p significativo ($p < 0,0001$), demonstrando que o CIPC é hiperexpresso na leucemia mieloide aguda (LMA) em comparação com tecidos saudáveis. **Discussão:** Estudos anteriores mostraram que CLOCK-BMAL1 está negativamente expresso em todos os tipos de leucemia, podendo estar associados a características desfavoráveis, como resistência e pior prognóstico, nesse sentido o papel de regulador negativo do CC de CIPC poderá está relacionado a leucemias, favorecendo a depressão circadiana levando também a uma desregulação de vias relacionadas a pior

prognósticos em LMA. **Conclusão:** A partir dos dados genômicos, conseguimos observar uma hiperexpressão de CIPC em LMA, levando a suposição de uma regulação negativa do CC, favorece negativamente o quadro de pacientes com LMA. Porém, pesquisas futuras devem se concentrar em elucidar de forma mais clara a expressão e os mecanismos do CIPC na leucemogênese, além de avaliar o seu potencial terapêutico, dado seu papel intrincado na regulação circadiana e a progressão do câncer.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.725>

DOENÇA DO ENXERTO CONTRA HOSPEDEIRO HIPERAGUDO: RELATO DE CASO

GG Rodrigues, JM Pessoa, FR Kerbaux,
AO Lauar, ACLD Nascimento, P Scheinberg,
T Gracitelle, GGM Lima

A Beneficência Portuguesa de São Paulo (BP), São Paulo, SP, Brasil

Introdução: A Doença do enxerto contra hospedeiro (DECH) hiperaguda é uma complicação rara no transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH). É caracterizada pela presença de febre com rash cutâneo e/ou alteração hepática e/ou diarreia que precede a enxertia neutrofílica e ocorre uma semana após a infusão das células. Relatamos um caso de DECH hiperaguda confirmada com biópsia cutânea que necessitou de uso de corticoterapia em dose imunossupressora associada a terapia de segunda linha com alcance de resposta completa. **Relato de caso:** Paciente de 48 anos, branco, masculino, com diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda com presença de cromossomo Filadélfia (Ph+), submetido a TCTH alogênico não aparentado HLA 10 × 10 com doadora do gênero feminino, 56 anos e 8 gestações prévias. O regime de condicionamento foi mieloablativo com Fludarabina 30 mg/m² por 4 dias associado a irradiação corporal total (TBI) na dose 800cGy, e a profilaxia de DECH foi com timoglobulina na dose total de 4,5 mg/kg, Metotrexate 5 mg/m² nos D+1, D+3, D+5, D+11 e Tacrolimus. Foram infundidas 7.31 × 10⁶ de células CD34+/kg. No sexto dia após a infusão das células progenitoras hematopoiéticas (CPH), o paciente evoluiu com rash maculopapular difuso em 90% de superfície corpórea associado a febre e diarreia. Realizada investigação de diagnósticos diferenciais evidenciando: rotavírus, clostridium e adenovírus em fezes, além de HHV-6 e CMV séricos negativos. Realizada biópsia de lesão cutânea em região abdominal e iniciada metiprednisolona 2 mg/kg/dia endovenosa associado a corticoterapia tópica devido a suspeita de DECH hiperaguda extensa, MAGIC II, IBMTR C. A biópsia de pele evidenciou dermatite de interface de padrão vacuolar corroborando a hipótese de doença do enxerto contra hospedeiro hiperaguda, grau I-II histológico. Em seguimento de corticoterapia em dose imunossupressora paciente apresentou resposta inicial completa e no desmame evoluiu com reaparecimento das lesões, evidenciando corticodependência. Assim, optado por indicação de terapia de segunda linha com ruxolitinibe e fototerapia com UVB-NB (20 sessões), além de manutenção de inibidor de calcineurina e desmame gradual de corticoterapia,

atingindo resposta completa. Atualmente, paciente em D+87 em remissão completa do quadro de DECH hiperaguda, em retirada gradual dos imunossupressores. **Discussão:** A DECH hiperaguda é uma complicação rara do transplante de medula óssea, no entanto apresenta como fatores de risco relacionados a realização de transplante com doador não aparentado, regime de condicionamento mieloablativo e mismatch de gênero (no caso de um doador feminino para receptor masculino). Este tipo de DECH apresenta taxa de resposta completas inferiores quando comparado ao DECH agudo, e, em geral, necessita de terapias adicionais complementares, estando associada a maior mortalidade não relacionada a recaída.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.726>

A CORRELAÇÃO DOS NÍVEIS DE EXPRESSÃO DE WRAP53 E HTERT EM PACIENTES COM LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

RB Gadelha^a, BMD Nogueira^a, FMCP Pessoa^a,
IV Barreto^a, GS Lopes^b, PHS Rodrigues^b,
EDP Junior^b, MEA Moraes^a, MOM Filho^a,
CFAM Nunes^a

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

^b Serviço de Hematologia, Hospital Geral de Fortaleza (HGF), Fortaleza, CE, Brasil

Objetivo: A leucemia mieloide aguda (LMA) é grupo heterogêneo de neoplasias hematopoiéticas que atinge células precursoras mieloides. Frequentemente os genes que compõem o complexo da telomerase estão mutados na LMA. Aproximadamente 90% dos cânceres mantêm as vias da telomerase ativa para manter o comprimento adequado dos telômeros. A reativação do gene *hTERT* resulta em um padrão de imortalização celular, sendo este um importante *hallmark* do câncer. O gene *WRAP53*, é ligado a eventos celulares importantes, como o recrutamento de fatores da telomerase e reparo de DNA. Não há estudos sobre a função de *WRAP53* na LMA, mas sua alteração já é bem relatada em tumores sólidos. A descoberta de novos biomarcadores é essencial na LMA, não apenas para auxiliar no diagnóstico e tratamento, mas também possibilitando o desenvolvimento de abordagens mais eficazes e direcionadas. **Metodologia:** Selecionou-se 116 pacientes diagnosticados com LMA atendidos no Hospital Geral de Fortaleza, Hospital Geral Dr. César Cals e Hospital Maternidade São Vicente de Paulo após aprovação do comitê de ética sob os números de registro 4.339.719 e 5.823.921. A análise de dados de expressão gênica, utilizando a técnica de RT-qPCR, foi realizada pelo método delta-delta CQ ($2^{-\Delta\Delta CQ}$) onde o gene *ABL* foi utilizado como referência para os genes *WRAP53* e *hTERT*. Utilizamos o teste de Shapiro-Wilk seguido do teste de Mann-Whitney, e o teste de Spearman para avaliar a associação entre os genes de interesse. Os dados foram expressos como mediana e para todos os testes se assume um nível de significância de 95% ($p \leq 0,05$). **Resultado:** Os