

Objetivo: O objetivo deste estudo foi avaliar a prevalência da fusão BCR-ABL e das variantes de transcrição em amostras de um laboratório de grande porte no Brasil. **Material e métodos:** Avaliamos a prevalência da fusão BCR-ABL1 p210 e a frequência das variantes de transcrição em amostras laboratoriais coletadas de diversas regiões do Brasil no período de 01/2023 a 12/2023, totalizando 412 amostras. As amostras foram submetidas a RT-PCR qualitativo multiplex para detecção e diferenciação entre os transcritos p210 (b2a2, b3a2, b3a3 e b2a3). Os dados foram analisados respeitando a Lei n° 13.709/2018, garantindo a confidencialidade dos dados dos pacientes. **Resultados e discussão:** Em um total de 412 amostras processadas no ano de 2023 para pesquisa diagnóstica do transcrito p210, apenas 17% (72 amostras) foram detectadas. Entre seus mRNAs de fusão, 28 amostras foram detectadas para b2a2 (7%), 35 para b3a2 (8%) e 9 para b2a2/b3a2 (2%). Dos resultados positivos 56% das amostras pertenciam ao sexo masculino (n = 40) e 75% (n = 54) eram amostras de pacientes adultos. O diagnóstico da LMC ocorre com maior frequência na fase adulta. Foi observada uma maior prevalência do transcrito b3a2 do que b2a2 nas amostras analisadas, assim como em diversos estudos publicados previamente (Ayatollahi H et al. 2018; Iqbal Z et al. 2011). **Conclusão:** Este estudo mostrou uma maior frequência de transcritos b3a2 do que b2a2 em amostras coletadas de diversas regiões do Brasil. A detecção e diferenciação do transcrito de fusão em pacientes com leucemia é importante para o auxílio no prognóstico e na escolha da terapia alvo que consequentemente refletem na resposta do paciente, além da necessidade convencional de monitorar a resposta ao tratamento.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.795>

NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS COM COEXISTÊNCIA DA TRANSLOCAÇÃO BCR-ABL1 P190 E MUTAÇÃO ATIVADORA DA TIROSINA QUINASE JAK2V617F EM AMOSTRAS LABORATORIAIS

PY Nishimura^a, AA Gomes^a, PV Macedo^a, D Moratori^a, LGV Nova^a, KT Igari^a, LMR Janini^b, CAD Santos^a

^a DB Molecular, São Paulo, SP, Brasil

^b Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil

Introdução: A classificação de neoplasias mieloproliferativas surgem de células-tronco hematopoéticas com sinalização de tirosina quinase alterada somaticamente. Sua classificação se baseia em características hematológicas, histopatológicas e moleculares. Das classificações moleculares, a pesquisa da translocação BCR-ABL1 e JAK2^{V617F} são as principais utilizadas, embora sua presença seja considerada exclusiva, alguns artigos relatam casos com BCR-ABL1 e JAK2^{V617F} concomitantes. **Objetivo:** O objetivo deste estudo foi identificar a presença concomitante da translocação BCR-ABL1 p190 e JAK2^{V617F} em amostras de um laboratório de grande porte no Brasil. **Material e métodos:** Foram analisadas 2462 amostras laboratoriais de sangue total e medula óssea coletadas de

diversas regiões do Brasil no período de 01/2023 a 12/2023. As amostras foram submetidas a RT-PCR qualitativo multiplex para detecção e diferenciação entre os transcritos p210 (b2a2, b3a2, b3a3 e b2a3) e p190 (e1a2 e e1a3). Além disso, para pesquisa da mutação JAK2^{V617F}, as amostras foram processadas pela técnica de PCR em tempo real. Os dados foram analisados respeitando a Lei n° 13.709/2018, garantindo a confidencialidade dos dados dos pacientes. **Resultados e discussão:** Em um total de 2462 amostras processadas no ano de 2023 para pesquisa diagnóstica da mutação JAK2^{V617F}, 26% (n = 639) foram detectadas. Não houve diferença significativa entre sua prevalência no sexo masculino e feminino e a maior frequência das amostras com a mutação JAK2^{V617F} foram em idosos (n = 352) e adultos (n = 252). Destas amostras, uma paciente do sexo feminino com 65 anos de idade obteve resultado detectados para JAK2^{V617F} e BCR-ABL1 p190 identificados simultaneamente no diagnóstico inicial. A mutação JAK2^{V617F} está presente em grande parte dos casos de Policitemia Vera, trombocitemia essencial e mielofibrose. Fortuitamente não se encontra em quadros de leucemia mieloide crônica, mas alguns autores já reportaram a coexistência com a oncoproteína p210^{BCR-ABL} como o estudo de Gaocci e colaboradores (2010) que reportou pela primeira vez na literatura a coexistência de JAK2^{V617F} e p190^{BCR-ABL} em um quadro de LMC. **Conclusão:** Embora incomum, é importante estar ciente da combinação genética potencialmente desordenada (BCR-ABL e JAK2^{V617F}), que reflete diretamente no perfil de resistência à terapia ou progressão da doença. Com a detecção concomitante de JAK2^{V617F} e BCR-ABL1 comumente é indicada terapia combinada para redução da linhagem eritróide e redução da carga leucêmica. O aconselhável para diagnóstico de neoplasias mieloproliferativas é que seja realizado a triagem da mutação JAK2V617F juntamente com testes de detecção da translocação BCR-ABL1, devido a possível presença de eventos leucemogênicos.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.796>

EFEITO SINÉRGICO DA COMBINAÇÃO TAMOXIFENO E RUXOLITINIBE NA REDUÇÃO DA CARGA TUMORAL EM NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS

MA Melo^a, AB Alves-Silva^a, NP Fonseca^a, I Weinhuser^b, ABR Bellomi^a, FAB Perez^a, LL Figueiredo-Pontes^a, JA Machado-Neto^c, L Quek^d, P Chatzikiyriakou^d, GA Huls^b, E Ammatuna^b, JJ Schuringa^b, DA Pereira-Martins^b, F Traina^a

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

^b University Medical Center Groningen, Groningen, Holanda

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

^d School of Cancer and Pharmaceutical Sciences, King's College London, Londres Reino Unido

O inibidor de JAK1/2 aprovado pela FDA, Ruxolitinibe (Ruxo), é utilizado para tratar pacientes com neoplasias mieloproliferativas (NMP), oferecendo boa tolerabilidade e redução dos sintomas constitucionais. No entanto, o efeito do Ruxo na erradicação da célula iniciadora da leucemia é limitado. O estudo clínico TAMARIM mostrou que a monoterapia com tamoxifeno (Tam) reduziu a carga do alelo mutante em 13% dos pacientes. Aqui, exploramos se a combinação Ruxo+Tam poderia proporcionar um controle superior da doença em modelos pré-clínicos de NMP. *In vitro*, a terapia combinada de Ruxo (1-10 μM) e Tam (0,3-3 μM) por 72 horas exibiu forte efeito sinérgico (ZIP score = 24,4) na linhagem celular HEL. O tratamento com Ruxo ou Tam isoladamente reduziu o potencial da membrana mitocondrial (PMM) e as taxas de consumo de oxigênio em células HEL. Esses efeitos foram significativamente aprimorados com a combinação de Ruxo e Tam, sugerindo uma modulação do metabolismo mitocondrial como um mecanismo comum de ambos os fármacos. Para amostras primárias de NMP, realizamos triagem de fármacos *ex vivo* em 20 amostras de medula óssea (MO). A monoterapia com Ruxo (0,3-1 μM) não induziu apoptose de forma significativa, contudo a monoterapia com Tam ou em combinação com Ruxo induziu apoptose e reduziu o PMM em blastos (CD34+). A análise funcional da respiração confirmou diminuição do metabolismo mitocondrial tanto na monoterapia com Tam quanto na combinação Ruxo+Tam em amostras de NMP tratadas *ex vivo*. A análise por citometria de fluxo identificou uma população de blastos de NMP expressando CD36 associada à resistência à monoterapia com Tam. Essa resistência, contudo, pôde ser superada com a combinação com Ruxo. Para explorar os efeitos da terapia Ruxo+Tam *in vivo*, transplantamos 5×10^6 células da MO de um modelo murino de NMP JAK2 V617F (CD45.2) em camundongos B6 PepBoy irradiados letalmente (CD45.1). Quatro semanas após o transplante os camundongos foram randomizados em 4 grupos: veículo, Tam (75 mg/kg, intraperitoneal, 1 vez ao dia), Ruxo (120 mg/kg, oral, 2 vezes ao dia) e combinação Ruxo+Tam. Os camundongos foram tratados diariamente por 8 semanas e amostras de sangue periférico foram coletadas quinzenalmente para monitorar quimerismo, frequências de células imunes e contagens hematológicas. A análise de quimerismo mostrou uma redução significativa nas células CD45.2 a partir da semana 6 apenas no grupo Ruxo+Tam. A análise das células imunes no grupo Ruxo+Tam revelou uma redução na fração de células mieloides, o que foi associado à diminuição do PMM, sugerindo a modulação do metabolismo mitocondrial nestas células. Além disso, a terapia combinada resultou em uma diminuição significativa nas células CD36+ na semana 2. A análise hematológica indicou uma forte redução nos níveis de leucócitos, plaquetas e hematócrito a partir da semana 2 no grupo Ruxo+Tam, indicando um maior controle da doença. Em resumo, nossos dados apoiam a justificativa para usar a terapia combinada de Ruxo+Tam no tratamento de NMP. Demonstramos que ambos os fármacos atuam modulando o metabolismo mitocondrial, um efeito que é aprimorado quando usados em combinação, superando a resistência observada com as monoterapias. Além disso, Tam é um fármaco de baixo custo e sua incorporação na prática clínica poderia ser viável e benéfica em países de baixa e média renda. Esses achados apoiam a realização de novos estudos

clínicos para explorar a eficácia dessa terapia combinada para pacientes com NMP.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.797>

SÍNDROME MIELODISPLÁSICA NO BRASIL: ANÁLISE DAS TENDÊNCIAS DIAGNÓSTICAS

LMD Santos^a, GS Guerato^b, AC Granai^c,
KK Moriyama^d, RN Vasconcelos^e,
GDS Almeida^f, GMO Lucena^g, NCMV Belo^g,
YS Moura^h, LHMSG Gracioliⁱ

^a Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

^b Universidade Municipal de São Caetano do Sul (USCS), São Caetano do Sul, SP, Brasil

^c Universidade de Marília (UNIMAR), Marília, SP, Brasil

^d Faculdade de Medicina de Marília (FAMEMA), Marília, SP, Brasil

^e Universidade de Mogi das Cruzes (UMC), Mogi das Cruzes, SP, Brasil

^f Universidade de Rio Verde (UniRV), Formosa, GO, Brasil

^g Faculdade Pernambucana de Saúde (FPS), Recife, PE, Brasil

^h Universidade Salvador (UNIFACS), Salvador, BA, Brasil

ⁱ Faculdade de Medicina de Jundiá (FMJ), Jundiá, SP, Brasil

Objetivo: Descrever as tendências no diagnóstico de síndrome mielodisplásica no Brasil entre o período de 2014 e 2023 e sua associação com variáveis demográficas, sexo e faixa etária. **Metodologia:** Refere-se a um estudo documental quantitativo, retrospectivo e descritivo, realizado com base em informações referentes aos casos de síndrome mielodisplásica diagnosticados no período de 2019 a 2023, disponíveis no banco de dados do Sistema de Informações Ambulatoriais (SIA), no banco de informações em saúde TABNET (DATA-SUS). Nesta pesquisa, foram utilizadas as seguintes variáveis: sexo e faixa etária, fazendo uma comparação entre regiões do país e casos por ano. **Resultados:** Houve um aumento de 117,8% nos diagnósticos de Síndrome Mielodisplásica (SMD) no Brasil, de 450 casos em 2014 para 980 casos em 2023. Em se tratando da distribuição por sexo, em 2023, 54,1% dos casos diagnosticados eram homens (530 casos) e 45,9% eram mulheres (450 casos). Já na análise da faixa etária, nota-se que a maioria dos casos ocorreu em indivíduos acima de 60 anos, que representaram 65% dos diagnósticos em 2023. A faixa etária de 40 a 59 anos teve 25% dos casos, enquanto os indivíduos com menos de 40 anos representaram 10% dos diagnósticos. A região Sudeste apresentou o maior número de casos em relação ao total (40%), enquanto a menor taxa é da região Norte (5%). **Discussão:** Este estudo epidemiológico apresentou relevância por fortalecer o direcionamento assertivo aos cuidados de saúde em pessoas com Síndrome Mielodisplásica (SMD), sobretudo a partir da identificação da maior incidência em pessoas do sexo masculino e acima de 60 anos.