

possibilidade de um diagnóstico incorreto com outro subtipo de leucemia aguda ou linfoma agressivo não é totalmente inesperada.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.10.236>

235

ALTERAÇÕES MOLECULARES NA TRISSOMIA 21 E SUA CORRELAÇÃO COM A LEUCEMIA MEGACARIOBLÁSTICA AGUDA

D.O. Carneiro, F.L.O. Lima

Faculdade Nobre de Feira de Santana (FAN), Feira de Santana, BA, Brasil

Introdução: Trissomia 21 é a condição cromossômica causadora da Síndrome de Down (SD). É uma condição recorrente, com incidência de 1 em cada 700 nascidos vivos no Brasil, e incidência mundial de 1 em 1.000 nascidos vivos. A SD ocasiona diversas anormalidades no desenvolvimento do indivíduo, como dismorfismo craniofacial, alterações cardiovasculares e incapacidade intelectual; e alterações moleculares que resultam na diminuição da frequência de tumores sólidos e aumento da incidência de leucemias. Pacientes pediátricos com idade inferior a 4 anos e portadores de SD possuem em média 500 vezes mais chances de desenvolver Leucemia Mieloide Aguda (LMA), especificamente o subtipo Leucemia Megacarioblástica Aguda (LMA-M7), quando comparados a pacientes sem esta condição. **Objetivo:** Descrever as alterações moleculares presentes na LMA-M7 em pacientes com Trissomia 21 e analisar sua fisiopatologia. **Material e métodos:** Foi realizada uma revisão literária através das bases de dados eletrônicas PubMed, Lilacs, SciELO, BIREME e BVS, com conteúdo datado entre os anos de 2016 a 2020, publicados nos idiomas português, inglês ou espanhol, utilizando-se os descritores: Leucemia Mieloide Aguda; Trissomia 21; Síndrome de Down; GATA1. Após a avaliação considerando os critérios de inclusão e não inclusão, foram selecionados 32 artigos. **Resultados e discussão:** Estudos realizados em pacientes com SD e LMA demonstram que possivelmente a Trissomia do 21 contribui para mutações no gene GATA1 no ambiente uterino, sendo detectadas em amostras de fígado de fetos entre 21 e 23 semanas de gestação. Este gene atua como regulador hematopoietico em situações normais, e sua mutação está associada a uma hematopoese desregulada através da má formação na proteína GATA1s, transcrita de forma encurtada e com potencial alterado, falhando na restrição e ativação mediada pelo grupo de genes E2F, levando a uma hiperploriferação de megacariócitos. Além disso, outras alterações moleculares foram descritas unicamente na LMA-M7 em pacientes com SD, como alterações nos níveis de expressão dos genes MYC e BST2. **Conclusão:** A Trissomia 21 aumenta consideravelmente o risco de desenvolvimento de LMA-M7 em crianças. Os achados relacionados a mutação no GATA1 associado a desregulação do grupo de genes E2F no fígado fetal pode estar relacionado a oncogênese. A LMA-M7 em crianças com SD tem características moleculares singulares, visto que a Trissomia 21 altera a hematopoese ainda em ambiente fetal



propiciando a transformação das células hematopoiéticas por mutações.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.10.237>

236

ALTERAÇÕES NO MICROAMBIENTE DA MEDULA ÓSSEA EM RESPOSTA À REDUÇÃO DE ARHGAP21

M.F. Pissarra^a, C.O. Torello^a, R.N. Shiraiashi^a, I. Santos^a, M.R. Lopes^a, P.M.B. Favaro^{a,b}, S.T.O. Saad^a, M. Lazarini^{a,b}

^a Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

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



Introdução: Alterações no microambiente da medula óssea são encontradas em neoplasias hematológicas, como na leucemia mieloide aguda (LMA), e representam uma oportunidade terapêutica pouco explorada. Nosso grupo de pesquisa desenvolveu um modelo murino nocaute para o gene Arhgap21 e descrevemos anteriormente que os animais heterozigotos (Arhgap21^{+/-}) apresentam aumento de células-tronco hematopoéticas, mas com funcionalidade comprometida. Porém, o papel de ARHGAP21 na regulação do microambiente medular ainda não foi investigado. **Objetivos:** Avaliar a composição do microambiente da medula óssea dos camundongos Arhgap21^{+/-}. **Material e métodos:** Diferentes populações celulares da MO de camundongos Arhgap21^{+/-} e selvagens (WT) (6-8 semanas de idade) foram analisadas por citometria de fluxo. A formação de colônia para linhagem mesenquimal (CFU-F) e osteoblástica (CFU-Ob) foi quantificada através do cultivo celular em baixa densidade e coloração específica. Níveis de osteocalcina e citocinas foram analisados por ELISA e Miliplex, respectivamente. A expressão gênica de ARHGAP21 foi investigada por PCR em tempo real em células-tronco mesenquimais (MSC) humanas isoladas de medula óssea de 7 doadores saudáveis, 21 pacientes com síndromes mielodisplásicas (SMD), 6 pacientes com LMA com alterações relacionadas à mielodisplasia (LMA-ARM) e 12 pacientes com LMA de novo. CEUA-4894-1/2018. CEP-1209/2011. **Resultados:** Camundongos Arhgap21^{+/-} (n = 12) apresentaram aumento da porcentagem da linhagem osteoblástica em comparação com os WT (n = 11) e aumento do número de colônias CFU-Ob com atividade da fosfatase alcalina (p = 0,004). Entretanto, não houve diferenças no número de colônias CFU-Ob coradas com Von Kossa ou no número de colônias CFU-F (coradas com cristal violeta ou positivas para a atividade fosfatase alcalina). Níveis de osteocalcina estavam aumentados na medula óssea de Arhgap21^{+/-} (n = 10) em comparação com os animais WT (n = 9) (p < 0,0001), já os níveis de G-CSF, M-CSF, IFN-γ, IL-1α, IL-1β, IL-4, IL-10, IL-17 e VEGF-A não diferiram entre os dois grupos de camundongos. Uma vez que camundongos enxertados com células de LMA apresentam comprometimento na maturação da linhagem osteoblástica e pacientes apresentam aumento nos níveis de osteocalcina plasmática, investigamos a expressão gênica de ARHGAP21 em MSC de pacientes com SMD e LMA. A expressão de ARHGAP21 se