

esses pacientes e os tratamentos, em princípio, devem ser idênticos aos dos pacientes secretores.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.770>

TAXA DE INCIDÊNCIA E DISTRIBUIÇÃO CASOS DE MIELOMA MÚLTIPLO E NEOPLASIA MALIGNAS DE PLASMÓCITO POR FAIXA ETÁRIA NAS MESORREGIÕES DO RIO GRANDE DO NORTE

DS Medeiros, MHF Nascimento, ML Valadares, EMS Paiva

Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), Natal, RN, Brasil

Objetivos: Analisar a taxa de incidência de Mieloma Múltiplo (MM) em cada mesorregião do Rio grande do Norte no ano de 2022 e sua distribuição de acordo com sexo e faixa etária. **Material e métodos:** Trata-se de um estudo epidemiológico, descritivo, que utiliza como fonte de dados o número de casos de mieloma múltiplo registrados no DATASUS e disponibilizado no painel-oncologia, coletados pelos discentes da Liga Acadêmica de Oncologia e Hematologia de Natal, da instituição Universidade Federal do Rio Grande do Norte. Foi utilizado como parâmetro: UF de residência “24 Rio Grande do Norte”, Diagnóstico detalhado “C90 - Mieloma múltiplo e neoplasia malignas de plasmócito” e ano 2022. Ademais, foi analisado o município de residência e definido a mesorregião e a população de acordo com o IBGE Censo 2022, além da distribuição por sexo e faixa etária. **Resultados:** Foram registrados 59 casos no ano 2022 no estado do Rio Grande do Norte, tendo uma incidência/milhão de 17,87. Nas mesorregiões Oeste Potiguar 16,62 casos/milhão, Central Potiguar 13,05 casos/milhão, Agreste Potiguar 21 casos/milhão e Leste Potiguar 18,8 casos/milhão. Quanto ao sexo, a maioria corresponde ao sexo masculino (55,9%) com 33 casos. A faixa etária média dos casos corresponde a 60 a 64 anos, a faixa etária de maior incidência corresponde a 55 a 59 anos, com 14 casos (23,7%), seguido das faixas etárias de 60 a 64 anos e 70 a 74 anos, ambas com 11 casos (18,6%). **Discussão:** O MM abarca 1% de todas neoplasias malignas, sendo a segunda de origem hematológica, inferior apenas aos linfomas. A incidência no Brasil, no ano de 2022, é de 4480 casos, ou seja, uma taxa de 22 casos/milhão, sendo a taxa no RN (17,87), portanto, menor que a nacional. O MM é pouco mais comum em homens do que em mulheres, tanto em âmbito nacional (51%), quanto no estado (55,9%), e mais frequentemente diagnosticado entre 65 a 69 anos (16,8%), no país, e entre 55 a 59 anos (23,7%) no RN. A distribuição no RN conforme mesorregiões evidencia uma maior incidência no Agreste Potiguar, com 21 casos/milhão, e a menor na Central Potiguar, com 13,05, esse padrão de maior incidência no Agreste Potiguar também é observado para outras doenças neoplásicas. **Conclusão:** A estatística geral do Rio Grande do Norte sugere que o estado apresenta uma incidência menor de casos da doença na população, o que é relevante para o planejamento de políticas públicas de saúde e alocação de recursos para o diagnóstico e tratamento. A maior incidência no Agreste Potiguar pode estar relacionada a diversos

fatores, como características genéticas, ambientais, estilo de vida da população local, acesso aos serviços de saúde e possíveis fatores de risco específicos. Tais aspectos podem também influenciar a menor taxa na Central Potiguar, devendo ser considerada a possibilidade de subdiagnóstico. Dessa forma, são necessários estudos para definir com exatidão a causa dessa distribuição.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.771>

ANÁLISE DA EXPRESSÃO DE R-SPONDINAS NAS POPULAÇÕES CELULARES DO COMPARTIMENTO ESQUELÉTICO/ ESTROMAL DA MEDULA ÓSSEA HUMANA NORMAL E DE PACIENTES COM MIELOMA MÚLTIPLO

ANMM Lima, R Braga, A Maiolino, DC Bonfim

Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

O Mieloma Múltiplo (MM) é um câncer hematológico ocasionado pelo acúmulo de plasmócitos na medula óssea (MO). Estudos demonstram que a ativação constitutiva da via canônica de Wnt é comum no MM, induzindo a proliferação celular, a progressão e a disseminação da doença, assim como a aquisição de resistência à fármacos. Mecanicamente, a atividade oncogênica desta via no MM se dá pela expressão e reciclagem anormal dos receptores das proteínas Wnt, denominados Fzd (Frizzled). Quando a via canônica está inativa, as ubiquitina ligases ZNRF3 e RNF43 promovem a internalização e a degradação dos receptores Fzd, impedindo a ligação das proteínas Wnt. Para que a via seja ativada, a internalização dos receptores Fzd é inibida por uma sinalização paralela, mediada por proteínas da família das R-spondinas (RSPOs), que se ligam a receptores LGR, aliviando a atividade de ZNRF3/RNF43 sobre os receptores Fzd, que então se mantêm na membrana plasmática. No MM, a liberação excessiva de RSPOs na MO e sua ligação ao receptor LGR4 em plasmócitos promove a estabilização dos receptores Fzd e o aumento significativo da responsividade destas células à sinalizações mediadas por Wnts. No entanto, ainda não se sabe quais tipos celulares, constituintes do microambiente medular, são os responsáveis pela produção de RSPOs. Desta forma, o objetivo deste estudo é avaliar a expressão gênica de RSPOs 1-4 nas distintas populações de células esqueléticas/estromais isoladas de amostras da medula óssea humana normal e de pacientes com MM, por citometria de fluxo e qRT-PCR, para identificar sua fonte específica (CAAE: 59636622.3.0000.5257). Além disso, avaliamos a expressão das RSPOs 1-4 em dados transcriptômicos de células estromais murinas, obtidos pela técnica de Single-cell RNASeq e disponíveis publicamente no banco de dados GEO do NCBI sob o número GSE 122467 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/query/acc.cgi?acc=GSE122467>). Nestes dados, observamos a expressão de RSPO2 e RSPO3 na subpopulação de células reticulares CAR, com fenótipo LEPR+ (receptor de leptina) alta expressão de genes associados à adipogênese e sustentação da hematopoese, como CXCL12, SCF (Kitl) e IL-7. Nossas análises por citometria de fluxo convencional sugerem um

aumento na porcentagem de células CAR em pacientes portadores de MM. O que sustenta a nossa hipótese que essas células sejam as possíveis fontes das RSPO que induzem a ativação constitutiva da via de Wnt em plasmócitos no microambiente da MO, corroborando para a manutenção e a proliferação destas células no MM. Novas análises por citometria de fluxo convencional e por qRT-PCR em amostras humanas estão em andamento para confirmar estes achados. Considerando que a evolução do MM depende significativamente de suporte do microambiente, identificar a fonte específica de RSPOs no MM e como as células que as produzem são modificadas pela doença poderá ter implicações importantes para a descoberta de novos marcadores diagnósticos e/ou preditores de prognóstico, assim como de novos alvos terapêuticos no âmbito da medicina de precisão.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.772>

CARACTERIZAÇÃO IMUNOFENOTÍPICA DE MIELOMA MÚLTIPLO POR MEIO DA CITOMETRIA DE FLUXO EM PACIENTES ATENDIDOS NO HEMOCENTRO DALTON CUNHA

CF Nobre^a, FCM Theodoro^a, LKF Silva^b, DGB Albuquerque^b, IAF Bahia^a, GHM Oliveira^b, FCB Filho^b, AFA Dantas^a, RV Freitas^a, GBC Junior^c

^a Centro de Ciências da Saúde (CCS), Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), Natal, RN, Brasil

^b Laboratório de Citometria de Fluxo, Hemocentro Dalton Cunha (HEMONORTE), Natal, RN, Brasil

^c Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas (DACT), Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), Natal, RN, Brasil

Objetivo: O mieloma múltiplo (MM) é uma neoplasia maligna de plasmáticas caracterizada pela proliferação anormal de plasmócitos neoplásicos de natureza clonal. O objetivo deste trabalho é traçar o perfil imunofenotípico dos pacientes com Mieloma Múltiplo, possibilitando a detecção de características relevantes desta neoplasia em abordagem estatística. **Metodologia:** A pesquisa se deu no Hemocentro Dalton Barbosa Cunha, do Rio Grande do Norte (Hemonorte), sendo analisados pela citometria de fluxo de maneira retrospectiva 55 pacientes, previamente diagnosticados com MM por meio do milograma e eletroforese de proteínas. A análise estatística foi realizada por meio dos softwares estatísticos JaMovi 2.3.26 e R 4.3.0. O estudo foi aprovado pelo CEP/HUOL – Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Onofre Lopes da UFRN. **Resultados:** Todos os plasmócitos neoplásicos expressaram fenótipo característico, sendo os marcadores CD38, CD138 os de maior relevância, enquanto o CD103, CD3, CD7, CD2, CD19, CD20, CD22, CD19 e CD14 foram negativos na maioria dos casos, sendo o CD81 negativo em todos os casos. O HLADR, CD117 e CD56, apresentaram resultados mais divergentes. **Conclusão:** A partir deste estudo conclui-se que a imunofenotipagem por citometria de fluxo é uma excelente

ferramenta para distinguir as células plasmáticas normais das patológicas, possibilitando um maior poder definidor dessas neoplasias.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.772>

APLICAÇÃO DO CAR-T CELL E CRISPR/CAS9 NO TRATAMENTO DE MIELOMA MÚLTIPLO RECIDIVADO E/OU REFRATÁRIO

BP Machuca, JVDS Bianchi

Centro Universitário São Camilo (CUSC), São Paulo, SP, Brasil

Objetivo: Realizar um levantamento bibliográfico em bases de dados e bibliotecas científicas, sintetizando, analisando e discutindo a alta taxa de resposta de pacientes com mieloma múltiplo recidivado e/ou refratário a partir da aplicação do CAR-T Cell, uma vez que comparada ao transplante de medula óssea. **Metodologia:** Foram realizadas pesquisas em bases de dados ClinicalTrials.gov, utilizando as palavras-chaves “Mieloma Múltiplo”, “CAR-T Cell”, “CRISPR Cas9”, “Transplante” e “BCMA”, sendo encontrados no total 187 protocolos no mundo, selecionando-se apenas os já concluídos, e que também possuíssem como população-alvo, pacientes com persistência da doença por mais de 4 ciclos de terapia com inibidor de proteassoma e/ou uma droga imunomoduladora. Excluíram-se os protocolos com alvo em múltiplas terapias com CAR-T Cell e outros antígenos, uma vez que não atendem a finalidade do projeto. **Resultados:** Tendo em vista a alta taxa de morbidade e mortalidade do mieloma múltiplo, em virtude de um defeito celular na medula óssea, caracterizada por quantidades anormais de plasmócitos, sua função de proteção torna-se comprometida. Os tratamentos convencionais incluem transfusões sanguíneas, uso combinado ou individual de quimioterápicos, e transplante, em que para este último caso, poucos pacientes são elegíveis, além da baixa disponibilidade de doadores compatíveis, tornando indispensável que uma técnica menos invasiva e mais abrangente seja desenvolvida, principalmente, para quadros de mieloma múltiplo recidivado e/ou refratário. Após aplicação dos filtros, identificou-se 12 protocolos, em que a expressão do anti-BCMA foi avaliada. Dentre os estudos propostos, o produto Descartes-08, destacou-se em prol da utilização de células CAR-T CD8+, responsáveis por limitar o risco de proliferação descontrolada, e produzir citocinas inflamatórias em resposta às células-alvo do mieloma. Essas células desenvolveram-se para atingir o antígeno de maturação de células B (BCMA), que está presente apenas na superfície do mieloma e das células plasmáticas. **Discussão:** Apesar da eficácia promissora da terapia com células CAR-T, existem desafios aguardando soluções como: quantidade insuficiente, má qualidade de células T autólogas e proliferação incontrolável. Para sanar estes, foram encontrados 3 protocolos que fazem uso da tecnologia CRISPR/Cas9 para a construção de células CAR-T universais alogênicas mais seguras e controláveis. Com a aprovação dessa nova classe terapêutica, pacientes refratários ou recidivados passam a ter alternativas de tratamento com CAR-T Cell com apenas uma infusão, originando