

ora com a visão da dengue como um possível vírus oncogênico que poderia descortinar mecanismos patogênicos relevantes para o entendimento das leucemias agudas nestes pacientes.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.10.297>

296

RELAÇÃO ENTRE DELEÇÕES NOS GENES IKZF1 E BTG1 E A RESISTÊNCIA AO TRATAMENTO COM GLICOCORTICOIDES EM LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

A.A.L. Machado^a, B.A. Lopes^b, J.C.S.O. Assis^a, R.A. Fernandes^c, E.R.P. Gimba^d, M.E.C. Sá^a

^a Grupo de Estudo Molecular do Câncer, Divisão de Pesquisa Clínica, Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^b Laboratório de Oncohematologia Molecular, Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, BA, Brasil

^c Programa de Pós-Graduação em Química Medicinal, Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^d Programa de Oncobiologia Celular e Molecular, Centro de Pesquisa, Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Introdução: A leucemia linfoblástica aguda é caracterizada pelo aumento da proliferação e o bloqueio da diferenciação de células da linhagem linfóide. Estudos demonstraram que alterações genéticas secundárias (por exemplo, deleções de IKZF1 e BTG1) afetam a regulação da especialização das células linfóides e da progressão no ciclo celular e estão fortemente relacionadas à resposta ao tratamento. Neste cenário, um estudo revelou que deleções em IKZF1 e BTG1 atuam sinergicamente e conferem pior prognóstico ao paciente com LLA. Este achado pode estar associado à resistência aos glicocorticoides, pois estudos *in vitro* identificaram aumento na viabilidade de linfócitos B de murinos contendo estas deleções quando tratados com esses fármacos. Considerando o amplo uso de glicocorticoides no tratamento da LLA, é necessário elucidar quais mecanismos estão envolvidos no processo de resistência farmacológica. **Objetivos:** Este estudo teve como objetivo avaliar a resposta *in vitro* ao tratamento com glicocorticoides mediante a inibição dos genes BTG1 e IKZF1. **Material e métodos:** Estabelecemos as condições de transfecção para a inibição de BTG1 e/ou IKZF1 na linhagem celular 207 por meio de RNA de interferência e eletroporação utilizando o sistema Nucleofator 4D. Em seguida, investigamos o efeito da supressão desses genes na viabilidade celular por meio do ensaio colorimétrico de MTT, bem como na expressão de genes responsivos a glicocorticoides (DUSP1, SGK1, FBXW7 e NR3C1), a qual foi quantificada por RT-qPCR. **Resultados:** Foi possível estabelecer um modelo experimental que mimetizasse deleções em BTG1 e/ou IKZF1 em célula de linhagem linfoblástica. Após tratamento com 1 mM dexametasona durante 24h, foi observado o aumento de 23%, 63% e 84% na viabilidade das células que sofreram inibição em BTG1, IKZF1 e a dupla inibição. Adicionalmente, observamos que

o silenciamento exclusivo de BTG1 não foi capaz de alterar a expressão dos genes da via de glicocorticoides nos estados pré e pós tratamento com dexametasona. Por outro lado, deleções em IKZF1 resultaram na diminuição da expressão de SGK1 (2,3x), FBXW7 (2,4x) e NR3C1 (1,6x) e a dupla inibição levou à redução de SGK1 (3,3x) e NR3C1 (2,6x), respectivamente. **Discussão:** O aumento na viabilidade das células que sofreram inibição em BTG1 e/ou IKZF1 indicam o estabelecimento de um fenótipo de resistência que é mais acentuado quando IKZF1 foi inibido, principalmente em conjunto com BTG1. A análise de expressão gênica mostrou que a inibição de BTG1 não parece ter um papel central no desenvolvimento de um status de resistência aos glicocorticoides. Portanto, a expressão compensatória de BTG2, um membro análogo da família, poderia atuar de forma compensatória. Paralelamente, os dados ressaltaram a importância de IKZF1 na resposta aos glicocorticoides, onde sua inibição resulta em prejuízos na atividade de elementos da resposta farmacológica. Nesse contexto, acreditamos que a inibição a IKZF1 possa levar à repressão do receptor de glicocorticoides por meio da fosforilação por AKT, levando à formação do fenótipo de resistência a esta classe de fármacos. **Conclusões:** nossos achados sugerem que deleções no gene IKZF1 estão relacionadas ao estabelecimento de um fenótipo de resistência aos glicocorticoides, uma vez que modula a expressão de genes relacionados à promoção da resposta a esses fármacos, de modo a justificar a maior incidência de recaídas em pacientes com LLA com esse genótipo.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.10.298>

297

RELATO DE CASO DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA EM PACIENTE COM SÍNDROME PROGERÓIDE

E.T. Calvache, J.P. Portich, D.B. Lamaison, L.L.A. Silva, A.S. Ribeiro, E.D.D. Santos, R.S. Ferrelli, T.Y. Barbeta, C.S. Weber, A.A. Paz

Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS, Brasil

Objetivos: Caso clínico de paciente portador de síndrome progeroide que desenvolveu leucemia mieloide aguda (LMA). **Material e métodos:** Relato de caso, utilizando informações obtidas por meio do prontuário eletrônico. **Resultados:** Paciente masculino, 18 anos, diagnóstico clínico de síndrome progeróide. Apresentava lesão gengival, epistaxe, perda ponderal, astenia e adinamia no último mês. Hemograma com blastos no sangue periférico. Internação com exames de admissão Hb 5,9 g/dL, VCM 94, leucócitos 48480, blastos 60% e plaquetas 26.000. Sorologias, ecografia abdominal e ecocardiograma sem alterações. Mielograma hiper celular infiltrado por blastos 71%. Imunofenotipagem LMA com mínima diferenciação e parte indiferenciada. 55,2% de células imaturas em estágios maturativos diferentes: 20% CD34 positivo fraco, CD38 e cMPO negativo, HLADR, CD117 e CD45 positivo fraco e 80% cMPO e HLADR positivo parcial, CD117 fraco a heterogêneo, CD38 positivo, CD13 positivo fraco, CD33 positivo forte, CD123 positivo, CD45 positivo fraco