

a 19 anos, houve crescimento médio anual das taxas por LPA (5,3% [ExpB = 1,053, IC = 1,002 – 1,106]) e OLNE (2,6% [ExpB = 0,974, IC = 0,955 – 0,995]) e redução da taxa de LMA (1,6%, [ExpB = 0,984, IC = 0,972 – 0,996]). As taxas por todas as neoplasias e demais subtipos não apresentaram alterações. No grupo de 20 a 49 anos, houve crescimento médio anual das taxas de mortalidade por OLL (4,5% [ExpB = 1,045, IC = 1,020 – 1,071]), LPA (8,7% [ExpB = 1,087, IC = 1,036 – 1,142]) e redução da taxa de LMC (5,1% [ExpB = 0,949, IC = 0,924 – 0,974]). As taxas por todas as neoplasias e demais subtipos não apresentaram alterações. Na faixa etária de 50 anos ou mais, houve crescimento médio anual das taxas de mortalidade por todas as leucemias (0,8% [ExpB = 1,008, IC = 1,004 – 1,011]), LMA (1,5% [ExpB = 1,015, IC = 1,009 – 1,021]), LLC (1,0% [ExpB = 1,010, IC = 1,005 – 1,016]), OLL (2,7% [ExpB = 1,027, IC = 1,008 – 1,047]), OLM (2,0% [ExpB = 1,020, IC = 1,007 – 1,034]), LPA (8,3% [ExpB = 1,020, IC = 1,020 – 1,149]) e OLNE (0,7% [ExpB = 1,007, IC = 1,003 – 1,011]) e redução na taxa por LMC (2,6% [ExpB = 0,974, IC = 0,959 – 0,988]). Nos demais subtipos não houve alteração. **Discussão:** Apesar da taxa ajustada de mortalidade por leucemia não ter se alterado no período, houve importantes variações em alguns subtipos e faixas etárias. O aumento da mortalidade por leucemias está intimamente ligado ao aumento de sua incidência, o que pode justificar o crescimento das taxas de mortalidade de alguns subtipos. Porém, o crescente aumento observado na taxa de mortalidade por LPA em todas as faixas etárias é, no mínimo, intrigante, e fomenta a condução de estudos completos para melhor entender suas possíveis causas. **Conclusão:** Os resultados deste estudo evidenciam a importância do fortalecimento de políticas públicas voltadas ao diagnóstico precoce e correto, bem como ao acesso ao tratamento dos pacientes com leucemia, com especial atenção para a LPA e para população idosa, afim de aumentar a sobrevida destes pacientes.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.10.311>

310

THE INTERPLAY BETWEEN CRLF2 AND MEF2C IN T-CELL ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKAEMIA

A.L.T. Maciel, C.P. Poubel, T.C. Barbosa, M. Emerenciano, M.B. Mansur

Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

Background and aims: CRLF2 overexpression is a molecular biomarker associated with increased risk of relapse in T-cell acute lymphoblastic leukaemia (T-ALL). Our group has recently shown that this alteration is associated with mutations leading to the stabilization of intracellular NOTCH1. The molecular mechanisms underlying CRLF2 dysregulation have not been identified in T-ALL yet, therefore we aim to further investigate and identify those mechanisms. **Material and methods:** Controlled access data of T-ALL samples from Therapeutically Applicable Research To Generate Effective Treatments (TARGET) and public data on human cell lines from the Cancer Cell Line Encyclopedia (CCLE) were analysed in this study. Patients data were categorised according to clinical-demographic, T-ALL maturation, molecular and CRLF2

gene expression profiles. RNA-seq, WES and cell lines data of H3K27ac ChIP-seq were evaluated. **Results and discussion:** Two hundred and sixty-four patients with T-ALL were grouped into CRLF2 expression quartiles with patients located in the upper quartile being considered CRLF2 -high (n = 65) and the remainder CRLF2 -low group (n = 199). CRLF2 overexpression was observed in 65.22% (15/23) of ETP patients (p = 7.579e⁻⁰⁶). In addition, by analysing human T-ALL cell lines we identified LOUCY, a classical ETP-ALL cell line, MOLT13 and ALL-SIL as those with higher CRLF2 expression levels. ETP-ALL is the most immature T-ALL subtype that has a unique gene expression profile and is associated with overexpression of some transcription factors, e.g. MEF2C. Similarly, CRLF2 -high patients presented a MEF2C high expression profile (p = 8.266e⁻⁰⁶), even when ETP patients were excluded (p = 0.0029), suggesting that MEF2C might be associated with the dysregulation of CRLF2 expression in T-ALL. Akin to our previous observation that NOTCH1-PEST/FBXW7 mutations are associated with CRLF2 -high and that MEF2C is potentially playing a synergistic role with NOTCH1 constitutive activation, we observed that patients with coexisting NOTCH1/FBXW7 mutations and MEF2C overexpression exhibited CRLF2 -high (p = 0.0021). In addition, H3K27ac data from LOUCY and ALL-SIL revealed transcriptional activity in the CRLF2 promoter and adjacent regions where we observed MEF2C binding sites. **Conclusions:** CRLF2 -high is frequently found in ETP-ALL and this transcriptional dysregulation is associated with both the presence of NOTCH1 activating mutations and MEF2C overexpression. Our preliminary results suggest that MEF2C might play a regulatory role in CRLF2 abnormal transcriptional control in the T-ALL scenario.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.10.312>

311

TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS NO TRATAMENTO DA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

M.B. Adão^a, L. Teodoro^b

^a Universidade do Estado de Minas Gerais (UEMG), Belo Horizonte, MG, Brasil

^b Universidade Paulista (UNIP), São Paulo, SP, Brasil

Objetivo: Compreender a utilização do transplante de células-tronco hematopoiéticas como terapia para a leucemia mielóide aguda. **Materiais e métodos:** Trata-se de uma revisão da literatura disponível na base de dados Pubmed. O método utilizado na escolha dos artigos foi dedutivo comparativo. Foram avaliados 18 artigos completos, publicados em inglês entre os anos de 2015 e 2020, bem como, que se adequavam ao tema proposto. **Resultados:** O TCTH pode ser utilizado como tratamento tanto nos casos de hemopatias quanto em neoplasias. A doação pode ser alogênica, autóloga e singênica. Estas células podem ser provenientes não só da medula óssea como também do sangue periférico e do cordão umbilical. Na LMA faz-se necessário o uso da quimioterapia para a remissão das células anormais, e a realização da imunossupressão de suas células imunológicas para posteriormente ser



realizado o TCTH saudáveis que irão reconstituir a medula óssea. O enxerto alogênico de células tronco hematopoéticas apresenta sucesso quando ocorre a proliferação dessas células no hospedeiro permanentemente, e o novo sistema imune deve tolerar os tecidos do receptor. Em contrapartida nesta categoria de doação pode ocorrer a doença do enxerto contra o hospedeiro, e cada incompatibilidade entre o receptor e a medula do doador é capaz de reduzir a sobrevida do paciente. Embora na última década, a utilização dos transplantes vem demonstrando bons resultados, bom prognóstico e aumento da sobrevida dos pacientes, principalmente entre indivíduos jovens. **Discussão:** As leucemias são neoplasias que se caracterizam pelo acúmulo de células imaturas tanto no sangue periférico quanto na medula óssea. A LMA neoplasias que apresenta características em comum, dentre estas o um erro na maturação no blasto. Os avanços científicos permitiram aprimoramento na classificação dos tumores e, também, no desenvolvimento de terapias mais eficientes para o tratamento das leucemias. O TCTH apresenta baixos índices de óbitos e elevado aumento na sobrevida dos pacientes, proporcionando, inclusive, melhora na qualidade de vida. **Conclusão:** Quanto maior for a compatibilidade maior é a sobrevida do paciente no TCTH, ademais para esta neoplasia hematológica malignas demonstra-se eficiente entre indivíduos com idade ≥ 70 anos. O processo de reconstrução da medula óssea é um processo lento, existindo a possibilidade de possíveis infecções, contudo quando são aplicadas as profilaxias de forma correta as probabilidades do paciente apresentar complicações são baixas.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.10.313>

312

TRATAMENTO COM MIMETIZADOR DE WNT5A REDUZ ESPÉCIES REATIVAS DE OXIGÊNIO, PROLIFERAÇÃO, QUIMIOTAXIA, E AUTOGAFIA EM CÉLULAS LEUCÊMICAS

M.L.P. Bueno, F.M. Roversi, S.T.O. Saad

Centro de Hematologia e Hemoterapia
(Hemocentro), Universidade Estadual de
Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

Introdução: A família WNT (*wingless-type* MMTV integration site, em inglês) é composta por glicoproteínas secretadas por células estromais que ativam seus receptores nas células hematopoéticas. Essas proteínas têm expressão desregulada em neoplasias hematológicas e associação com a progressão dessas doenças. A subexpressão do membro WNT5a está relacionada com a progressão da Leucemia Mieloide Aguda (LMA), associando-se a um pior prognóstico. **Objetivo:** Avaliar os efeitos do tratamento de células leucêmicas com um composto que mimetiza a proteína WNT5a (Foxy-5). **Materiais e métodos:** Linhagens mieloides leucêmicas (HL-60, U937, THP1, K562, KG1) foram tratadas com diferentes concentrações do composto Foxy-5 (gentilmente cedido pela WNT Research) por 24, 48 e 72 horas para análise da viabilidade celular através do reagente MTT e leitura por Elisa. A apoptose, espécies reativas de oxigênio (EROs) e autofagia foram analisadas por citometria de fluxo através de marcação, respectivamente, com anexina



V, DFCHA e laranja de acridina após 72 horas. A quimiotaxia foi avaliada por ensaio de Transwell, usando a citocina CXCL12 como quimioatrato. A polimerização de actina foi avaliada após estímulo com CXCL12 por citometria de fluxo com marcação com Faloidina. Ensaios de cocultura foram realizados adicionando-se as linhagens leucêmicas sobre uma monocamada de células estromais HS5, seguido de tratamento (ou não) com Foxy-5 por 72 horas. **Resultados:** Após 72h, o tratamento com Foxy-5 reduziu significativamente a produção de EROs nas células leucêmicas, sendo 46,6% e 48,2% na U937, 10,5% e 47,1% na HL-60, 19,4% e 20,6% na THP1, 16,3% e 34,9% na KG1a e 0,1% e 19,0% na K562 para o tratamento com Foxy-5, respectivamente, nas concentrações de 50 e 100 μ M ($p < 0,05$). O tratamento com Foxy-5 também reduziu a quimiotaxia das células leucêmicas ao estímulo CXCL12, sendo 27,9% na U937, 42,5% na HL-60, 82,4% na THP1, 45,1% na K562, ($p < 0,05$), e a polimerização de actina, sendo 30,8% na U937, 29,1% na THP1, 23,9% na K562, usando uma concentração de 100 μ M de Foxy-5 ($p < 0,05$). Houve também diminuição na proliferação celular, sendo 41,0% na U937, 18,0% na HL-60, 36,0% na THP1 e 68,0% na K562, após tratamento com Foxy-5 na concentração de 100 μ M ($p < 0,05$). Nos ensaios de monocultura não houve modulação de autofagia, apoptose ou viabilidade celular. Entretanto, os ensaios de cocultura mostraram redução na formação de vesículas ácidas, sendo 27,8% na U937, 35,9% na HL-60, 16,4% na KG1a e 38,8% na K562, após tratamento com Foxy-5 na concentração de 100 μ M ($p < 0,05$). **Discussão e conclusão:** O tratamento *in vitro* com Foxy-5 foi capaz de reduzir a produção de EROs, proliferação e quimiotaxia de células leucêmicas. Pacientes com LMA apresentam níveis elevados de EROs, criando um ambiente de hipóxia e ativando uma cascata de reações críticas para a proliferação e a migração de células leucêmicas, contribuindo com a progressão dessa neoplasia. Interessantemente, nos ensaios de cocultura de células leucêmicas com células estromais, o tratamento com Foxy-5 foi eficaz em reduzir a autofagia das células leucêmicas, evento relacionado a produção de EROs. O composto Foxy-5, ao restaurar os níveis de WNT5a, demonstrou ser um importante fator modulador de processos biológicos relacionados a progressão da LMA.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.10.314>

313

TRICOSPORONOSE ARTICULAR COMO COMPLICAÇÃO INFECCIOSA EM LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

G.M. Santos, R.S. Szor, M.J. Atanazio, W.F.S. Junior, E.D.R.P. Velloso, E.M. Rego

Instituto do Câncer do Estado de São Paulo
(ICESP), Hospital das Clínicas, Faculdade de
Medicina, Universidade de São Paulo (HCFMUSP),
São Paulo, SP, Brasil



O tratamento de indução da LMA, por causar neutropenia prolongada, é fator de risco para desenvolvimento de infecções bacterianas e fúngicas. A despeito do emprego de profilaxia antimicrobiana, neutropenia febril é frequentemente observada. Dentre as infecções fúngicas invasivas,