

TKI. Our results are concordant with those obtained by other groups using Hyper-CVAD. Further investigation of new TKI in conjunction with less intensive chemotherapy backbone is warranted.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.10.316>

315

ANÁLOGOS DE INIBIDORES DE FENIL-HIDROXAMATO REDUZEM A ATIVIDADE DE HDAC E APRESENTAM EFEITOS ANTIPROLIFERATIVOS EM LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

L.C. Almeida^a, M.T. Tavares^b, R. Parise-Filho^b, J.A. Machado-Neto^a, L.V. Costa-Lotufo^a

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

^b Faculdade de Ciências Farmacêuticas (FCF), Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

Objetivo: As histonas desacetilases (HDACs) invertem a acetilação da cromatina e modulam a transcrição de oncogenes e genes supressores de tumor, promovendo a iniciação e progressão do câncer. Essas enzimas são aberrantemente expressas em vários cânceres humanos, especialmente leucemias agudas. Nossos resultados preliminares indicam que os análogos de inibidores de fenil-hidroxamato exibem atividade citotóxica seletiva contra linhagens celulares leucêmicas. Portanto, o objetivo do presente estudo foi analisar o mecanismo de ação dos três análogos mais potentes dos inibidores de fenil-hidroxamato em modelos celulares de leucemia linfoblástica aguda (LLA). **Metodologia:** As linhagens Jurkat (LLA-T) e Namalwa (LLA-B) foram utilizadas. A viabilidade celular foi determinada por ensaios de MTT. Apoptose e proliferação celular por marcação com anexina V/7AAD e Ki-67 e citometria de fluxo, respectivamente. A atividade de HDAC6 foi investigada por acetil α -tubulina no sítio K40 por Western Blotting. Os resultados foram analisados nos softwares GraphPad Prism 5, FlowJo e Un-Scan it gel 6.1. **Resultados:** Os análogos #82, #83 e #84 apresentaram redução da viabilidade celular dependente do tempo e da dose nas linhagens celulares Jurkat [análogo #82 (24h IC₅₀: 1,2 μ M; 48h IC₅₀: 0,4 μ M; 72h IC₅₀: 0,05 μ M); #83 [(24h IC₅₀: 1,3 μ M; 48h IC₅₀: 0,4 μ M; 72h IC₅₀: 0,02 μ M) e #84 [(24h IC₅₀: 1,8 μ M; 48h IC₅₀: 0,7 μ M; 72h IC₅₀: 0,03 μ M)] e Namalwa [#82 (24h IC₅₀: 1,3 μ M; 48h IC₅₀: 0,4 μ M; 72h IC₅₀: 0,1 μ M), #83 [(24h IC₅₀: 10,5 μ M; 48h IC₅₀: 1,4 μ M; 72h IC₅₀: 0,4 μ M) e #84 [(24h IC₅₀: 17,4 μ M; 48h IC₅₀: 2,3 μ M; 72h IC₅₀: 0,04 μ M)]. A citotoxicidade observada nos análogos foi comparável ao SAHA, um inibidor conhecido do HDAC (controle positivo), nas células Jurkat (24h IC₅₀: 10,9 μ M; 48h IC₅₀: 0,8 μ M; 72h IC₅₀: 0,1 μ M) e foram mais potentes que a SAHA em células Namalwa (24h IC₅₀: > 50 μ M; 48h IC₅₀: 4,0 μ M; 72h IC₅₀: 0,1 μ M). Foi observado um aumento significativo nas células apoptóticas após o tratamento com IC₅₀ dos análogos #82, #83 e/ou #84 nas linhagens celulares Jurkat (veículo: 15,7 $\pm$ 1,4%; #82: 65,2 $\pm$ 7,3%; #84: 65,8 $\pm$ 4,2%) e Namalwa (veículo: 4,2 $\pm$ 3,5%;

#82: 26,9 $\pm$ 1,6%; #83: 22,9 $\pm$ 1,6%; #84: 30,3 $\pm$ 0,6%) ($p < 0,05$). Em relação à proliferação celular, observou-se uma redução significativa no IC₅₀ das substâncias #82, #83 e #84 em células Jurkat (veículo: 100%; #82: 45,6 $\pm$ 8,6%; #84: 44,2 $\pm$ 11,9%) e Namalwa (veículo: 100%; #82: 15,6 $\pm$ 1,6%; #83: 16,0 $\pm$ 0,4%; #84: 17,1 $\pm$ 0,8%) ($p < 0,05$). O análogo #83 falhou em induzir apoptose e reduzir a proliferação nas células Jurkat. Nas análises moleculares, um forte aumento na expressão de acetil α -tubulina em Jurkat e Namalwa após o tratamento foi observado, indicando a inibição da atividade de HDAC6. Além disso, foi observada maior expressão de γ H2AX em Jurkat, corroborando a apoptose. **Discussão e conclusão:** Em modelos de LLA, o perfil antiproliferativo é mais evidente que o perfil pró-apoptótico, indicando uma atividade citostática predominante dos análogos. Análises moleculares indicam inibição da atividade do HDAC6 e danos ao DNA. Estudos adicionais sobre os mecanismos envolvidos na inibição do HDAC estão sendo conduzidos pelo nosso grupo de pesquisa. **Apoio:** FAPESP, CAPES e CNPq.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.10.317>

LEUCÓCITOS, INFLAMAÇÃO, INFECÇÃO E IMUNOLOGIA

316

ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS DECORRENTES DA DENGUE: REVISÃO SISTEMÁTICA

B.C.R. Silva, R.Q. Alcântara, M.O. Andrade, G.P. Bertholucci, J.F. Fernandes, P.P.R. Macêdo, C.A. Martins, L.F.M. Moraes, C. Puton, A.M.T.C. Silva

Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC Goiás), Goiânia, GO, Brasil

Introdução: A dengue é uma doença transmitida pela picada da fêmea do mosquito *Aedes aegypti* ou *Aedes albopictus* infectado por um dos 4 sorotipos do vírus. Clinicamente, pode apresentar-se de forma assintomática ou ampla, variando desde uma síndrome febril com sinais e sintomas inespecíficos, até manifestações mais grave, como o choque circulatório, resultando em óbito. Devido à alta taxa de morbidade, essa doença se tornou importante problema de saúde pública, principalmente, nas regiões tropicais e subtropicais do mundo. De acordo com a Organização Mundial da Saúde, estima-se que cerca de 50 a 100 milhões de novas infecções, por dengue, ocorre anualmente em mais de 100 países endêmicos. Além disso, sua incidência vem crescendo, dramaticamente, em todo o mundo, tendo aumentado mais de 30 vezes nas últimas décadas. **Objetivos:** Analisar as alterações hematológicas secundárias à infecção pelo vírus da dengue. **Metodologia:** Trata-se de revisão sistemática da literatura, com artigos selecionados nas plataformas PubMed e Google Scholar. Foram utilizados os descritores: "(hematological disorders OR hematological changes) AND dengue". Foram incluídos os artigos publicados entre 2010 e 2020, sendo selecionados um total de 8 estudos para análise. **Resultados e Discussão:** As anormalidades hematológicas são comuns em pacientes infectados pelo vírus da dengue. Geralmente, os achados, em exames, incluem: trombocitopenia, aumento do hematócrito (devido