

hipercromáticos, cromatina grumosa e nucléolos evidentes e eosinofílicos. Aventada a hipótese de doença linfoproliferativa ou leucose aguda: mielograma mostrava medula óssea hiper celular, 87% de blastos pleomórficos e 6% de monócitos, não visualizados bastonetes de Auer, demais séries hipocelulares. Imunofenotipagem de medula óssea compatível com leucemia aguda com duas populações distintas: 12% de blastos mieloides e 45% de blastos com características de células dentríticas plasmocitoides. Realizada biópsia de lesão de pele, que corroborou com diagnóstico: anatomopatológico demonstrou neoplasia hemolinfopoiética de padrão blástico, imunohistoquímica com positividade para CD56, CD34, CD43, CD5, CD3, CD117 e HLA-DR, confirmando NCDPB com causa de infiltração da pele. Apresentava cariótipo normal (46, XY) e biologia molecular com BCR-ABL, CBF β , RUNX1, FLT3 e NPM1 negativos. Paciente apresentava lise tumoral espontânea, iniciadas medidas, além de citorredução com Hidroxiureia. No entanto, evoluiu com choque séptico de foco pulmonar, com disfunção de múltiplos órgãos (renal, hepático e respiratório), evoluindo para óbito 8 dias após a admissão, sem tempo hábil para tratamento específico. **Discussão:** A NCDPB é uma doença rara, agressiva, que acomete sobretudo adultos, com média de idade de 60 anos, e predominância masculina (2,5:1). As principais manifestações clínicas são lesões cutâneas com ou sem envolvimento da medula óssea e disseminação leucêmica. As lesões cutâneas podem ser castanhas a violáceas, formam placas ou tumores, podendo ser únicas ou disseminadas. Citopenias, linfadenopatia e hepatoesplenomegalia estão presentes na maioria dos casos. Envolvimento das amígdalas, cavidades paranasais, olhos, sistema nervoso central (SNC) têm sido relatados. Nosso paciente apresentava a maioria dessas manifestações, como descrito acima, conduzindo ao diagnóstico, confirmado por exames anatomopatológicos e imunofenotípicos. Apresentava positividade para CD4 e CD56, além de CD123, necessário para o diagnóstico definitivo de NCDPB. Devido à gravidade do quadro clínico e óbito precoce, não iniciado tratamento quimioterápico. Na literatura, indicado uso de Tagraxofusp (anti CD123), não disponível no Brasil. Opta-se por esquemas para leucemia linfoblástica aguda, com consolidação com transplante de medula óssea alogênico. O prognóstico é reservado. **Conclusão:** A NCDPB é uma doença cujo diagnóstico é desafiador devido a sua raridade, o qual deve ser cogitado em quadros leucêmicos com infiltração de pele, acometimento linfonodal e visceromegalias.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.553>

ALTOS NÍVEIS DE SLIT2 ESTÃO ASSOCIADOS COM PERFIL GMP-LIKE EM LMA E TRATAMENTO COM SLIT2 RECOMBINANTE INIBE O PROCESSO LEUCEMOGÊNICO

LAA Simões^{a,b,c,d}, I Weinhäuser^{b,e},
DAP Martins^{b,e}, LHS Pinheiro^{a,b,c,d},
CAO Rojas^{a,b,c,d}, EM Rego^{a,b,c,d}

^a Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

^b Centro de Terapia Celular (CTC), Fundação Hemocentro de Ribeirão Preto (FUNDHERP), Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

^c Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP), Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, SP, Brasil

^d Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, SP, Brasil

^e University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen, Holanda

Apesar dos recentes progressos no tratamento da leucemia mieloide aguda (LMA), a sobrevida global de pacientes idosos permanece desanimadora. Preocupações em relação à adaptação de indivíduos idosos para tolerar regimes de quimioterapia intensiva motivaram o desenvolvimento de terapias não intensivas. O gene Slit Guidance Ligand 2 (SLIT2) codifica uma glicoproteína que demonstrou desempenhar papéis-chave em diferentes processos fisiológicos. No contexto da leucemia, demonstramos anteriormente que SLIT2 apresenta funções supressoras de tumor com baixa citotoxicidade em LPA, destacando seu potencial terapêutico. Assim, decidimos investigar o papel de SLIT2 em LMA. A análise de componentes principais usando análise transcriptômica comparando pacientes de TCGA com níveis mais altos versus níveis mais baixos de SLIT2, revelou que pacientes com SLIT2 low estavam associados a aumento da expressão de genes relacionados à leucemogênese, como HOXA10/HOXA7, enquanto LMAs com SLIT2 high foram correlacionado com os termos “CELL_CYCLE_CONTROL” e “POSITIVE_REGULATION_OF_APOPTOSIS”. Adicionalmente, análise de deconvolução em pacientes com SLIT2 alto e baixo mostrou um acúmulo de compartimento quiescente de células-tronco progenitoras de leucemia (LSPC) no SLIT2 low. Na distribuição dos subtipos de LMA (Zheng et al., 2022), SLIT2 low parece estar associado a uma maior percentagem do subtipo de LMA primitivo, que é enriquecido para LSPC (40%), enquanto os pacientes com SLIT2 high apresentaram perfil GMP-like (37%), que está associado a um bom prognóstico na LMA. Como o SLIT2 é um fator solúvel, medimos o nível de SLIT2 em amostras de plasma isoladas de aspirados de MO no momento do diagnóstico de pacientes adultos com LMA do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, e de doadores saudáveis (DS). Cerca de 83% (n = 43 de 52) dos pacientes com LMA apresentaram concentração diminuída de SLIT2 em comparação com DS. Além disso, a análise dos resultados indicou que pacientes com alta concentração de SLIT2 foram associados à melhor sobrevida global em comparação com pacientes com baixa concentração de SLIT2. Em seguida, nos perguntamos se a administração exógena do peptídeo SLIT2 apresentaria efeitos anti leucêmicos em modelos de LMA. O tratamento ex vivo de amostras primárias de LMA com peptídeo SLIT2 recombinante (50 ng/mL) reduziu significativamente a contagem de células e a detecção de Ki67 em células de LMA em comparação com o controle do veículo, com alterações não significativas na viabilidade celular, apoiando o papel de SLIT2 como um agente citostático na LMA. O modelo de camundongo de xenotransplante usando células MV4-11 transplantadas por

via intravenosa em camundongos NSGS mostrou que o tratamento com SLIT2 (dosagem diária única; 7 dias) atrasou significativamente a leucemogênese e reduziu a carga tumoral in vivo. Camundongos tratados com SLIT2 exibiram aumento de sobrevida global e redução da infiltração de órgãos secundários em comparação com o grupo veículo. Juntos, nossos dados demonstram o papel da SLIT2 como uma proteína supressora de tumor na LMA, de modo que sua maior concentração no plasma da MO está associada a maior sobrevida. Demonstramos ainda, que a proteína SLIT2 apresenta efeitos citostáticos nas células da LMA, retardando a progressão da leucemia in vivo. Em conjunto, nossos dados destacam o potencial terapêutico da SLIT2 na LMA, especialmente em situações em que esquemas quimioterápicos intensivos não são uma opção.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.554>

EXPRESSION PROFILE OF MOLECULAR CIRCADIAN CLOCK GENES PREDICTS RISK STRATIFICATION IN ACUTE MYELOID LEUKEMIA

M Brandão, SCG Lima, DT Covas, LEB Souza

Centro de Terapia Celular (CTC), Fundação Hemocentro de Ribeirão Preto (FUNDHERP), Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, Brazil

Objectives: Acute Myeloid Leukemia (AML) is a complex and heterogeneous disease characterized by the blockage of blood cell maturation, leading to uncontrolled proliferation of immature malignant cells. Based on cytogenetic characteristics, AML can be classified into three prognostic groups: favorable, intermediate, and adverse. Recently, studies have revealed the importance of the molecular circadian clock, in cancer development, and progression. The main positive regulators of the molecular circadian clock are the dimers formed by BMAL1 and CLOCK transcription factors, which activate the expression of negative regulators (e.g. PERs, CRYs, RORs and REV-ERBs) that in turn inhibit the expression or transcriptional activity of BMAL1/CLOCK complexes. These clock proteins can also promote the transcription of several other “clock controlled genes” involved in diverse cellular processes. For example, clock genes regulate the expression of the cell cycle checkpoint protein p21^{CIP1}, control mitochondrial function, and modulate the activity of sensors of DNA damage, such as ATM. Thus, it is not surprising that disruption of the molecular clock has been associated with numerous metabolic disorders and cancer. Thus, the objective of this study was to interrogate whether the expression profile of core molecular circadian clock genes are associated with the cytogenetic prognostic categories in AML. **Materials and Methods:** This study used *in silico* analyses of data available on the R2 database: Genomics Analysis and Visualization Platform. The database of Acute Myeloid Leukemia deposited in 2015, “Tumor acute Myeloid Leukemia - TCGA - 173 - rsem - tcgars,” was selected. We evaluated the expression of 13

genes associated with the circadian clock: CLOCK, BMAL1, BMAL2, PER1, PER2, PER3, CRY1, CRY2, ROR α , ROR β , ROR γ , NR1D1, and NR1D2. The Anderson-Darling normality test was performed for all analyzed data. Gene expression was associated with cytogenetic prognostic classification was done using the Kruskal-Wallis test. Overall survival (event = death) was evaluated with Kaplan-Meier curves and log-rank test, according to the cytogenetic prognostic classification (favorable, intermediate, and adverse). **Results:** As a validation process, we confirmed that the intermediate and adverse risk groups showed lower overall survival ($p = 0.0011$) when compared to the favorable risk group. Notably, expression levels of BMAL1 ($p < 0.0001$), PER3 ($p = 0.0012$), and NR1D1 ($p = 0.0139$) revealed a significant association with a more unfavorable prognosis for AML. These findings indicate that high expression of these genes is related to a worse clinical outcome. The expression levels of remaining clock genes were not associated with risk groups defined by cytogenetic classification for AML. **Conclusions:** The results suggest that these three core clock genes (BMAL1, PER3 and NR1D1) are prognostic markers for AML, providing new perspectives for risk stratification and potential therapeutic targets.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.555>

TAXAS DE MORTALIDADE PRECOCE E SOBREVIDA GLOBAL EM PACIENTES COM LEUCEMIA AGUDA NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA

NS Lira, JP Resende, SDB Silva, EM Pitaluga, JAS Abdon, FB Queiroz, MP França, GC Pereira, NCS Misael, FD Xavier

Hospital Universitário de Brasília (HUB), Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF, Brasil

Introdução: As leucemias agudas são neoplasias hematológicas que requerem tratamento imediato. São responsáveis por aproximadamente 20.000 diagnósticos de câncer e 10.000 mortes anualmente nos Estados Unidos e estão representadas principalmente pelas leucemias mieloides agudas (LMA), leucemias linfoides agudas (LLA) e leucemias agudas de linhagem ambígua. **Objetivos:** Descrever as taxas de mortalidade aos 30 dias e 60 dias e a sobrevida global (SG) dos pacientes diagnosticados com leucemia aguda no Serviço de Hematologia e Hemoterapia do HUB. **Materiais e métodos:** Estudo transversal, realizado a partir da avaliação dos diagnósticos de leucemias agudas realizados entre janeiro de 2019 e junho de 2023 no HUB. Foram analisados: data do diagnóstico, início do tratamento, último seguimento, óbito, idade, tipo de leucemia e resposta à indução de remissão em primeira linha. A análise estatística foi realizada utilizando Excel e software STATA. **Resultados:** Neste período, 59 pacientes foram diagnosticados com leucemia aguda, 7 foram excluídos (2 por diagnóstico *post mortem* com COVID-19 e necrose maciça de medula óssea e 5 por ainda não terem completado os primeiros 60 dias). A mediana de idade foi 46,7 anos (18 a 88 anos), 28,8% tinham mais de 60 anos. 31 pacientes (59,6%) eram LMA (não LPA), 7 (13,5%) eram Leucemia Promielocítica Aguda (LPA), 6 (11,5%)