

AValiação DA VARIAÇÃO NO NUMERO DE COPIAS DE GENES CONDUTORES DA LEUCEMIA PEDIATRICA

MS Aquino, MB Oliveira, ATT Miranda, LB Rotela, KVM Queiroz, EJC Botelho, TVP Rodrigues, AS Khayat

Universidade Federal do Pará (UFPA), Belém, PA, Brasil

Objetivo: A leucemia linfoblástica aguda (LLA) é uma doença hematológica caracterizada pela rápida proliferação de células imaturas da linhagem linfóide. Modificações na expressão de genes condutores dos processos biológicos das células tronco hematopoiéticas podem está diretamente relacionada ao desenvolvimento dessa doença. A identificação dos mecanismos acerca da gênese e da progressão da LLA é crucial para entendimento de como intervir de forma significativa para o combate da LLA. Esse estudo tem como principal objetivo realizar um levantamento das frequências da variação no numero de copias dos genes condutores da leucemia linfoblástica aguda pediátrica. **Materiais e métodos:** Nesse estudo, foram analisadas amostras de pacientes pediátricos diagnosticado com Leucemia linfoblástica aguda, atendidos no Hospital Ophir Loyola situado no Estado do Para. A coleta das amostras foi realizada no período de 2017 a 2019. Este estudo, foi submetido e aprovado pelo comitê de ética (CAAE 0905812.1.0000.0018). As análises partiram da coleta de 2ml de sangue aís quais foram submetidas aos processos de extração e quantificação de DNA e obtivemos 16 amostras aptas ao ensaio de hibridização genômica comparativa em seguida foi seguida as etapas que culminaram na identificação dos genes condutores que continham o número de copias alteradas. **Resultados:** Esse estudo analisou as frequências e identificou o tipo de variação no número de cópias em genes condutores da LLA. Foi constado variações do número de copias em 6 genes dos 21 estudados, dentro de uma frequência igual ou superior a 25% das amostras analisadas. O tipo de alteração mais frequente nas amostras foi por amplificação: onde o gene, mas alterado foi o KDM6A, seguido por RUNX1, ERG, USPX e RB1. A perda de heterozigose foi registrada nos genes: CDKN2A, USP9X, RB1 e KDM6A. E por fim a perda de números de copias ocorreram nos genes: RB1 e CDKN2A. **Discursão:** As alterações genéticas estão ligadas a os processos que conduzem a LLA, atuando como fatores que medeiam de forma direta o indiretamente, agindo em vias regulatórias, acelerando ou retirando as travas que limitam a progressão das leucemias. Sendo assim, os genes ligados aos processos biológicos celulares que estão com variações no número de copias alterados, podem está diretamente associados com a progressão da LLA. **Conclusão:** Apesar da etiologia da leucemia ainda ser pouco conhecida, estudos sobre alterações genéticas recorrentes em pacientes leucêmicos, como as pesquisas de alterações nos números de copias, podem vim a ser de extrema contribuição, para um dia encontrarmos mais evidencias que associem os fatores genéticos com possíveis causas para a manifestação clínica da LLA. Portanto e necessário aja mais pesquisas voltadas para a compreensão acerca dos fatores que medeiam alterações dos genes condutores da leucemia linfoblástica aguda para que se tenham um vasto

conhecimento da atuação de cada uma dessas alterações e suas consequências dentro da LLA.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.664>

IMPACTO CLÍNICO DA EXPRESSÃO DIFERENCIAL DO GENE METTL16 EM PACIENTES COM LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

MT Reis-Silva^a, IC Santos^b, LP Santos^a, VJ Silva^a, AMG Aguiar^a, MLS Bandeira^c, JLC Silva^a, DAP Martins^d, MAC Bezerra^a, AR Lucena-Araújo^a

^a Departamento de Genética, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil

^b Curso de Biomedicina, Centro de Biociências, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil

^c Laboratório de Investigação Médica em Patogênese e Terapia Dirigida em Onco-Imuno-Hematologia (LIM 31), Departamento de Clínica Médica, Divisão de Hematologia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP, Brasil

^d Departamento de Hematologia, Centro de Pesquisa do Câncer Groningen, Centro Médico Universitário Groningen (UCMG), Groningen, Holanda

Objetivo: Analisar o impacto clínico da expressão gênica diferencial de METTL16 sobre as características e desfechos clínicos de pacientes com LMA. **Metodologia:** Para alcançar o objetivo, inicialmente foram utilizados os dados públicos das coortes LMA-TCGA (121 pacientes) e BeatAML (212 pacientes) como coorte de validação. Além destas, foi montada uma coorte de estudo (Coorte LMA-PE), com 157 pacientes provenientes da Fundação Hemope e Hospital do Câncer de Pernambuco. Os dados de expressão gênica das coortes públicas foram obtidos através da técnica de RNA-seq, enquanto que da coorte de estudo foram realizados pela técnica de RT-qPCR e os dados clínicos obtidos através da análise exploratória do prontuário clínico. A análise estatística foi realizada com o auxílio do RStudio, onde foram empregados os testes de Mann-Whitney e qui-quadrado para análises de associação, e o teste de Log-rank para a curva de sobrevida global (OS), sendo considerados significativos os resultados com p-valor < 0,05. A dicotomização da expressão gênica foi obtida através do cutpointR utilizando a expressão contínua em relação ao desfecho da OS. **Resultados e discussão:** Inicialmente, foram realizadas análises de OS, nas quais o teste de log-rank mostrou associação entre a alta expressão de METTL16 e um maior número de óbitos nas coortes LMA-PE (p-valor 0,025) e BeatAML (p-valor 0,002). Na coorte LMA-TCGA, o teste de qui-quadrado mostrou haver associação entre a classificação FAB e a expressão diferencial de METTL16 (p-valor < 0,001). A análise dos resíduos padronizados ajustados mostrou que há mais casos com baixa expressão no grupo M4 e alta expressão no grupo M2. Nessa mesma coorte, o teste Mann-Whitney mostrou associação entre o aumento no número de leucócitos totais e o grupo de baixa expressão gênica (p-valor

0,001). Contudo, nos pacientes do BeatAML, este mesmo teste estatístico apontou para uma associação entre os leucócitos totais e a alta expressão de METTL16 (p-valor 0,007). Prosseguindo com as análises nos dados do BeatAML, o teste de qui-quadrado mostrou uma associação entre a expressão gênica diferencial de METTL16 com o risco molecular (ELN2022) (p-valor 0,007) e o status mutacional *in tandem* do gene FLT3 (FLT3-ITD) (p-valor 0,003). A análise dos resíduos padronizados ajustados mostrou que na estratificação do risco molecular, o grupo intermediário apresentou mais casos com alta expressão do gene estudado, ao passo que, no fenótipo negativo para mutação FLT3-ITD há uma maior frequência de casos com baixa expressão, enquanto que no status positivo da mutação foi observado mais casos com alta expressão de METTL16. Na coorte LMA-PE, o teste Mann-Whitney mostrou uma associação entre o número de plaquetas e a baixa expressão do gene METTL16. As demais variáveis clínicas como: sexo, idade, percentual de blastos na medula óssea e status mutacional de NPM1, não apresentaram associação com a expressão gênica diferencial do gene estudado. **Conclusão:** Conforme já expresso na literatura, o METTL16 é um gene associado a diversos tipos de cânceres. Na LMA, ele foi descrito com potencial de promover a leucemogênese, tendo seu papel de oncogene condicionado à sua função enzimática. De modo geral, nossas análises mostraram resultados variados entre as coortes de pacientes estudados, indicando que METTL16 poder ser um potencial marcador prognóstico na LMA, mas que a descrição precisa de seu impacto clínico, requer estudos mais detalhados.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.665>

RELATO DE CASO DE NECROSE TECIDUAL DE PROGRESSÃO RÁPIDA CAUSADA POR ASPERGILOSE ANGIOINVASIVA

MF Passolongo, MM Bandeira, GLC Rosa, FGL Nunes, F Malagutti, MEP Antonioli, JF Campos, BG Marcon, ACP Silva

Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo (ISCMSp), São Paulo, SP, Brasil

Objetivo: Relatar necrose tecidual de progressão rápida causada por Aspergilose, visto que o padrão da evolução é mais comum na infecção por mucormicose para a qual a abordagem cirúrgica tem maior importância. **Caso clínico:** Trata-se de paciente M.A.B, 63 anos, internado na Santa Casa de São Paulo com diagnóstico de leucemia mieloide aguda minimamente diferenciada secundária a neoplasia mieloproliferativa crônica inclassificável, diagnosticada em 01/07/24. Realizada quimioterapia de indução com protocolo 7+3 (citarabina e daunorrubicina) adaptado com associação de venetoclax por 7 dias, início em 04/07/2024. No décimo primeiro dia de tratamento, paciente apresentou febre e tosse seca, foi diagnosticada com neutropenia febril sendo introduzida antibiótico-terapia de amplo espectro. A tomografia de tórax evidenciou focos consolidativos com broncogramas aéreos e a tomografia de seios da face, densificação em septo nasal sem sinais de sinusopatia. Após 48 horas, paciente queixou-

se de congestão nasal, foi realizada tomografia contrastada e, então, diagnosticada com abscesso septal, sendo proposta abordagem cirúrgica para tratamento. Devido pancitopenia importante, a abordagem foi postergada e manteve-se acompanhamento com exames de imagem que evidenciaram piora e surgimento de aspecto necrótico em região septal. Evoluiu também com dermatose nasal que foi biopsiada no dia 25/07/2024. O resultado do anatomo-patológico fecha diagnóstico como Aspergilose, laudando “Pesquisa para fungos pelo método PAS e Grocott resultou positiva sugestiva de aspergilose. Exibindo estruturas alongadas dentro dos vasos, sugestivo de infecção fúngica. Tecido fibroso com processo inflamatório crônico em atividade”. O quadro progrediu com necrose em dorso de nariz de forma acelerada mesmo em vigência de Voriconazol, tendo o tamanho da lesão estagnado após quinto dia de tratamento. Paciente não cursou com instabilidade. **Discussão:** A aspergilose pode manifestar-se como sinusite fúngica invasiva e a incidência de necrose tecidual depende da profundidade da invasão fúngica e do estado imunológico do paciente, estando os com neutropenia prolongada entre os mais vulneráveis. A necrose ocorre devido à invasão de vasos sanguíneos pelas hifas septadas de *Aspergillus*, resultando em trombose e isquemia tecidual. A aspergilose invasiva é menos propensa a causar necrose significativa da rinofaringe se comparada com a mucormicose, que apresenta-se de forma mais agressiva e tem a necrose como característica dominante da apresentação clínica do acometimento rinocerebral. A rápida identificação e tratamento são cruciais para melhorar o prognóstico em ambos os casos, porém na necrose tecidual por aspergilose a abordagem cirúrgica não é sempre indicada como na mucormicose. Isso acontece porque o *Aspergillus* é geralmente mais suscetível aos antifúngicos disponíveis, como voriconazol e anfotericina B, que são eficazes na redução da carga fúngica e na resolução da infecção sem abordagem cirúrgica. **Conclusão:** O diagnóstico precoce é essencial para definição do prognóstico do paciente, isso porque a sinusite fúngica invasiva por *Aspergillus* caracteriza-se como um quadro grave porém, seu principal diagnóstico diferencial, a mucormicose é ainda mais agressiva e letal. A identificação do agente permite o uso da terapia adequada e a decisão inicial sobre abordagem cirúrgica, essencial na necrose tecidual por mucormicose e necessária apenas em casos selecionados na necrose por aspergilose.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.666>

ANÁLISE DA EXPRESSÃO DOS GENES LARS1, LARS2, IARS1 E IARS2 ASSOCIADA AO DESFECHO CLÍNICO DE PACIENTES COM LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

IC Santos^a, MT Reis-Silva^b, VJ Silva^b, PL França-Neto^b, JL Coelho-Silva^b, AR Lucena-Araújo^b, MT Bessoni^a, AMG Aguiar^b, LP Santos^b, BV Alcântara^b

^a Curso de Biomedicina, Centro de Biociências, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil