

prejuízo do tratamento. **Conclusão:** Os resultados sugerem que as pesquisas para uso de n-3 no tratamento de LLA pediátrica estão em estágio inicial, mas demonstram ter ação citotóxica apoptótica em algumas linhagens de LLA, de maneira dose e tempo dependente; e ação inibitória da citotoxicidade de alguns quimioterápicos específicos sobre células normais, sem prejuízo da quimioterapia. Há a necessidade de estudos sistemáticos para o entendimento mais aprofundado do mecanismo de ação do n-3 sobre LLA, e determinação da eficácia e segurança, sobre dose máxima tolerada e dose-resposta de n-3 quanto à redução da citotoxicidade dos medicamentos, sem comprometer o tratamento, e a identificação da proporção adequada de EPA e DHA na composição do n-3.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.700>

INVESTIGAÇÃO DE MUTAÇÕES GENÉTICAS ADICIONAIS EM UMA COORTE DE PACIENTES BRASILEIROS COM LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA

CC Tavares^a, J Bulchi^a, LM Gutiyama^a,
J Ramires^b, T Padilha^a,
MDS Pombo'de'oliveira^c, BCR Monte-Mór^a,
I Zalcberg^a, DT Vianna^{a,d}

^a Laboratório de Biologia Molecular, Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^b Serviço de Hematologia, Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^c Programa de Carcinogênese, Centro de Pesquisa, Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^d Serviço de Hematologia Pediátrica, Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira (IPPMG), Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Introdução: A Leucemia Promielocítica Aguda (LPA) é um sub-tipo genético de Leucemia Mieloide Aguda caracterizada em 95% dos casos pela t(15;17)(q22;21) e seu equivalente molecular PML::RAR α . Apesar do sucesso da adição de Ácido All-Trans Retinóico e Trióxido de Arsênio à terapia, cerca de 10-26% dos pacientes ainda morrem precocemente e um quarto deles evolui com recidiva da doença. Embora o gene de fusão PML::RAR α seja o evento diretor para a leucemogênese, até 70% dos pacientes com LPA têm pelo menos uma mutação genética adicional ao diagnóstico. As mutações em FLT3 são as mais frequentemente encontradas, com a do tipo FLT3-ITD ocorrendo em cerca de 20–40% dos casos e a do tipo FLT3-TKD em 10–20%. Em contraste, outras mutações comuns na LMA, como em NPM1, DNMT3A, TET2, IDH1/2, ASXL1 e GATA2, são raras ou ausentes na LPA. O impacto da coocorrência desses eventos genéticos e PML::RAR α ainda não é claro. Epidemiologicamente, além da incidência de LPA ser relativamente maior em populações latino-americanas, sobretudo no Brasil, a ocorrência de mutações somáticas cooperativas pode variar de acordo com a origem da população investigada. Intrigantemente, coortes de pacientes indianos com LPA revelaram incidência aumentada de mutações em NPM1, em contraste com pacientes

caucasianos. Nesse contexto, a investigação de mutações em FLT3 e NPM1 na LPA, ainda que em um recorte de uma população tripartite e heterogênea, como a brasileira, é importante para a ampliação do conhecimento sobre as alterações moleculares subjacentes à LPA. **Métodos:** No total, 74 amostras ao diagnóstico de medula óssea e/ou sangue periférico de pacientes com LPA, positivos para PML::RAR α , enviadas ao laboratório de Biologia Molecular do INCA entre os anos de 2013 e 2023, foram investigadas para mutações em NPM1 e em FLT3, tipo ITD e TKD. Para identificação de mutações em NPM1 e FLT3-ITD, foram realizadas PCRs seguidas de análise de fragmentos. Mutações de ponto no domínio TKD (D835, D835del, I836del ou D839G) foram detectadas por PCR seguida de digestão enzimática e reveladas por eletroforese, com posterior identificação por sequenciamento de Sanger. **Resultados:** 46% (23/50) dos pacientes apresentaram mutações em FLT3, sendo 28% (14/50) com FLT3-ITD e 18% (9/50) com FLT3-TKD. FLT3-ITD e FLT3-TKD coocorreram em apenas 1 paciente. Não foram detectadas mutações no gene NPM1 nos 74 pacientes estudados. **Discussão:** Na nossa coorte de LPA, a incidência de mutações em FLT3 e NPM1 foi semelhante ao relatado em grandes séries internacionais. Como esperado, mutações em FLT3-ITD foram recorrentes e mutações em NPM1 não foram observadas. Pretendemos estender nossas análises para outros genes frequentemente mutados na LMA como DNMT3A, STAG2, U2AF1 e PTPN11 e genes recorrentemente mutados na LPA como WT1, NRAS, KRAS, ETV6 e EZH2 em coortes internacionais. **Conclusão:** Nossos resultados podem contribuir para melhor compreensão dos eventos moleculares subjacentes à LPA na nossa população. No entanto, estudos em coortes maiores, incluindo populações heterogêneas de diferentes etnias, são necessários para melhor entendimento da possível variabilidade genética da LPA.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.701>

IMPACTO DAS ECTOENZIMAS CD73 E CD39 NO DESENVOLVIMENTO DA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

APS Ferreira^{a,b}, JGS Ghedini^c, JRT Júnior^{a,b},
LW Campos^b, PPZ Salles^{a,b}

^a Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

^b Centro Infantil Boldrini, Campinas, SP, Brasil

^c Diretoria de Ensino e Pesquisa, Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (HEMOAM), Manaus, AM, Brasil

Introdução: As ectonucleotidases CD73 (NT5E) e CD39 (ENTPD1) desempenham papéis cruciais na modulação do ambiente extracelular, regulando a produção de adenosina e o crescimento celular em tecidos saudáveis. No contexto tumoral, essas enzimas são amplamente expressas e influenciam negativamente a atividade das células imunes promovendo um ambiente imunossupressor. Além disso, estão associadas a metástase, angiogênese e a um prognóstico desfavorável, principalmente através de mecanismos de evasão imunológica. **Objetivo:** Explorar o papel das enzimas CD73/CD39 na Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) utilizando modelos murinos

imunodeficiente (NSGS) e imunocompetente (C3H/HePas). **Metodologia:** A linhagem celular murina BaF3 foi transformada para expressão ectópica permanente dos genes humanos *IL7R^{CPT}* ou *IL7R^{RRI}* (CPT e RRI caracterizam mutações oncogênicas neste gene), *NT5E* e *ENTPD1*, ou foram transformadas com *IL7R^{CPT}* ou *IL7R^{RRI}* mais o vetor com um repórter (CLOVER) para servirem de controle das ectoenzimas. As construções carregam o gene da luciferase como repórter. Experimento 1. Camundongos fêmeas (NSGS), de 4 a 5 semanas, receberam, por via intravenosa (IV), 1×10^6 células BaF3.hIL7Ra^{CPT}/hCD73⁺/hCD39⁺ (Grupo High; n = 3) ou 1×10^6 células BaF3.hIL7Ra^{CPT}/hCD73⁺/hCD39⁺/Clover⁺ (Grupo Low; n = 3). Experimento 2. Camundongos machos (HePas) receberam (IV) 1×10^6 células BaF3.hIL7Ra^{RRI}/hCD73⁺/hCD39⁺ (Grupo High; n = 5) ou 1×10^6 células BaF3.hIL7Ra^{RRI}/hCD73⁺/hCD39⁺/Clover⁺ (Grupo Low; n = 5). A progressão da leucemia nos dois experimentos foi acompanhada por imagem em sistema IVIS Lumina (PerkinElmer) de bioluminescência, pela injeção de 150 μ L de luciferina (15 mg/mL) por via subcutânea e analisados 15 minutos após a administração. A curva de sobrevivência e os dados de quantificação das regiões de interesse (ROIs) foram analisados no software GraphPad Prism. **Resultados e discussão:** No Experimento 1, não observamos diferenças significativas na curva de sobrevivência. No entanto, diferenças ($p < 0,05$) na progressão leucêmica no grupo High foram detectadas no D5 e D7 em relação ao Low. No último ponto de observação (D12) não foi detectado diferenças na infiltração, nem no tamanho dos órgãos. Outros fatores podem ser modulados ou mascarados à medida que a doença avança, tornando mais difícil observar diferenças significativas na fase final. No Experimento 2, a leucemia começou a ser detectada somente a partir do D42, isso pode estar associado ao fato de que a mutação *IL7R^{RRI}* resulta em uma ativação mais moderada do receptor de IL-7, com menor proliferação celular e progressão mais lenta da doença. O grupo High apresentou taxa de pega mais rápida e uma sobrevivência reduzida, com diferenças estatisticamente significativas ($p = 0,05$) em comparação ao grupo Low. **Conclusão:** Os dados sugerem um efeito sinérgico das enzimas hCD73/hCD39 com o início do desenvolvimento da leucemia em ambos os modelos murinos. A ausência de diferenças significativas na fase final para o ensaio em NSGS pode refletir limitações do modelo experimental ou a complexidade da interação entre as enzimas e os mecanismos de progressão da doença mediada pelo *IL7R^{CPT}*. Em contraste, no modelo imunocompetente, a alta expressão dessas enzimas parece promover um ambiente imunossupressor, acelerando a progressão leucêmica. Estes achados ressaltam a importância do CD73 e CD39 como alvos terapêuticos para melhorar a resposta imune e oferecem novos insights para o tratamento da LLA.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.702>

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DE LEUCEMIAS MIELOIDES AGUDAS DE 2013 A 2020 EM SERGIPE: RESULTADOS PRELIMINARES

JPS Santana^a, AVC Souza^a, JB Nogueira^b, CA Lima^c, IO Silva^a, LSR Tavares^a, LCD Alves^a, MS Assis^a, VS Jesus^a, DM Schimieguel^a

^a Universidade Federal de Sergipe (UFS), Aracaju, SE, Brasil

^b Hospital de Urgência de Sergipe Governador João Alves Filho (HUSE), Aracaju, SE, Brasil

^c Hospital Universitário de Sergipe, Universidade Federal de Sergipe (HU-UFS), Aracaju, SE, Brasil

Objetivos: A leucemia mieloide aguda (LMA) é uma neoplasia hematológica caracterizada pela produção anormal de blastos mieloides. Apresenta rápida progressão, complexidade no tratamento e alta taxa de mortalidade. Este trabalho teve como objetivo analisar o perfil epidemiológico dos pacientes diagnosticados com LMA em um centro de oncologia de Sergipe, visando descrever características clínicas, classificação de risco, e tratamento. **Material e métodos:** Trata-se de um estudo descritivo, exploratório e retrospectivo. Foi realizada uma análise documental nos prontuários e dados do Registro de Câncer de pacientes adultos com LMA no período de 2013 a 2020, no Hospital de Urgência de Sergipe. Foram avaliados os seguintes dados: idade, sexo, incluindo diagnóstico, imunofenotipagem, citogenética e tratamento. Análises estatísticas empregaram o GraphPad Prism para a curva de Kaplan-Meier para sobrevivência global (SG) e a significância pelo log-rank. **Resultados:** Foram analisados 126 registros de pacientes LMA, dos quais 46 foram a óbito. A SG em dois anos foi analisada considerando os anos de 2014 a 2020, e o ano de 2013 foi excluído por falta de dados. No biênio 2014-15 a SG foi de 14%; nos dois biênios seguintes: 2016-17 e 2018-19, houve um aumento significativo da SG em ambas de 60% ($p = 0,0366$). No ano de 2020 houve redução da SG para 31%. Dos pacientes vivos, foram inicialmente analisados 21 prontuários para detalhamento dos dados. A idade variou de 21 anos a 74 anos (M_d : 37), sendo 13 (61,9%) do sexo masculino. A imunofenotipagem avaliada em 16 prontuários apresentou positividade para os marcadores de linhagem mieloide: CD13, CD33, MPO e CD71; e de imaturidade celular: CD34, HLA-DR e CD117. Quatro pacientes apresentaram fenótipos aberrantes de infidelidade de linhagem: CD19, CD2, CD7 e CD56. Na análise citogenética, 13 pacientes apresentaram critérios citogenéticos favoráveis e um adverso. Em relação aos subtipos de LMA, sete eram de leucemia promielocítica aguda (LPA). O tratamento foi baseado no protocolo 7+3, que combina 7 dias de citarabina com 3 dias de uma antraciclina. O tratamento das LPAs foi mercaptopurina, metotrexato e retinóides. **Discussão:** De acordo com a literatura, a taxa de SG em cinco anos nos Estados Unidos foi de 28% para a década de 2010 a 2017. Neste estudo, a taxa média no quadriênio 2016-19 foi de 60%. A baixa taxa de SG no biênio 2014-15 pode estar relacionada à falta de medicamentos antineoplásicos em Sergipe naquele período, o que acabou prejudicando o tratamento. Por outro lado, o ano de 2020 foi o primeiro ano da pandemia da COVID-19, nos quais os serviços de saúde foram prejudicados pelo lockdown e pelo receio dos pacientes buscarem o tratamento. Em relação aos fenótipos aberrantes no prognóstico e sobrevivência, observou-se que embora quatro deles os apresentassem, a maioria tinha critérios citogenéticos favoráveis, indicando maior influência destes últimos no prognóstico. **Conclusão:** Conclui-se a partir desse estudo que apesar dos problemas relatados nos anos 2014, 2015 e 2020, as taxas de sobrevivência global para leucemia mieloide aguda resultaram