

AVALIAÇÃO POR DOCKING MOLECULAR DO EFEITO POTENCIAL DO KAEMPFEROL (KPL) NA INIBIÇÃO DE JAK2-V617F EM PACIENTES COM LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

LS Cunha, BMD Nogueira, RB Gadelha, FMCP Pessoa, IV Barreto, CB Machado, AKC Machado, MEA Moraes, MOM Filho, CFAM Nunes

Laboratório de Farmacogenética, Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos (NPDM), Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brasil

Objetivo: A mutação JAK2-V617F é prevalente nas neoplasias mieloproliferativas (MPNs), podendo evoluir para leucemia mieloide aguda (LMA) de forma secundária com resistência ao tratamento. Marcada por mutações somáticas detectáveis em quase 98% dos casos, a LMA é caracterizada pela proliferação descontrolada de células hematopoiéticas, resultando em um acúmulo de células mieloides imaturas e anormais. Por ser geneticamente instável, o quadro dos pacientes com LMA é influenciado por alterações em vias importantes para a fisiologia da doença. Dentre elas, estão as mutações na via Janus Quinase-Transdutores de Sinal e Ativadores da Transcrição (JAK-STAT). JAK-STAT é crucial para a proliferação e sobrevivência celular, contribuindo para a resistência aos medicamentos. A mutação JAK2-V617F ocorre por uma substituição de guanina por timina no nucleotídeo 1849 do éxon 14, resultando na troca do aminoácido valina por fenilalanina na posição 617 da cadeia polipeptídica (V617F) ativando continuamente a JAK2, aumentando a sensibilidade a fatores de crescimento, a proliferação e manutenção neoplásica, promovendo a sobrevivência e crescimento celular. Nesse sentido, a busca por terapias que visem a inibição de JAK2-V617F pode superar a resistência aos tratamentos e melhorar os resultados clínicos em pacientes leucêmicos. Sendo assim, neste trabalho, buscamos observar o efeito do Kaempferol (KPL), um flavonoide encontrado em muitos produtos naturais, na proteína na JAK2-V617F. **Metodologia:** A estrutura da proteína JAK2-V617F (6D21) foi exportada do Protein Data Bank (PDB) e a estrutura do ligante KPL (CID 5280863) foi exportada do PubChem, ambos tratados utilizando os softwares Pymol e Autodocktools. O Docking Molecular e as análises foram realizadas utilizando o software Autodock Vina e o software Discovery Studio. **Resultado:** Nossos resultados mostraram afinidade energética de -8.5 kcal/mol e após análises, observou-se uma série de interações de van der Waals, interações pi-pi e hidrofóbicas com os resíduos SER633 e ILE559, gerando assim, estabilidade do complexo ligante-proteína. **Discussão:** A JAK-STAT está diretamente ligada a prognósticos desvantajosos em doenças oncohematológicas. Nesse sentido, pesquisas observaram uma diminuição da proliferação de células KG1a de LMA por KPL, possivelmente por estar relacionado à inibição da via de sinalização JAK2-STAT3. Ademais, segundo diversos trabalhos o KPL é um anticancerígeno promissor e que pode favorecer a supressão da angiogênese, estimulação da apoptose e parada do ciclo celular. **Conclusão:** A busca por tratamentos mais eficazes para pacientes JAK2-V617F-

positivos é constante, devido à associação dessa ativação com características celulares desfavoráveis. Embora existam compostos que interrompem a sinalização JAK-STAT pela inibição de JAK, sua eficácia em JAK2-V617F é limitada. Portanto, novas estratégias contra doenças oncohematológicas com JAK2-V617F-positivas são necessárias. Sendo assim, nossas análises mostram que o KPL apresenta um efeito inibidor promissor na mutação JAK2-V617F, contribuindo para a inibição da via, diminuindo a proliferação celular e melhorando o prognóstico de pacientes com LMA.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.719>

A INTERAÇÃO DA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA (LMA) COM O NICHOS VASCULAR DA MEDULA ÓSSEA CONFERE PROTEÇÃO À QUIMIOTERAPIA

FF Rodríguez, WO Pereira

Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE), São Paulo, SP, Brasil

Objetivos: Um dos desafios científicos da LMA é compreender os mecanismos de resistência aos tratamentos quimioterápicos. O microambiente da medula óssea é constituído de múltiplos nichos, cada um deles possuindo diferentes tipos celulares, moléculas e via de sinalização específicas, onde ocorrem interações célula-célula e sofre efeitos parácrinos e endócrinos. As interações de células leucêmicas e nichos da medula óssea têm surgido como potenciais novos alvos terapêuticos, visto que recentemente elucidou-se a influência da LMA em modificar a arquitetura e funcionalidade dos nichos da medula óssea, bem como os nichos vascular e endosteal conseguem modificar o comportamento dos blastos leucêmicos. Entretanto, o efeito de tais interações e influências na resistência à quimioterapia permanecem desconhecidos. O objetivo deste trabalho foi investigar o efeito da interação entre células leucêmicas e o nicho vascular da medula óssea na modulação da resistência à citarabina. **Materiais e métodos:** A fim de avaliar a migração das células leucêmicas (THP1) em direção às células do nicho vascular (EAhy296), o co-cultivo foi documentado utilizando a microscopia confocal. Para o ensaio de resistência à morte induzida por quimioterapia, a linhagem EAHY296 foi marcada com o CellTrace™ CFSE e, em seguida, realizado o co-cultivo com a THP1 utilizando duas abordagens: o modelo de cultivo em 2D convencional e o modelo de cultivo em 3D, por meio da técnica de bioimpressão. O biomaterial usado foi o gel de alginato de sódio e gelatina para associação com as células das duas linhagens e produção dos arcabouços. Após a bioimpressão, os arcabouços foram submetidos às mesmas condições de cultivo do modelo em 2D. Em ambos, o co-cultivo foi realizado por 6 horas para posteriormente ser tratado com citarabina 10 uM por 14 horas. A taxa de morte celular foi avaliada em citometria de fluxo pela marcação com iodeto de propídeo. Foi realizado o teste ANOVA de uma via com $p < 0.05$ de significância; em caso de diferença estatística significativa foi realizado o teste *post-hoc* de Dunn. **Resultados:** Nos ensaios de co-cultura 2D e 3D, foi observado um padrão de