

com Hyper-CVAD até janeiro de 2020. No diagnóstico atual, apresentou estudo medular com morfologia compatível com Leucemia Mieloide Aguda e Imunofenotipagem com 69,7% de blastos mieloide com positividade para CD13, CD33+, CD34, CD71+, CD117 heterogêneo, CD123++, MPO (14,6%), FISH para LMA com deleção do MLL (11q23.3) em 88% e cópia adicional do RUNX1 (21q22.12) em 94,5% e Cariótipo da medula óssea com material adicional no braço longo do cromossomo 7 em 17 metáfases. A partir desses dados, foi iniciada terapia com Protocolo Citarabina e Daunorrubicina, contudo a doença se demonstrou refratária, sendo assim, optado por iniciar Protocolo com Azacitidina 75 mg/m² por 7 dias e Venetoclax 400 mg por 14 dias. No momento, paciente em programação de início do quarto ciclo de Azacitidina e Venetoclax, apresentando doença residual mínima negativa em estudo medular do dia 26/06/2024. **Discussão:** Embora o diagnóstico e prognóstico de pacientes com Leucemia Mieloide Aguda secundária sejam desafiadores e o uso de Venetoclax ter sido estudado em casos de pacientes não candidatos a terapia intensiva em ciclos de 28 dias, notamos que o caso exposto vem seguindo com boa resposta terapêutica e ausência de complicações e internações com ciclos de 14 dias. **Conclusão:** Apesar dos desafios, o caso em estudo nos mostra que o uso de venetoclax em diferentes circunstâncias e em intervalos de tempo requerem melhor elucidações, pois pode ser a oportunidade de pacientes refratários a outras terapias.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.722>

LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA NO 1TRIMESTRE DA GESTAÇÃO: RELATO DE CASO

LGF Lima ^a, MFH Costa ^{a,b}, ASA Silva ^a,
TR Evangelista ^a, JO Vieira ^a, HC Moura ^a,
EMS Thorpe ^a, MC Araujo ^a, GSD Cortez ^a,
AQMS Aroucha ^a

^a Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP), Recife, PE, Brasil

^b Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil

Introdução: A leucemia promielocítica aguda (LPA), após a incorporação do ácido transretinoico (ATRA) e do trióxido arsênico (ATO) no arsenal terapêutico, em conjunto com quimioterapia, apresenta excelentes respostas com cura esperada na maioria dos casos, não menos importante são o diagnóstico e instituição do tratamento precocemente. Quando em associação com a gestação, há várias complicações maternas e fetais, incluindo óbito. **Relato:** Mulher, no primeiro trimestre da gestação (GII/PI), 20a, hemograma com pancitopenia, com mielograma MO hiperplásico, infiltrado por 89% de promielócitos anômalos e granúlicos, além de 4 células de Faggot. PML-RARA positivo. Imunofenotipagem com positividade para: CD13, CD15par, CD64, CD71, MPO; negatividade para: HLA-DR, CD34 e CD36. À suspeita de LPA, após explanação da doença e dos seus riscos, a paciente foi encaminhada para tratamento, iniciou protocolo de LPA com ácido all-trans-retinoico (ATRA) 45 mg/m² e daunorrubicina 60 mg/m² na 9ª semana de gestação. Esta

última foi preferida em detrimento da idarrubicina devido à condição clínica gestacional. A LPA foi classificada como risco baixo a intermediário por ausência de leucocitose ao diagnóstico. À admissão apresentava Hb 8,7 g/dL; leucograma com 1400/μL leucócitos, sendo 210 blastos, 28 bastonetes, 504 segmentados, 644 linfócitos e 14 monócitos; plaquetas 41.000/μL; AP 67%, INR 1,28, TTPa com relação 0,95, fibrinogênio 184. Por lesão renal aguda e distúrbios hidroeletrólíticos após início do tratamento, inclusive com suspeita de etiologia pela síndrome de diferenciação promovida pelo ATRA, a última dose de daunorrubicina da indução foi reduzida em 50%. A paciente fez uso de dexametasona 10 mg IV 12/12h e evoluiu com melhora da função renal. Em UTI necessitou de transfusão de hemácias, plaquetas, crioprecipitado e plasma fresco congelado. A obstetrícia do serviço optou por conduta conservadora até melhora da coagulopatia e plaquetas. Ao longo da 11ª semana de gestação iniciou sangramento transvaginal e dor em cólica, localizada em baixo ventre, e na 12ª semana, com plaquetas, fibrinogênio, TAP e TTPa normalizados, foi submetida à curetagem e introdução de DIU. Posteriormente houve expulsão do DIU, sendo agendado data para nova inserção pela ginecologia ambulatorialmente. A paciente teve alta clinicamente estável no D34 após mielograma com 1% de blastos com programação de retorno para consolidação do protocolo. **Discussão/Conclusão:** A literatura sobre LPA em gestantes é limitada, trata-se de caso raro, cujo tratamento trouxe bastante desafios à equipe de hematologistas e obstetras da instituição. Pela teratogenicidade, o ATRA deve ser evitado no primeiro trimestre e neste caso a paciente optou por não manter a gestação pois apresentava um filho em casa saudável. Em relação à quimioterapia, daunorrubicina foi escolhida, uma vez que a idarrubicina possui maior passagem placentária e maior toxicidade ao feto. O desfecho gestacional na LPA depende muito do tempo do diagnóstico e da condição materna, por se tratar de urgência em tratamento, maior entendimento da doença e novas terapias, com menor teratogenicidade devem ser aventadas, a fim de diminuir a mortalidade materna e fetal.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.723>

ANÁLISE POR DOCKING MOLECULAR DO POTENCIAL INIBITÓRIO DO GALATO DE EPIGALOCATEQUINA (EGCG) SOBRE A MUTAÇÃO JAK2-V617F EM LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

BMD Nogueira, LS Cunha, RB Gadelha,
FMCP Pessoa, IV Barreto, CB Machado,
AKC Machado, MOM Filho, MEA Moraes,
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 leucemia mieloide aguda (LMA) é uma doença geneticamente diversa. Existem vias intracelulares

importantes na leucemogênese e manutenção da leucemia, destacando-se a Janus Quinase-Transdutores de Sinal e Ativadores da Transcrição (JAK-STAT). A via JAK-STAT é crucial para a proliferação e sobrevivência das células neoplásicas, podendo contribuir para a resistência a quimioterápicos e desempenhando um papel significativo na patogênese de várias doenças mediadas principalmente por fatores inflamatórios. Mutações somáticas de ganho de função no gene JAK2, como JAK2-V617F, estão amplamente associadas a distúrbios mieloproliferativos, como na LMA. A ativação do fator de transcrição NF- κ B induz a produção excessiva de IL-6, regulando positivamente a via de sinalização JAK2-STAT3. O galato de epigallocatequina (EGCG), um polifenol do chá verde (*Camellia sinensis*), demonstrou efeitos antineoplásicos contra diversas células neoplásicas in vitro. Estudos sobre fitoterápicos revelam resultados promissores, especialmente nas atividades anti-inflamatórias e antitumorais. A inibição pelo EGCG ocorre principalmente através da inibição de NF- κ B, que regula a via JAK2. Além disso, o EGCG pode inibir diretamente a via de sinalização da mutação JAK2 V617F. **Metodologia:** A estrutura experimental da proteína JAK2-V617F (6D21) foi exportado do servidor Protein Data Bank (PDB) e o ligante Galato de Epigallocatequina (EGCG) foi exportado do servidor PubChem (CID 65064), ambos foram devidamente tratados utilizando os softwares Pymol e Autodocktools. **Resultado:** Após a realização do docking com o AutoDock Vina, foi observada uma forte afinidade energética de -9,2 kcal/mol. As análises realizadas com o software DiscoveryStudio revelaram várias interações de van der Waals, além de ligações pi-pi e ligações hidrofóbicas com os resíduos LYS581 e ILE559, evidenciando uma estabilidade do complexo ligante-proteína. **Discussão:** Os inibidores de JAK (JAKinibis) são uma classe de medicamentos projetados para bloquear a sinalização da via JAK-STAT. A via JAK2-STAT3 é frequentemente afetada em neoplasias, sendo crucial para a proliferação celular, diferenciação e evasão da apoptose das células neoplásicas. Também está envolvida na iniciação e progressão de respostas inflamatórias e imunológicas em diversos processos patológicos, sendo importante na manutenção da leucemia. A produção excessiva de IL-6 ocorre em resposta à ativação inflamatória pelo NF- κ B, que regula positivamente a via JAK2-STAT3. A ativação do fator de transcrição NF- κ B induz a expressão de IL-6, seguida pela ativação de vias de sinalização subsequentes. Alterações nos fatores de transcrição podem desempenhar um papel crucial na malignidade, progressão, invasão, metástase e resistência a quimioterápicos. Portanto, o bloqueio da JAK2 V617F, que ativa indefinidamente a sinalização da via, e a inibição da via inflamatória por NF- κ B pelo EGCG, pode ser uma abordagem promissora na regulação da neoplasia. **Conclusão:** A ativação da JAK2 está diretamente ligada a características celulares desfavoráveis para pacientes com LMA. Assim, a inibição e regulação desta via apresenta-se como uma abordagem promissora para o tratamento e melhoria do prognóstico de neoplasias. Nesse sentido, nossas análises mostram que o EGCG pode ter efeito promissor na inibição de JAK2-V617F, favorecendo a inibição de vias inflamatórias melhorando o prognóstico de pacientes leucêmicos.

AValiação in silico da expressão gênica do componente do ciclo circadiano em leucemia mieloide aguda

LS Cunha, BMD Nogueira, RB Gadelha, FMCP Pessoa, IV Barreto, CB Machado, AKC Machado, MOM Filho, MEA Moraes, 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: O ciclo circadiano (CC) é um sistema biológico fundamental que regula vários processos fisiológicos para manter a homeostase, adaptando-se a mudanças externas, como o ciclo claro/escuro. Este sistema, orquestra a expressão gênica envolvida no metabolismo, proliferação, reparo de DNA, respostas ambientais e imunidade. Os CLOCK GENES (CGs), CLOCK e BMAL1, que formam heterodímeros CLOCK-BMAL1 são componentes chave para esse ciclo, impulsionando e expressão de outros CG's e sendo auto regulados por eles, por meio de loops de feedback. As interrupções no ritmo circadiano estão ligadas a várias doenças, incluindo distúrbios metabólicos, condições neurodegenerativas e em diversas neoplasias. Ademais, os genes CLOCK e BMAL1 chamam a atenção já que foram observados expresso negativamente em todos os tipos de leucemias. Sendo assim, buscamos avaliar os papéis subexplorados da proteína CLOCK-interacting pacemaker, Circadian (CIPC), um regulador negativo independente do complexo CLOCK-BMAL1, e suas implicações no câncer, particularmente em leucemias. Ademais, são poucos os trabalhos que relatam as atividades moleculares de CIPC, porém já é sabido que essa proteína tem a capacidade de inibir a atividade do complexo CLOCK, regulando negativamente a transcrição de genes controlados pelo CC. Isso afeta a expressão de vários genes que são importantes para a manutenção dos ritmos circadianos em diversos tecidos, porém há uma falta de trabalhos que avaliam a capacidade oncológica de CIPC. **Metodologia:** Foram utilizados dados de expressão de tecidos normais importados do Genotype-Tissue Expression (GTEx) e neoplásicos, integrados ao The Cancer Genome Atlas (TCGA), a partir da plataforma de exploração e visualização de dados genômicos UCSC Xena. Os dados foram organizados e as análises de estatísticas foram realizadas utilizando o software Graphpad Prism versão 8.0.1. Para a análise estatística, foram aplicados os testes de normalidade de Shapiro-Wilk seguido do teste comparativo de Mann-Whitney. **Resultado:** A análise da expressão gênica apresentou um valor p significativo ($p < 0,0001$), demonstrando que o CIPC é hiperexpresso na leucemia mieloide aguda (LMA) em comparação com tecidos saudáveis. **Discussão:** Estudos anteriores mostraram que CLOCK-BMAL1 está negativamente expresso em todos os tipos de leucemia, podendo estar associados a características desfavoráveis, como resistência e pior prognóstico, nesse sentido o papel de regulador negativo do CC de CIPC poderá está relacionado a leucemias, favorecendo a depressão circadiana levando também a uma desregulação de vias relacionadas a pior