

Leucemia Mieloide Aguda (LMA), embora a base molecular dessa transformação não esteja completamente compreendida. Assim, objetivou-se identificar os critérios prognósticos de evolução da SMD para LMA. **Material e métodos:** Realizou-se revisão sistemática da literatura com trabalhos completos e gratuitos nos idiomas inglês e português, publicados nos últimos 5 anos, nas bases de dados científicos PubMed e Scientific Electronic Library Online (SciELO), a partir de Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e operador booleano: “Myelodysplastic Syndromes” AND “Acute Myeloid Leukemia” AND “Prognosis”. **Resultados:** Os 16 artigos selecionados demonstraram que o prognóstico e o risco de evolução de SMD para LMA são avaliados por diversos critérios, incluindo o Sistema Internacional de Pontuação Prognóstico (IPSS-R), que considera citopenias, percentual de blastos na medula óssea, alterações cromossômicas, níveis de hemoglobina e contagem de plaquetas e neutrófilos. Alterações citogenéticas específicas, como a deleção do braço longo do cromossomo 5 (del(5q)), monossomia do cromossomo 7 e trissomia do cromossomo 8 (+8), bem como alterações em genes, como a maior expressão do supressor de ativação de células T de domínio V Ig (VSIR), mutações TP53 e ASXL1 estão associadas a um pior prognóstico. A necessidade de transfusões frequentes e a porcentagem de blastos na medula óssea também são indicadores de risco. Fatores clínicos e demográficos, como idade avançada e estado geral de saúde, influenciam o prognóstico. **Discussão:** Os achados da pesquisa ressaltam a importância de se atentar a fatores consolidados ao se considerar a progressão da SMD em LMA, sobretudo citogenéticos e moleculares, a fim de se realizarem intervenções oportunas tais como: (i) monitoramento regular e detalhado; (ii) desenvolvimento de planos de tratamento individualizados; (iii) utilização de terapias mais agressivas ou inovadoras; (iv) uso de agentes hipometilantes, como azacitidina e decitabina; (v) avaliação da viabilidade do transplante de medula óssea para pacientes de alto risco ou não responsivos a tratamentos convencionais; (vi) investimentos em pesquisas; (vii) fornecimento de cuidados de suporte abrangentes, como transfusões de sangue, manejo de infecções e suporte nutricional; (viii) informações e aconselhamentos de pacientes e famílias sobre a doença, opções de tratamento e a importância do acompanhamento regular, garantindo adesão ao tratamento e monitoramento contínuo. **Conclusão:** Conclui-se que a SMD pode progredir para LMA, sendo o prognóstico avaliado pelo IPSS-R, alterações citogenéticas, mutações genéticas, necessidade de transfusões e porcentagem de blastos na medula óssea. Intervenções precoces como monitoramento regular, tratamentos personalizados, agentes hipometilantes, transplante de medula óssea e cuidados de suporte podem melhorar o prognóstico e qualidade de vida dos pacientes.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.746>

EFEITOS IMUNOMODULADORES DO ARTESUNATO EM UM MODELO ANIMAL DE SÍNDROME MIELODISPLÁSICA

RI Mancuso ^{a,b}, JV Facco ^{a,c}, JH Azambuja ^a, KPV Ferro ^a, NG Amôr ^a, IP Freitas ^a, CO Torello ^a, STO Saad ^{a,c}

^a Centro de Hematologia e Hemoterapia (Hemocentro), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

^b Yale University, New Haven, Estados Unidos

^c Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

Introdução: A síndrome mielodisplásica (SMD) é um grupo heterogêneo de doenças da medula óssea que pode progredir para leucemia mieloide aguda. O modelo murino NUP98-HOXD13 apresenta displasia na medula óssea e extensa apoptose de precursores hematopoéticos, levando a citopenias no sangue periférico, e aproximadamente um terço dos camundongos progride para leucemia aguda. Estudos anteriores relataram que a artemisinina (ART), um derivado da *Artemisia annua*, possui atividade imunomodulatória e antitumoral promissora. No entanto, poucos estudos exploraram seu potencial em modelos in vivo de SMD. Este estudo visou a investigar os efeitos múltiplos da ART no ambiente imune de um modelo animal de SMD, focando em alterações em células progenitoras e na modulação do microambiente imunológico. **Métodos:** Camundongos transgênicos C57BL/6-Tg(Vav1-NUP98/HOXD13)G2Apl/J (NHD13) foram utilizados como modelo de SMD. Os animais foram tratados com ART (100 mg/kg/i.p.) ou veículo duas vezes por semana durante 4 meses. Amostras de medula óssea, baço e sangue periférico foram coletadas para análise por citometria de fluxo. Foram avaliados parâmetros hematológicos, bioquímicos e imunofenotípicos, além da produção de óxido nítrico (NO) e espécies reativas de oxigênio (ROS). Citocinas e quimiocinas do sobrenadante de medula óssea foram avaliadas por análise multiplexada por meio de beads magnéticas. Análises de Western Blot foram realizadas nas proteínas totais das células da medula óssea para avaliar possíveis vias relacionadas à atividade imunomoduladora da ART. **Resultados:** O tratamento com ART aumentou significativamente a produção de NO por células-tronco hematopoéticas de curto prazo (ST-HSC) e a produção de ROS por monócitos intermediários. Observou-se uma redução expressiva de neutrófilos imunossupressores e um aumento notável de células NK na medula óssea e no baço. Além disso, a hematopoiese extramedular no baço foi significativamente reduzida após o tratamento com ART. Os níveis de TNF- α no sobrenadante da medula óssea de camundongos NHD13 também foram reduzidos. Verificou-se maior expressão da proteína p-p38 em camundongos NHD13 tratados com ART. Não foram observadas alterações significativas nas contagens de hemoglobina, leucócitos e plaquetas durante o tratamento, nem toxicidade crônica. **Discussão:** Os resultados sugerem que o ART modula o ambiente imunológico na medula óssea de camundongos NHD13, reduzindo células imunossupressoras e aumentando células NK. A diminuição da hematopoiese extramedular no baço indica uma potencial normalização da hematopoiese. A redução dos níveis de TNF- α corrobora o efeito anti-inflamatório do ART. A ativação da via p38 MAPK pode estar correlacionada com a modulação do ambiente oxidativo, a redução de citocinas inflamatórias e a normalização da hematopoiese extramedular observados. Estes achados são consistentes com a literatura existente que sugere atividades antitumorais e

imunomoduladoras do ART. **Conclusão:** Este estudo demonstra pela primeira vez os efeitos in vivo do ART em um modelo murino de SMD, evidenciando uma modulação imunológica significativa na medula óssea com redução de células imunossupressoras e aumento de células NK, além da diminuição da hematopoiese extramedular. Esses resultados reforçam o potencial terapêutico do ART para SMD.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.747>

MOLECULAR CYTOGENETIC CHARACTERIZATION OF DER(7)T(1;7) IN MYELODYSPLASTIC SYNDROME: CLINICAL IMPLICATIONS

GF Lima, BF Silva, IC Gonçalves, L Otero, MM Rocha, VL Lovatel, TS Fernandez

Cytogenetic Laboratory, Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, Brazil

Introduction: Myelodysplastic syndrome (MDS) represents a heterogeneous group of hematologic malignancies characterized by ineffective hematopoiesis, resulting in cytopenias and a high risk of progression to acute myeloid leukemia (AML). Approximately 50% of patients with MDS have chromosomal abnormalities, which are a prognostic marker. The most common chromosomal abnormalities in MDS include deletion of the long arm of chromosome 5 [del(5q)], alterations in chromosome 7 (deletion of the long arm of chromosome 7 [del(7q)]/monosomy 7), and trisomy 8. Alterations in chromosome 7 are associated with an unfavorable prognosis. The chromosomal abnormalities [-7/del(7q)] affect genes critical for cellular regulation, leading to dysfunctions in the development and maturation of blood cells. The unbalanced translocations der(7)t(1;7) has been considered by some studies as a variant of chromosome 7 alterations, presenting a prognosis similar to these alterations. However, according to the Revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R), the der(7)t(1;7) presents an intermediate prognosis. **Objective:** To report cases of patients with MDS who presented the unbalanced translocations der(7)t(1;7) and their clinical outcomes. **Materials and methods:** This study included 4 patients of a total of 460 adult patients with MDS, between 2000-2023. Cytogenetic analyses were performed on bone marrow cells by G-banding and fluorescence in situ hybridization (FISH). **Results:** Chromosomal abnormalities were observed in 41% (190/460) of the patients. Of these patients, four had unbalanced translocations involving chromosomes 1 and 7. The patients were classified in advanced subtypes (MDS-AB1/AB2) and progressed to AML. Of these patients, three had der(7)t(1;7)(q10;q10) and one patient had a different breakpoint region [46,XY,der(7)t(1;7)(q21;q31)]. Not previously reported in the literature. **Discussion:** Although uncommon, unbalanced translocation involving the der(7)t(1;7)(q10;q10) breakpoints has been previously reported in approximately 0.6% to 2.6% of MDS cases. Some studies suggest that der(7)t(q10;p10) is associated with a more favorable prognosis compared with -7/del(7q), while others have not observed significant differences in prognosis between these cytogenetic alterations. In our study,

we observed that these chromosomal translocations were associated with advanced disease subtypes and progression to AML. **Conclusion:** Our study suggests that der(7)t(1;7) is associated with an unfavorable clinical outcome in adult patients with MDS. **Support:** Ministério da Saúde – INCA.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.748>

ASSOCIATION BETWEEN EZH2 EXPRESSION PATTERN WITH KARYOTYPE AND EVOLUTION FROM MYELODYSPLASTIC NEOPLASM TO ACUTE MYELOID LEUKEMIA

IC Gonçalves, GF Lima, BF Silva, VL Lovatel, TS Fernandez

Cytogenetic Laboratory, Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, Brazil

Introduction: Myelodysplastic Neoplasm (MDS) is a heterogeneous group of clonal hematopoietic stem cell diseases. MDS is characterized by the presence of bone marrow (BM) dysplasias, peripheral blood cytopenias and is frequently associated with progression to Acute Myeloid Leukemia (AML). MDS represents an ideal model to study the steps involved in leukemogenesis. Recent advances at the molecular level have provided new insights into the development of MDS and its progression to AML. The *Enhancer of Zeste Homolog 2* (EZH2) is a histone methyltransferase. It is the catalytic subunit of PCR2 for tri-methylation of histone 3 at lysine 27 (H3K27me) by SET domain in its C-terminus, which silences target genes involved in various biological functions as cell cycle, cell proliferation and differentiation. PcG proteins are important epigenetic regulators and critical factors of pluripotency and differentiation of stem cells as well as aberrant gene expression during the malignant transformation. Few studies have investigated the expression of EZH2 in MDS and the results are controversial. **Objective:** To analyze the expression pattern of the EZH2 gene in adult patients with MDS and its association with karyotype and progression to AML. **Materials and methods:** This study included 70 adult patients with MDS and 20 adult donors of bone marrow for hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). Cytogenetic analyses were performed by G-banding and fluorescence in situ hybridization (FISH). Analysis of the expression pattern of the EZH2 gene was performed by real-time PCR. **Results:** Analysis of the relative expression levels of the EZH2 gene showed that patients had a higher expression when compared to controls ($p < 0.0005$). Abnormal karyotypes were observed in 49% of the cases analyzed (34/70). The association of relative expression levels of EZH2 between patients with normal karyotypes and abnormal karyotypes showed a higher relative expression. of EZH2 in patients with abnormal karyotypes ($p < 0.002$). Disease progression was observed in 44% of the patients (31/70). The patients who had leukemic evolution presented a relative expression pattern of EZH2 significantly higher compared to patients without progression ($p < 0.0001$). **Discussion:** Few studies have evaluated EZH2 expression in adult patients with MDS. However, these studies show controversial results. One study showed that EZH2 overexpression is associated