

O inibidor de JAK1/2 aprovado pela FDA, Ruxolitinibe (Ruxo), é utilizado para tratar pacientes com neoplasias mieloproliferativas (NMP), oferecendo boa tolerabilidade e redução dos sintomas constitucionais. No entanto, o efeito do Ruxo na erradicação da célula iniciadora da leucemia é limitado. O estudo clínico TAMARIM mostrou que a monoterapia com tamoxifeno (Tam) reduziu a carga do alelo mutante em 13% dos pacientes. Aqui, exploramos se a combinação Ruxo+Tam poderia proporcionar um controle superior da doença em modelos pré-clínicos de NMP. *In vitro*, a terapia combinada de Ruxo (1-10 μM) e Tam (0,3-3 μM) por 72 horas exibiu forte efeito sinérgico (ZIP score = 24,4) na linhagem celular HEL. O tratamento com Ruxo ou Tam isoladamente reduziu o potencial da membrana mitocondrial (PMM) e as taxas de consumo de oxigênio em células HEL. Esses efeitos foram significativamente aprimorados com a combinação de Ruxo e Tam, sugerindo uma modulação do metabolismo mitocondrial como um mecanismo comum de ambos os fármacos. Para amostras primárias de NMP, realizamos triagem de fármacos *ex vivo* em 20 amostras de medula óssea (MO). A monoterapia com Ruxo (0,3-1 μM) não induziu apoptose de forma significativa, contudo a monoterapia com Tam ou em combinação com Ruxo induziu apoptose e reduziu o PMM em blastos (CD34+). A análise funcional da respiração confirmou diminuição do metabolismo mitocondrial tanto na monoterapia com Tam quanto na combinação Ruxo+Tam em amostras de NMP tratadas *ex vivo*. A análise por citometria de fluxo identificou uma população de blastos de NMP expressando CD36 associada à resistência à monoterapia com Tam. Essa resistência, contudo, pôde ser superada com a combinação com Ruxo. Para explorar os efeitos da terapia Ruxo+Tam *in vivo*, transplantamos 5×10^6 células da MO de um modelo murino de NMP JAK2 V617F (CD45.2) em camundongos B6 PepBoy irradiados letalmente (CD45.1). Quatro semanas após o transplante os camundongos foram randomizados em 4 grupos: veículo, Tam (75 mg/kg, intraperitoneal, 1 vez ao dia), Ruxo (120 mg/kg, oral, 2 vezes ao dia) e combinação Ruxo+Tam. Os camundongos foram tratados diariamente por 8 semanas e amostras de sangue periférico foram coletadas quinzenalmente para monitorar quimerismo, frequências de células imunes e contagens hematológicas. A análise de quimerismo mostrou uma redução significativa nas células CD45.2 a partir da semana 6 apenas no grupo Ruxo+Tam. A análise das células imunes no grupo Ruxo+Tam revelou uma redução na fração de células mieloides, o que foi associado à diminuição do PMM, sugerindo a modulação do metabolismo mitocondrial nestas células. Além disso, a terapia combinada resultou em uma diminuição significativa nas células CD36+ na semana 2. A análise hematológica indicou uma forte redução nos níveis de leucócitos, plaquetas e hematócrito a partir da semana 2 no grupo Ruxo+Tam, indicando um maior controle da doença. Em resumo, nossos dados apoiam a justificativa para usar a terapia combinada de Ruxo+Tam no tratamento de NMP. Demonstramos que ambos os fármacos atuam modulando o metabolismo mitocondrial, um efeito que é aprimorado quando usados em combinação, superando a resistência observada com as monoterapias. Além disso, Tam é um fármaco de baixo custo e sua incorporação na prática clínica poderia ser viável e benéfica em países de baixa e média renda. Esses achados apoiam a realização de novos estudos

clínicos para explorar a eficácia dessa terapia combinada para pacientes com NMP.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.797>

SÍNDROME MIELODISPLÁSICA NO BRASIL: ANÁLISE DAS TENDÊNCIAS DIAGNÓSTICAS

LMD Santos ^a, GS Guerato ^b, AC Granai ^c,
KK Moriyama ^d, RN Vasconcelos ^e,
GDS Almeida ^f, GMO Lucena ^g, NCMV Belo ^g,
YS Moura ^h, LHMSG Gracioli ⁱ

^a Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

^b Universidade Municipal de São Caetano do Sul (USCS), São Caetano do Sul, SP, Brasil

^c Universidade de Marília (UNIMAR), Marília, SP, Brasil

^d Faculdade de Medicina de Marília (FAMEMA), Marília, SP, Brasil

^e Universidade de Mogi das Cruzes (UMC), Mogi das Cruzes, SP, Brasil

^f Universidade de Rio Verde (UniRV), Formosa, GO, Brasil

^g Faculdade Pernambucana de Saúde (FPS), Recife, PE, Brasil

^h Universidade Salvador (UNIFACS), Salvador, BA, Brasil

ⁱ Faculdade de Medicina de Jundiaí (FMJ), Jundiaí, SP, Brasil

Objetivo: Descrever as tendências no diagnóstico de síndrome mielodisplásica no Brasil entre o período de 2014 e 2023 e sua associação com variáveis demográficas, sexo e faixa etária. **Metodologia:** Refere-se a um estudo documental quantitativo, retrospectivo e descritivo, realizado com base em informações referentes aos casos de síndrome mielodisplásica diagnosticados no período de 2019 a 2023, disponíveis no banco de dados do Sistema de Informações Ambulatoriais (SIA), no banco de informações em saúde TABNET (DATA-SUS). Nesta pesquisa, foram utilizadas as seguintes variáveis: sexo e faixa etária, fazendo uma comparação entre regiões do país e casos por ano. **Resultados:** Houve um aumento de 117,8% nos diagnósticos de Síndrome Mielodisplásica (SMD) no Brasil, de 450 casos em 2014 para 980 casos em 2023. Em se tratando da distribuição por sexo, em 2023, 54,1% dos casos diagnosticados eram homens (530 casos) e 45,9% eram mulheres (450 casos). Já na análise da faixa etária, nota-se que a maioria dos casos ocorreu em indivíduos acima de 60 anos, que representaram 65% dos diagnósticos em 2023. A faixa etária de 40 a 59 anos teve 25% dos casos, enquanto os indivíduos com menos de 40 anos representaram 10% dos diagnósticos. A região Sudeste apresentou o maior número de casos em relação ao total (40%), enquanto a menor taxa é da região Norte (5%). **Discussão:** Este estudo epidemiológico apresentou relevância por fortalecer o direcionamento assertivo aos cuidados de saúde em pessoas com Síndrome Mielodisplásica (SMD), sobretudo a partir da identificação da maior incidência em pessoas do sexo masculino e acima de 60 anos.

Aproximadamente 65% dos pacientes com SMD têm mais de 60 anos de idade no momento do diagnóstico e a taxa de incidência dobra a cada década acima dos 40 anos de idade. Apresentando um curso clínico extremamente variável, ela se enquadra em um espectro que varia desde um curso estável da doença ao longo de 10 ou mais anos, até evolução para morte, com evolução acelerada entre alguns meses subsequente à complicações de citopenia ou transformação leucêmica. Além disso, o fato de ter um aumento no número de casos entre 2014 e 2023, sendo a maior quantidade de pacientes no Sudeste, demonstra que a SMD é uma doença que necessita de estratégias de prevenção e diagnóstico precoce. **Conclusão:** Diferenças étnicas e influências regionais desempenham um papel significativo na patogênese e estabelecimento da Síndrome Mielodisplásica. Sendo assim, fatores genéticos, fatores étnicos, ocupacionais, de estilo de vida e ambientais contribuem para a história natural e desenvolvimento da síndrome em questão. A compreensão desses aspectos é crucial para o desenvolvimento de estratégias eficazes de prevenção, diagnóstico precoce e manejo da SMD, visando melhorar a qualidade de vida dos pacientes e otimizar os recursos de saúde.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.798>

ESPECTRO DAS MUTAÇÕES NO GENE DA CALRETICULINA NAS NMP: ANÁLISE RETROSPECTIVA

ADSB Perazzio, ML Chauffaille

Grupo Fleury, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: As neoplasias Mieloproliferativas (NMP) Philadelphia-negativas, como, Policitemia Vera (PV), Trombocitemia essencial (TE) e Mielofibrose primária (MF), são doenças clonais derivadas da célula progenitora hematopoética. As mutações direcionadoras de genes como Janus kinase 2 (JAK2) nos éxons (12 e 14), receptor de trombopoetina (MPL/TPOR) e calreticulina (CALR) estão envolvidas diretamente na proliferação clonal e desenvolvimento do fenótipo das NMP. Mutações no último éxon da calreticulina (CALR), o éxon 9, são responsáveis por aproximadamente 25% dos casos de TE e MF. Embora mais de 50 mutações estejam descritas, todas levam ao mesmo frameshift no éxon 9 que é responsável pela síntese de uma molécula da CALR. Duas mutações são predominantes: deleção de 52 bp (p.L367fs*46), também chamada de tipo 1 e a inserção de 5 bp (p.K385fs*47) chamada de tipo 2. Na MF, há predominância da mutação tipo 1 enquanto na TE, a frequência é similar dos dois tipos. Outras alterações são classificadas como tipo 1 “like” e tipo 2 “like” com base na estrutura secundária helicoidal ou no número de aminoácidos de ligação. **Objetivo:** Descrever as diversas mutações identificadas no gene da calreticulina numa análise retrospectiva no período de 2013 a 2023. **Métodos:** O método consiste na amplificação da região correspondente ao éxon 9 do gene da calreticulina, bem como das regiões flanqueadoras a jusante e a montante. O DNA extraído é utilizado para a reação de PCR e em seguida é realizado sequenciamento por STR (Short Tandem Repeat). As mutações identificadas são

confrontadas com o banco de dados do Catalogue of Somatic Mutations in Cancer (Cosmic). Este exame permite identificar mutações que estejam presentes em, pelo menos, 20% dos alelos da amostra. **Resultados:** Na análise de dados, 2281 casos foram selecionados sendo 1301 do sexo feminino e 980 do sexo masculino. A relação entre F:M foi 1,3:1 e a média de idade foi de 57,9 anos. Em relação ao tipo de amostra para análise da mutação, 248 casos foram amostras de medula óssea e 2033 sangue periférico. A presença da mutação do gene da calreticulina foi identificada em 396 (17,3%) casos com uma variabilidade de 23 subtipos. Os subtipos mais frequentes foram del 52pb (192 casos: 48%) e del 5pb (101 casos:25,5%). Del 5, del 9, del 33, del 45 e del 51 apareceram cada uma, em média, com frequência de 4%. Os subtipos encontrados com apenas um caso descrito foram: del 4pb, del 6pb, del 8pb, del 12pb, del 13pb, del 25pb, del 35pb, del 48pb e del 60pb. As outras alterações somaram 94 casos. **Discussão/ Conclusão:** A presença ou ausência de mutações CALR e seus tipos fornecem informações importantes para o diagnóstico e tomada de decisão terapêutica. O impacto de mutações não habituais no gene da calreticulina deve ser encarado com cautela, uma vez que não há descrição do efeito nas NMP. A ausência de mutações no éxon 9 não exclui outras mutações nesse gene, pois a metodologia empregada muitas vezes não identifica outras alterações. Exames por sequenciamento de nova geração podem identificar outras variantes oncogênicas somáticas, portanto, na suspeita de NMP sem mutações direcionadoras habituais, o diagnóstico não pode ser excluído.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.799>

PACIENTE COM LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA P190 BCR/ABL COM RESPOSTA ÓTIMA À TERAPIA COM IMATINIBE - RELATO DE CASO

TR Evangelista^a, HP Baracuh^b, JA Castro^c,
MCA Viana^b, RC Pereira^b, RC Melo^c,
TAD Nascimento^b, VFS Souza^c

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

^b Centro Universitário UNIFACISA, Campina Grande, PB, Brasil

^c Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), Campina Grande, PB, Brasil

Introdução: A Leucemia Mieloide Crônica (LMC) se origina a partir de uma translocação mútua [t(9;22)(q34;q11)], resultando na fusão de 2 genes, BCR no cromossomo 22 e ABL1 no cromossomo 9, que gera uma proteína que catalisa a tirosina quinase. Essa enzima estimula a formação descontrolada de granulócitos pela medula óssea (MO), implicando na patogênese da LMC. Há 3 variantes comuns de BCR-ABL1, que se surgem a partir de pontos de interrupção diferentes para translocação, gerando proteínas de pesos moleculares distintos. A forma p190 BCR/ABL1 reflete mau prognóstico, representa a minoria dos casos e costuma apresentar resistência à 1ª linha da terapia tradicional. **Relato de caso:** Mulher, 63 anos, hipertensa e diabética, em investigação hospitalar de leucocitose. Queixa de