

AGP Ferreira^b, LMN Lima^b, RB Albuquerque^a,
ETMFS Vasconcelos^b, JcDc Ribeiro^a

^a Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará
(Hemoce), Fortaleza, CE, Brasil

^b Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza,
CE, Brasil

Introdução: A leucemia aguda é uma doença maligna caracterizada pela proliferação clonal de células hematopoiéticas imaturas na medula óssea. A mucosite gastrointestinal corresponde ao processo inflamatório marcado por eritema e ulceração que pode ocorrer em qualquer região da mucosa digestiva e compreende um dispendioso efeito colateral associado à quimioterapia de indução. As células NK são um subtipo de linfócitos que através de diversos mecanismos desempenham um importante papel na imunidade inata e na imunoterapia contra o câncer. Contudo, permanecem obscuros os mecanismos pelos quais alguns pacientes tratados com quimioterapia manifestam maior gravidade de mucosite oral e intestinal. **Objetivos:** Avaliar a associação entre a contagem de células NK e o desenvolvimento de mucosite oral e diarreia nos pacientes portadores de leucemia aguda submetidos à quimioterapia de indução. **Material e métodos:** O estudo seguiu um modelo prospectivo, observacional e analítico. A amostra foi composta por 70 pacientes diagnosticados com leucemia aguda no período de agosto de 2023 a dezembro de 2024. Para coleta dos dados, foi utilizado o percentual de células NK determinado por citometria de fluxo antes e 30 dias após a quimioterapia de indução. Durante a quimioterapia os pacientes foram acompanhados através da análise de prontuários eletrônicos e foram coletadas variáveis clínico-patológicas como: idade, sexo, subtipo diagnóstico da leucemia aguda, avaliação de risco molecular e citogenético, grau de mucosite oral e grau de diarreia mediante escala da Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), presença de febre, infecção, e avaliação de doença residual mínima (DRM). Aprovado pelo CEP, Parecer: 6.140.642. **Resultados:** A idade média dos pacientes foi de 43 anos, o fenótipo mais encontrado foi a leucemia mieloide aguda. Em relação aos efeitos adversos gastrointestinais, 59% dos pacientes apresentaram algum grau de mucosite oral e 50,8% apresentaram algum grau de diarreia. 86,9% dos pacientes apresentaram neutropenia febril e 75,4% pacientes apresentaram algum grau de infecção. A avaliação do percentual de células NK nos 27 pacientes que realizaram a contagem antes e após quimioterapia mostrou que houve queda do percentual em 77,8% desses pacientes. Uma queda maior do que 6% foi considerada uma alta variação de queda de células NK, esse valor foi definido de acordo com a área sobre a curva ROC e foi significativo em 76,2% pacientes ($p=0,001$). Nos pacientes em que a redução das células NK foi maior que 6%, houve um aumento de linfócitos T em 85,7% desses pacientes ($p=0,001$), e 90,5% desses pacientes apresentaram algum grau de mucosite oral ($p=0,024$). Em relação a diarreia, a distribuição e o nível de significância também foram semelhantes: 71,4% dos pacientes apresentaram algum grau de diarreia ($p=0,016$). No subgrupo em que o percentual de células NK em relação ao total de linfócitos foi menor do que 15%, 90% dos pacientes

apresentaram resposta hematológica completa após quimioterapia de indução ($p=0,022$). **Discussão e conclusão:** Os resultados indicam que a diminuição no percentual de células NK após quimioterapia de indução associa-se com toxicidades gastrointestinais representadas por mucosite oral e diarreia, infecção clinicamente documentada e taxa de resposta completa ao tratamento inicial das leucemias aguda. **Financiamento:** Hemoce, FUNCAP- SESA-Decit/SCTIE/MS-CNPq.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2025.104504>

ID - 1044

AVALIAÇÃO DA VIA ANG/TIE2 E VEGF-A EM PACIENTES COM LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA E SUA RELAÇÃO COM PARÂMETROS DA HEMOSTASIA

CRP Moraes^a, CMA Saraiva^a, IT Borba-Junior^a,
BKL Duarte^b, PM Campos^b, STO Saad^b,
EV de Paula^b

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

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

Introdução: A leucemia promielocítica aguda (LPA) se destaca entre as leucemias agudas pelo alto risco de complicações hemorrágicas graves associadas a uma coagulopatia característica. Embora a expressão de fatores pró-coagulantes por células leucêmicas contribua para esse quadro, o papel da disfunção endotelial permanece pouco elucidado. Vias que regulam a integridade da barreira endotelial (BE), como o eixo Ang-1/Ang-2 e seu receptor Tie2, além do VEGF-A, podem influenciar o estado pró-coagulante ao modular o equilíbrio entre ativação e quiescência endotelial. Contudo, há escassez de dados sobre essas vias no contexto da LPA, especialmente em comparação com outras formas de leucemia mieloide aguda (LMA). **Objetivos:** Avaliar os níveis circulantes de mediadores da integridade da BE em pacientes com LPA e outras LMAs, e investigar suas correlações com marcadores de ativação hemostática. **Material e métodos:** Amostras de plasma EDTA de pacientes com LPA ($n=35$) e LMA ($n=35$), pareados por idade e sexo, foram coletadas no diagnóstico, antes do tratamento. Dados clínicos e laboratoriais foram obtidos dos prontuários. Os níveis dos marcadores endoteliais foram mensurados por ensaios imunológicos (multiplex). As análises estatísticas incluíram comparações entre grupos e correlações de Spearman com parâmetros laboratoriais de ativação hemostática. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética, com consentimento informado de todos os participantes. **Resultados:** A contagem de blastos na medula óssea foi significativamente maior nos pacientes com LPA (88%) em comparação aos com LMA (80,5%; $p=0,0002$). A contagem de leucócitos e os níveis de fibrinogênio foram significativamente menores nos pacientes com LPA, respectivamente: 3,1 ($0,32-137,9$) vs 14,4 ($0,91-150,3$) $\times 10^3/\mu\text{L}$ ($p=0,02$) e 121,7 ($26,0$

–378,5) vs 384,5 (58,9–705,8) mg/dL ($p < 0,0001$). Os níveis de Ang-2 foram significativamente mais elevados nos pacientes com LPA em comparação aos com LMA (7.857 [1.629–64.982] vs 4.866 [1.509–51.791] pg/mL; $p=0,02$). Por outro lado, os níveis de Ang-1, Tie2 e VEGF-A não apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos. Apesar da ausência de diferença nos níveis absolutos de Ang-1, a razão Ang-2/Ang-1 foi significativamente maior nos pacientes com LPA em comparação às demais LMAs (49,2 [1,7–364,2] vs 12,5 [3,0–120,5]; $p=0,003$). Foram observadas correlações significativas entre Ang-1 e fibrinogênio ($R_s=0,50$; $p=0,01$), e entre Ang-2 e os marcadores P-selectina ($R_s=0,44$; $p=0,008$), PAI-1 ($R_s=0,38$; $p=0,02$) e uPAR ($R_s=0,35$; $p=0,03$). O VEGF-A apresentou correlações com P-selectina ($R_s=0,55$; $p=0,0006$), PAI-1 ($R_s=0,66$; $p < 0,0001$), uPAR ($R_s=0,84$; $p < 0,0001$) e Tie2 ($R_s=0,66$; $p < 0,0001$). Já o Tie2 correlacionou-se com P-selectina ($R_s=0,52$; $p=0,001$), PAI-1 ($R_s=0,57$; $p=0,0004$), uPAR ($R_s=0,69$; $p < 0,0001$) e VEGF-A ($R_s=0,66$; $p < 0,0001$). Não houve associação significativa entre marcadores endoteliais e sangramento. **Discussão e conclusão:** Pacientes com LPA apresentaram um perfil endotelial distinto, com níveis mais elevados de Ang-2 em relação às demais LMAs. As correlações observadas entre esses mediadores e biomarcadores de ativação hemostática sugerem uma possível interação entre disfunção endotelial e mecanismos pró-coagulantes. Embora os dados não permitam estabelecer relações causais, indicam o envolvimento potencial das vias Ang/Tie2 na coagulopatia da LPA. Estudos adicionais são necessários para esclarecer o papel funcional e a relevância dessas vias na ativação endotelial e hemostática.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2025.104505>

ID - 3055

AVALIAÇÃO DE ENZIMAS ENVOLVIDAS NA BIODISSÍNTese DO COLESTEROL COMO ALVOS PARA REDIRECIONAR MACRÓFAGOS E POTENCIALIZAR FUNÇÕES ANTITUMORAIS NA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

CA Ortiz Rojas^a, ML Salustiano-Bandeira^a, M Beze^a, LH Sousa Pinheiro^a, B Ormrod^a, MF Madrid Mendoza^a, DA Pereira Martins^b, JJ Schuringa^b, E Rego^a

^a Laboratório de Investigação Médica em Patogênese e Terapia Dirigida em Onco-Imuno-Hematologia (LIM 31), Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP, Brasil

^b University Medical Center Groningen, Groningen, Holanda

Introdução: A progressão da leucemia mieloide aguda (LMA) é determinada não apenas por alterações intrínsecas adquiridas pelas células leucêmicas, mas também pelo microambiente tumoral. Nesse contexto, nosso grupo tem demonstrado que as populações de macrófagos associados a

LMA apresentam heterogeneidade fenotípica, incluindo subtipos M1, com capacidade supressora de tumor, e M2, os quais estão associados com a menor sobrevida. Nesse contexto, estratégias para modular a polarização dos macrófagos M2 para perfis mais antitumorais têm sido propostas. Recentemente, estudos mostram que o metabolismo do colesterol regula a produção de citocinas relevantes para a atividade de macrófagos M2. **Objetivos:** Neste estudo, investigou-se o impacto da modulação da biossíntese do colesterol, por meio da inibição farmacológica de SQLE e DHCR7, enzimas envolvidas na biossíntese do colesterol, sobre a polarização dos macrófagos e sua atividade fagocítica nas células leucêmicas. **Material e métodos:** Para a obtenção dos macrófagos, células mononucleares foram extraídas de sangue periférico de doadores saudáveis (CAAE: 51268321.2.0000.0068), seguido de enriquecimento de monócitos por adesão plástica (2 h). Monócitos foram estimulados com M-CSF (100 ng/mL) ou GM-CSF (50 ng/mL) por 6 dias. A polarização para M1-like foi induzida com IFN- γ (20 ng/mL)+LPS (100 ng/mL) e para M2-like com IL-6 (50 ng/mL)+M-CSF (10 ng/mL), por 24 h. Seguidamente, as células foram tratadas com inibidores do SQLE (terbinafina 25 e 50 μ M, ou NB-598 12,5 e 25 μ M), e do DHCR7 (AY-9944 10 e 20 μ M), durante 48h. Os marcadores CD80, CD86, CD163 e CD206 foram quantificados por citometria de fluxo e a atividade fagocítica sobre células leucêmicas (MOLM-13) mensurada pela fração CFSE+ (%) nos macrófagos DAPI⁺CD11b⁺. Por último, determinamos a modulação de vias biológicas associados a SQLE e DHCR7 no compartimento monocítico de amostras de LMA mapeados por Gene Set Enrichment Analysis for Single-Cell Data (scGSEA) sobre o Single-cell Transcriptional Atlas of Human Hematopoiesis, usando o pacote de R BoneMarrow-Map. **Resultados:** A inibição farmacológica do SQLE e DHCR7 resultou em uma diminuição da expressão do marcador CD163 nos macrófagos M2 ($p < 0,05$). Também, observamos que a inibição do DHCR7 induziu um aumento do marcador CD86 (controle = $4,4\% \pm 1,7$; AY-9944 10 μ M = $62,1\% \pm 19,6$; AY-9944 20 μ M = $36,6\% \pm 17,9$, $p < 0,05$). Por outro lado, os macrófagos M1 não sofreram alterações na expressão de seus marcadores clássicos CD80 e CD86. A respeito da atividade fagocítica, a inibição do DHCR7 favoreceu parcialmente o processo ($p=0,051$), enquanto a inibição do SQLE não o alterou ($p=0,082$). Curiosamente, os efeitos da inibição do SQLE e DHCR7 foram opostos (Fold change = 0,7 vs. 1,7, $p=0,011$). Esses dados indicam que a inibição de DHCR7 pode melhorar a capacidade fagocítica dos macrófagos M2-like. Finalmente, a análise de scGSEA indicou que o DHCR7 está relacionado ao metabolismo de vitamina D ($FDR=1,3 \times 10^{-21}$), o que pode ser explicado pelo 7-deidrocolesterol, substrato do DHCR7, que é também precursor da vitamina D e que está associada a maior atividade pro-inflamatória e fagocítica nos macrófagos. Por fim, a elevada expressão de SQLE foi associada assinaturas de macrófagos M0 em comparação com M2 ($FDR=0,0032$). **Discussão e Conclusão:** Nossos dados sustentam que a inibição do DHCR7 pode modular funções efetoras, inclusive invertendo traços M2 e favorecendo atributos M1.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2025.104506>