

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 iodo 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

migração espontânea de células leucêmicas em direção as células vasculares, e estas interações celulares aumentaram a resistência à citarabina em aproximadamente 30% na LMA.

Discussão: A doença residual mínima consiste de blastos resistentes à quimioterapia, e esta população é responsável pela recidiva da leucemia nos pacientes. Nossos resultados sugerem que as interações LMA-nicho vascular da medula óssea contribui para a sobrevivência dos blastos durante o tratamento. Os mecanismos moleculares envolvidos neste processo ainda necessitam ser investigados. **Conclusão:** Os blastos leucêmicos apresentam padrão de migração e capacidade de adesão ao nicho vascular da medula óssea e, a interação da LMA com o nicho vascular confere aumento da resistência a apoptose induzida pela citarabina.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.720>

LEUCEMIA DE CÉLULAS PLASMOCITÁRIAS NO ESTADO DO CEARÁ: RELATO DE CASO

AKC Machado ^a, IV Barreto ^a, FMCP Pessoa ^a,
RB Gadelha ^a, LA Gurgel ^b, LM Albuquerque ^b,
EDP Junior ^b, MEA Moraes ^a, MOM Filho ^a,
CA Moreira-Nunes ^a

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

^b Departamento de Hematologia, Hospital Geral de Fortaleza (HGF), Fortaleza, CE, Brasil

Objetivos: A leucemia de células plasmocitárias (LCP) é uma doença rara e agressiva, que pode ser primária, surgindo sem antecedentes onco-hematológicos, ou secundária, iniciando após diagnóstico prévio de Mieloma Múltiplo (MM). Este estudo relata o caso de um paciente com LCP secundária no estado do Ceará. **Materiais e métodos:** Este estudo foi realizado através da consulta e coleta de dados dos prontuários do paciente com LCP no Hospital Geral de Fortaleza (HGF), mediante aprovação do comitê de ética da instituição (Nº 4.798.575). **Relato de caso:** Paciente masculino, cearense, 49 anos, foi admitido no HGF após diagnóstico de LCP, apresentando lesões líticas em arcos costais, corpos vertebrais e bacia. O hemograma apontou hemoglobina (Hb) de 9,6 g/dL, leucometria de 25.540/mm³, 28% de plasmócitos circulantes e 524.000/mm³ de plaquetas (PLT). A biópsia medular indicou neoplasia plasmocitária, enquanto a imunofenotipagem apresentou 58% de plasmócitos aberrantes e a eletroforese de proteínas (EPS) séricas apontou alterações associadas à região gamaglobulina. A conduta inicial foi o uso do protocolo VCD (Velcade, Ciclofosfamida e Dexametasona), permitindo o controle da doença durante alguns meses. Com o fim da terapia, o paciente ainda apresentou doença residual mínima (DRM) positiva. No final do ano de 2022 realizou novos exames, em que o mielograma apontou 76% de plasmócitos, β 2-microglobulina (β 2M) de 6,64 mg/L e hemograma com Hb de 10,1 g/dL, leucometria de 41.300/mm³, 81% de plasmócitos e 347.000/mm³ de PLT, sendo medicado com Decadron e Pamidronato Dissódico. No começo de 2023 fez uso de Dexametasona e ao

realizar novos exames evidenciou-se recaída da doença. Seu mielograma apontou 88,2% de plasmócitos, β 2M de 7,97 mg/L e a imunofenotipagem indicou 82,8% de plasmócitos clonais com expressão de CD38, CD138 e Lambda. Posteriormente, foram iniciados ciclos de VDT-PACE. **Discussão:** A LCP é uma doença rara, representando menos de 3% das neoplasias de células plasmáticas e relaciona-se com piores prognósticos. No caso relatado, apesar do paciente apresentar períodos de estabilidade com DRM, houve recaídas da doença e refratariedade ao tratamento. A alteração na região gamaglobulina identificada na EPS é comum em casos de MM, corroborando com o diagnóstico de LCP secundária. Nos momentos de auge da doença observou-se altos percentuais de plasmócitos no sangue e na medula óssea, além de anemia e leucocitose. Houve aumento nos níveis de β 2M, que é um aspecto comum nessas neoplasias. Quanto aos resultados imunofenotípicos, a expressão de CD38 e CD138 são marcadores comuns de células plasmocitárias, enquanto a expressão de Lambda não é um aspecto tão frequente, apontando para uma infiltração medular de células plasmáticas restrita à cadeia leve Lambda. **Conclusão:** O relato de caso descrito neste estudo corrobora com os dados da literatura de que tal patologia apresenta-se de forma bastante agressiva, além da associação com prognósticos desfavoráveis e a alta complexidade diagnóstica e terapêutica. Apesar dos inúmeros esforços da equipe médica para o controle da doença do paciente em questão, o mesmo tem se mostrado refratário aos esquemas de tratamento. Ademais, o paciente está, atualmente, submetido ao tratamento com VDT-PACE, no qual ainda não há informações acerca da sua responsividade terapêutica.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.721>

OS DESAFIOS DO USO DO VENETOCLAX NA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA SECUNDÁRIA: UM RELATO DE CASO

AHBB Oliveira, IL Arce, LN Chaer, VC Queiroz,
MCO Tavares, TC Ferreira, IN Dias,
JOR Cassiano, P Vicari

Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (IAMSPE), São Paulo, SP, Brasil

Objetivos: Relato de caso de Leucemia Mieloide Aguda (LMA) secundária a tratamento prévio para Linfoma Linfoblástico T (LL-T). **Relato de caso:** Paciente feminina, 58 anos, internada em janeiro de 2024 por pancitopenia e 20% de blastos em sangue periférico. Trata-se de paciente que fez diagnóstico de LL-T em março de 2019 após internação por empiema pleural, no qual foi submetida a toracotomia e identificada massa mediastinal de aspecto neoplásico em região paracárdica esquerda, sendo realizada biópsia. Inicialmente, biópsia recebeu laudo de Linfoma Não Hodgkin de baixo grau, sendo iniciado terapia com Protocolo CAPP, mas devido a intercorrências foi modificado para CHOP. Durante este tratamento, houve a necessidade de revisão de laudo, identificando o diagnóstico de LL-T com marcadores positivos em imunohistoquímica para CD 99, CD8, CD2, CD3, CD5, CD4, TdT e Ki67 de 90%. Este quadro onco-hematológico foi tratado