

eficácia de inibidores farmacológicos das AURKs como anti-neoplásicos. Delimitado o atual cenário, foram avaliados os efeitos celulares e moleculares dos inibidores farmacológicos de AURKs em modelo celular com a mutação CSF3R^{T618I}. **Material e métodos:** As respostas aos fármacos foram verificadas por meio da execução de ensaios de viabilidade celular por MTT, ensaio clonogênico, apoptose (anexina V/IP e citometria de fluxo [CF]), ciclo celular (CF), Ki-67 (CF), Western Blot e PCR quantitativo. **Resultados:** Os fármacos inibidor de aurora A I, AZD1152-HQPA e reversina obtiveram IC50 de 15,8 μ M, 0,16 μ M, 0,12 μ M para 48 h, respectivamente. A concentração de 0,12 μ M de AZD1152-HQPA e reversina impediu a formação de colônias, e, quando administrados na concentração de 0,16 μ M, deslocaram 95% e 97% da população celular para a apoptose. Houve redução de mais de 26% da população proliferativa no grupo exposto ao inibidor de aurora A I, 54% naquelas expostas ao AZD1152 e 78% no grupo tratado com reversina, obtendo-se, em conjunto, um aumento de células em subG1 e poliploides. Mecanismos anti-apoptóticos e fundamentais para a progressão do ciclo foram apaziguados por meio da redução do conteúdo das proteínas p-AURK, p-Histona H3 e p-STAT5. Os fármacos AZD1152-HQPA e reversina induziram a clivagem de PARP1 (marcador de apoptose) e a expressão de γ H2AX (marcador de dano no DNA). O inibidor de aurora A I reduziu significativamente a expressão de Nfkb1 e Bcl2, o que também foi verificado para reversina, tendo o último fármaco modulado, em conjunto, genes relacionados ao ciclo celular (Ccne1, Mybl2, Ccna2, Ccnb1, Cdkn1a e Gadd45a) e à apoptose (Birc5, Bax e Bbc3). O composto AZD1152-HQPA reduziu a expressão de Mcl1. **Discussão e conclusão:** Em resumo, nossos dados indicam que os inibidores mais seletivos para AURKB, AZD1152-HQPA e reversina, mostraram maior potencial antineoplásico em linhagem celular murina transformada pela mutação CSF3R^{T618I}, causando uma diminuição na viabilidade celular, clonogenicidade e proliferação e favorecendo uma rede molecular supressora de tumor. Nossos resultados fornecem novos insights sobre o uso de inibidores de aurora quinases no contexto da LNC.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.389>

LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA E LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA AFETANDO SIMULTANEAMENTE O MESMO PACIENTE

PHCO Almeida^a, MBF Pimenta^b,
LHC Fernandes^a, MBDC Freire^b, FCF Pimenta^b,
LCB Cruz^a, ECE Fialho^c, MBF Pimenta^b

^a Universidade Federal da Paraíba (UFPB), João Pessoa, PB, Brasil

^b Faculdade de Medicina Nova Esperança (FAMENE), João Pessoa, PB, Brasil

^c Hospital Napoleão Laureano, João Pessoa, PB, Brasil

Leucemia Linfocítica Crônica (LLC) e a Leucemia Mieloide Crônica (LMC) são as leucemias mais comuns em idosos. No entanto, a ocorrência sequencial de LMC seguida de LLC no mesmo paciente é considerado extremamente raro.

Relatamos um homem diagnosticado com LMC aos 40 anos em 2003, cromossomo Filadélfia (Ph) positivo e tratado com mesilato de imatinibe. Ele obteve remissão hematológica, citogenética, e remissão molecular profunda para enfermidade. Quatorze anos após o diagnóstico de LMC(2017), ele desenvolveu leucocitose com linfocitose acima de 5.000 mm³ de forma sustentada por mais de 04 semanas. A persistência do achado laboratorial ao hemograma e a imunofenotipagem de sangue periférico confirmou tratar-se de proliferação clonal com linfócitos CD5 e CD23 positivos, confirmando tratar-se de LLC. A doença permanece estável, a LLC não precisou tratamento até o momento seguindo assintomático para esta enfermidade. Permanece com Mesilato Imatinibe em remissão molecular profunda.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.390>

AD80 HAS ANTINEOPLASTIC EFFECTS ON HUMAN AND MURINE CML CELL MODELS

LBL Miranda^a, K Lima^b, NO Rossini^c, EM Rego^b,
MVB Dias^c, F Traina^d, JA Machad-Neto^a

^a Department of Pharmacology, Instituto de Ciências Biomédicas (ICB), Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, Brazil

^b Laboratório de Investigação Médica em Patogênese e Terapia Dirigida em Onco-Imuno-Hematologia (LIM-31), Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, Brazil

^c Department of Microbiology, Instituto de Ciências Biomédicas (ICB), Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, Brazil

^d Department of Medical Imaging, Haematology, and Oncology, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, Brazil

Objectives: Chronic myeloid leukemia (CML) is characterized by the expression of the BCR::ABL1 protein, which presents constitutive kinase activity. Imatinib is a drug that was rationally developed to have the tyrosine kinase protein as its target, and it represented a shift in outcome for patients with CML, as well as in drug development. Kinase inhibitors have been explored ever since due to their specificity, but literature has already described resistance to the current treatments, such as the T315I mutation. AD80 is a new molecule described as a multikinase inhibitor and there are no studies on it in CML models, therefore this study aims to fill that gap. **Materials and methods:** For the study, the human cell lines K562 and KU812, and the murine cell line Ba/F3 BCR::ABL1^{T315I} were used. Viability was analyzed by MTT assay, cell cycle progression, autophagy, and apoptosis were assessed by flow cytometry, and protein expression was analyzed by western blot. **Results:** All cell lines responded to AD80 treatments in a dose- and time-dependent manner, with K562 being the most resistant (all $p < 0.05$). The compound induced apoptosis and disrupted cell cycle progression in all cell lines, autophagy in K562 cells, but not KU812 (all $p < 0.05$). The protein expression analysis revealed that AD80 treatments inhibited the

expression of phosphorylated STAT5 and S6RP, decreased the expression of LC3B and SQSTM1/p62, induced PARP1 cleavage, and the expression of γ H2AX. **Discussion:** Both KU812 and Ba/F3 BCR::ABL1^{T315I} cell lines responded similarly to AD80 treatments, with IC50 as low as 0.3 μ M at 72 h for KU812. Interestingly, only K562 showed autophagy induction when treated with AD80, and the compound caused the cells to stop their cycle at different phases: K562 cells had an increase in the population of cells at the S phase, KU812 at subG1 and Ba/F3 BCR::ABL1^{T315I} had an increase in polyploid cells. The protein analysis revealed that AD80 inhibits the expression of cells related to cell growth and proliferation, decreased the expression of autophagy markers, which indicates that they were being consumed and therefore autophagy was happening, and induced the expression of proteins related to cell death and DNA damage, confirming what was found in the apoptosis assays. **Conclusions:** AD80 exhibits antineoplastic effects on CML cells, including the transfected murine cell line containing the mutation that confers resistance to imatinib. In this study we highlighted the cellular and molecular effects of the compound, opening up future research possibilities. **Funding:** Supported by FAPESP, CNPq, and CAPES.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.391>

DETECÇÃO DE VARIANTES Y253H E E255K DO BCR::ABL1 EM PACIENTES COM LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA NO ESTADO DO AMAZONAS

VC Costa^a, MOD Nascimento^a, MOD Santos^b, TCD Santos^b, GSP Braz^b, LPS Mourão^{b,c}, WO Azevedo^a, ROD Santos^a, AM Tarragô^{b,c}, GAV Silva^{b,c}

^a Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (HEMOAM), Manaus, AM, Brasil

^b Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Hematologia (PPGH), Universidade do Estado do Amazonas (UEA), Manaus, AM, Brasil

^c Universidade do Estado do Amazonas (UEA), Manaus, AM, Brasil

Introdução: A Leucemia Mieloide Crônica (LMC) é uma doença hematológica classificada como Neoplasia Mieloproliferativa (NMP), caracterizada por transformação maligna e proliferação clonal de uma célula Troco Hematopoietica (HSC). A LMC é caracterizada primariamente pelo cromossomo Filadélfia (Ph), que é uma alteração cromossômica estrutural do tipo translocação dos genes *Breakpoint Cluster Region* (BCR) e *Abelson* (ABL), localizados nos cromossomos 22 e 9, respectivamente. Variantes do BCR::ABL têm sido associadas à resistência ao tratamento com inibidores de tirosina quinase, como a Y253H e E255K. **Objetivos:** Neste estudo desenvolvemos metodologia para detecção de variantes Y253H e E255K no gene BCR::ABL1 por PCR-RFLP em pacientes com Leucemia Mieloide Crônica. **Métodos:** Amostras de sangue periférico foram coletadas de pacientes diagnosticados com LMC, sendo

submetidas aos ensaios moleculares. Amostras de RNA foram submetidas à síntese de DNA complementar, realizando-se PCR-RFLP para identificação das variantes Y253H e E255K BCR::ABL1. Análise de fragmento foi realizada em gel de agarose a 2,5% para identificação das amostras positivas para as variantes. **Resultado:** No presente estudo verificou-se 27 amostras de ambos os gêneros, 20 homens (74%) e 7 mulheres (26%) com idade média de 54,4 ($\pm 11,64$). Com base a origem dos pacientes, observou-se uma predominância maior de pacientes de Manaus (74%), capital do Amazonas, seguida dos interiores e outras localidades do Amazonas. Os pacientes apresentavam em média o quantitativo de BCR::ABL1 de 33,59, considerado como relativamente alto, sendo de extrema importância destacar o rastreamento de possíveis variantes localizadas no oncogene BCR::ABL1. Diferentes variantes BCR::ABL1 estão associadas a um prognóstico desfavorável ao paciente. De 27 amostras avaliadas no PCR-RFLP, somente uma foi positiva para a variante E255K. **Discussão:** Entre os indivíduos examinados neste estudo, ocorreu alteração da terapia em mais de 60% dos casos investigados, e houve um predomínio do emprego do Nilotinibe como o principal inibidor da tirosina quinase para aqueles que manifestaram intolerância e/ou resistência ao Imatinibe. No presente estudo, dos 27 pacientes com LMC apenas um paciente foi positivo para a variante E255K do gene BCR::ABL1, um número relativamente baixo o que difere de estudos anteriores, sendo observada uma frequência de 3,8% e 11,9%. **Conclusão:** A avaliação das variantes Y253H e E255K possibilita novas perspectivas no manejo dos pacientes com LMC no Estado do Amazonas. Porém, ressaltamos a importância de avaliar as variantes em uma população com n amostral maior e realização do sequenciamento genético para identificação de possíveis variantes presentes no BCR::ABL1.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.392>

SARCOMA GRANULOCÍTICO COMO SINTOMA DE APRESENTAÇÃO DA LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA EM FASE BLÁSTICA: RELATO DE CASO

BMB Bregagnollo, AB Scheffer, P Eickhoff, PJM João, VJF Corrêa, MTC Rodrigues, PC Jericó, AL Emrich, TS Arruda, MB Carvalho

Centro de Pesquisas Oncológicas de Santa Catarina (CEPON), Florianópolis, SC, Brasil

Introdução: O sarcoma granulocítico (SG) é uma neoplasia rara constituída por células mieloides imaturas que formam uma massa tumoral extramedular e ocorre em aproximadamente dois casos em cada milhão de adultos. O objetivo é relatar o caso de uma paciente com apresentação inicial de SG de partes moles em asa do ilíaco esquerdo que levou ao diagnóstico de Leucemia Mieloide Crônica (LMC) em fase blástica. **Material e método:** Revisão retrospectiva do prontuário médico. **Resultado:** Feminina, 50 anos, previamente hígida, procurou atendimento referindo dor no quadril esquerdo. Foi solicitada ressonância nuclear magnética (RNM) de quadril, que evidenciou lesão na asa do osso ilíaco