

apresentaram plaquetopenia inferior a 100.000/uL e uma inferior a 40.000/uL. As pacientes apresentaram infiltração média por 88% de promielócitos com bastonetes de Auer. O exame imunofenotípico revelou positividade para CD117, CD13, CD33, CD45 e MPO, e negatividade para HLA-DR e CD34. A t (15;17) e o isótipo 2 do gene PML-RAR α foi evidenciado em todos os indivíduos. A estratificação de risco evidenciou 1 paciente de baixo risco, 1 de risco intermediário e 1 de alto risco. Todos os pacientes receberam terapia com tretinoína (ATRA) após o diagnóstico morfológico. **Discussão:** A APL corresponde a cerca de 20% dos casos de LMA e, na infância, há predomínio após a primeira década de vida, como evidenciado na população deste estudo. Os pacientes com LPA apresentam em geral, leucopenia, enquanto a leucocitose superior a 10.000/ μ L, como a apresentada por 1 paciente neste trabalho, embora rara, representa um fator de alto risco para mortalidade precoce. A principal manifestação clínica, e também o maior fator de risco para morbimortalidade precoce, é a coagulopatia. As complicações trombóticas exacerbadas, presentes em uma paciente (caso 3) são incomuns. Todas apresentaram fenótipo característico representado pela positividade para CD13 e CD33, negatividade para HLA-DR, CD11b e CD34, e expressão variável de CD117. A presença da mutação PML-RAR α possui bons índices de resposta à terapia com ATRA. **Conclusão:** A amostra descrita no estudo coincide com os aspectos epidemiológicos, clínicos, imunofenotípicos e citogenéticos descritos como de maior prevalência na literatura. O perfil de risco da população estudada é variável e evidencia a imperatividade do tratamento precoce no curso da patologia.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.482>

AVALIAÇÃO DA POTÊNCIA E EFICÁCIA DE INIBIDORES FARMACOLÓGICOS DAS PIP4K2S EM LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

K Lima^{a,b}, MFL Carvalho^b,
DA Pereir-Martins^{a,c}, WF Silva^a,
MCD Nascimento^{a,b}, LBL Miranda^b,
RC Cavaglieri^a, L Nardinelli^a, AM Leal^a,
EDRP Velloso^a, I Bendit^a, JJ Schuringa^c,
JA Machad-Neto^b, EM Rego^a

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

^b Departamento de Farmacologia, Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

^c Departamento de Hematologia Experimental, Cancer Research Centre Groningen, University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen, Holanda

Objetivo: A leucemia linfoblástica aguda (LLA) do adulto é um grupo heterogêneo de neoplasias hematológicas altamente

agressivas com altas taxas de recidiva e prognóstico ruim. A inibição farmacológica das proteínas da família fosfatidilinositol-5-fosfato 4-quinase tipo 2 (PIP4K2s), através do composto THZ-P1-2, exibe atividade antileucêmica por interrupção da homeostase mitocondrial e autofagia. Nesse ínterim, inibidores farmacológicos com diferentes seletividades para as PIP4K2s foram identificados (PIP4K-IN-a131 e o CC260), mas seus potenciais como agentes antineoplásicos foram pouco explorados. No presente estudo, nós investigamos a expressão das PIP4K2s em pacientes e modelos celulares de LLA. Além disso, a potência e eficácia de três inibidores de PIP4K2s foram caracterizadas em células de LLA. **Material e métodos:** A expressão gênica de PIP4K2A, PIP4K2B e PIP4K2C foram avaliadas em uma coorte composta de 12 doadores saudáveis e 101 pacientes com LLA por PCR quantitativo. A expressão gênica e proteica das PIP4K2s foi investigada em um painel contendo nove linhagens celulares de LLA. A potência e eficiência de três inibidores farmacológicos das PIP4K2s (THZ-P1-2, PIP4K-IN-a131 e CC260) foram investigadas em linhagens celulares (Jurkat, MOLT4, NALM6 e Namalwa) e células primárias de pacientes com LLA. A viabilidade celular foi avaliada por ensaio de MTT, apoptose por citometria de fluxo e anexina V/PI, potencial de membrana mitocondrial por citometria e JC-1 e a sinalização celular por Western blotting. As comparações foram realizadas por ANOVA e pós-teste de Bonferroni e um valor de $p < 0.05$ foi considerado significativo. **Resultados:** Os níveis de mRNA de PIP4K2A foram maiores nos pacientes com LLA ($p < 0.05$), enquanto os níveis de PIP4K2B foram menores ($p < 0.01$). A expressão de PIP4K2C não diferiu entre os grupos. A expressão gênica e proteica das PIP4K2s apresentou uma boa correlação, sendo que a expressão da PIP4K2A e PIP4K2C apresentaram as maiores variações entre as linhagens de LLA. Os inibidores farmacológicos das PIP4K2s apresentaram redução da viabilidade dependente de tempo e concentração, sendo o THZ-P1-2 o mais potente e eficaz (intervalo de IC₅₀: 1.4 - 8.1 μ M), seguido pelo PIP4K-IN-a131 (1.4 - >50 μ M) e CC260 (13.3 - >50 μ M). Resultados similares foram observados em células primárias de pacientes com LLA. O THZ-P1-2 também apresentou melhor eficácia na indução de apoptose e dano mitocondrial comparado ao PIP4K-IN-a131 e CC260 ($p < 0.05$). Do ponto de vista molecular, ambos, THZ-P1-2 e PIP4K-IN-a131, induziram marcadores de apoptose (clivagem de PARP1) e dano em DNA (γ H2AX). No entanto, apenas o THZ-P1-2 induziu marcadores de bloqueio do fluxo autofágico (aumento de LC3BII e SQSTM1/p62) e a redução de fosforilação da RPS6 (um alvo da via PI3K/AKT/mTOR). **Discussão e conclusão:** Uma expressão diferencial dos genes PIP4K2A e PIP4K2C foram observadas em amostra de pacientes com LLA. Os inibidores farmacológicos das PIP4K2 testados apresentam efeitos antineoplásicos em células de LLA. O THZ-P1-2 apresentou maior potência e eficácia, além de ter modulado a autofagia de forma mais eficaz. Uma análise da estrutura-atividade dos compostos poderá auxiliar na identificação dos grupos farmacofóricos mais promissores e promover avanços na otimização dessa potencial classe de agentes antileucêmicos. **Apoio:** FAPESP, CNPq e CAPES.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.483>