

IDENTIFICAÇÃO DE VULNERABILIDADES PARA INIBIÇÃO FARMACOLÓGICA DAS PIP4K2S EM LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

K Lima ^{a,b}, MFL Carvalho ^b,
DA Pereir-Martins ^{a,c}, LBL Miranda ^b,
MCD Nascimento ^{a,b}, FL Nogueira ^a,
RC Cavaglieri ^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: As proteínas da família PIP4K2s (PIP4K2A, PIP4K2B e PIP4K2C) participam da geração do PIP_{4,5} P₂ (PIP₂), o qual atua como mensageiro secundário na transdução de sinal, substrato para processos metabólicos ou possui funções estruturais. Em pacientes com LMA, a alta expressão de PIP4K2A /C é um marcador independente de pior prognóstico. Recentemente, nosso grupo de pesquisa reportou que o THZ-P1-2 (pan-inibidor das PIP4K2s) exibe atividade antileucêmica por interrupção da homeostase mitocondrial e autofagia em modelos de LMA. No presente estudo, nós descrevemos o perfil de expressão das PIP4K2s em células mieloides normais e leucêmicas, assim como, identificamos a associação entre a expressão das PIP4K2s e a resposta *ex vivo* à diversos agentes antineoplásicos em LMA. **Material e métodos:** Os dados de expressão de PIP4K2A, PIP4K2B e PIP4K2C em diferentes populações de células hematopoiéticas foram obtidos do estudo GSE24759. A expressão das PIP4K2s nos diferentes subgrupos de LMA foi obtida da coorte do TCGA e visualizada pelo Blood-Spot. A expressão gênica e proteica das PIP4K2s foi investigada em um painel contendo doze linhagens celulares de LMA e uma amostra de células CD34+ normal. Os dados de tratamentos *ex vivo* em pacientes com LMA foram obtidos do Beat AML. Células Kasumi-1, NB4 e U-937 foram tratados com veículo ou concentrações crescentes de THZ-P1-2 e/ou venetoclax por 48h. A viabilidade celular foi avaliada por MTT, apoptose por citometria de fluxo (anexina V/PI) e a sinalização celular por Western blot. Análises de correlação e comparação entre grupos foram realizados por testes de Spearman, Mann-Whitney ou ANOVA, conforme apropriado. Um valor $p < 0.05$ foi considerado significativo. **Resultados:** Em células mieloides, a expressão da PIP4K2A foi maior nas células eritroides e megacariocíticas ($p < 0.05$). A expressão da PIP4K2B foi maior nas células-tronco hematopoiéticas ($p < 0.05$). A expressão de PIP4K2C foi menor nos progenitores mieloide comum e células eritroides ($p < 0.05$). Em pacientes com LMA, a expressão de PIP4K2A e PIP4K2C foi maior nos grupos de cariótipos complexos, já a expressão de PIP4K2B foi maior nos

grupos com del(5q)/5q- e t(8;21)+outros. Nas linhagens celulares, a expressão da PIP4K2A foi maior nas células K562, KU812, HEL e SET2. A expressão de PIP4K2B e PIP4K2C foi similar entre as células avaliadas. Nos ensaios *ex vivo*, a expressão das PIP4K2s foi relacionada a sensibilidade e resistência à diversos fármacos, se destacando a associação entre a alta expressão de PIP4K2A e a resistência ao venetoclax em LMA ($p < 0.05$). A combinação do THZ-P1-2 e venetoclax apresentou efeitos potencializadores na redução da viabilidade e indução de apoptose em células Kasumi-1, NB4 e U-937 ($p < 0.05$). No cenário molecular, a combinação de THZ-P1-2 e venetoclax induziu maiores níveis de PARP1 clivado (marcador de apoptose) e γ H2AX (marcador de dano em DNA) comparado às monoterapias. **Discussão e conclusão:** Nosso estudo caracterizou a expressão das PIP4K2s no compartimento mieloide das células hematopoiéticas, bem como nos diferentes subgrupos moleculares da LMA. A identificação da correlação entre a expressão das PIP4K2s e a resposta à agentes antineoplásicos em ensaios *ex vivo* em LMA expôs vulnerabilidades que podem ser exploradas em terapias combinadas, o que poderia resultar em melhores respostas terapêuticas. **Apoio:** FAPESP, CNPq e CAPES.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.484>

ANÁLISE RETROSPECTIVA DA UTILIDADE DA BRONCOSCOPIA NO MANEJO DE COMPLICAÇÕES INFECCIOSAS RESPIRATÓRIAS EM PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA AGUDA

JVR Oliveira, CWA Cano, GC Barreto,
JVMF Junior, RCB Melo, FR Mendes,
EDRP Velloso, V Rocha, EM Rego, WF Silva

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

Introdução/Objetivo: Pacientes com leucemia aguda comumente apresentam, em sua evolução natural, complicações infecciosas pulmonares, sendo a broncoscopia uma ferramenta valiosa de acordo com dados mais recentes da literatura. Dito isso, relatamos as indicações, os resultados e as complicações das broncoscopias realizadas durante o tratamento de pacientes com leucemia aguda. **Material e métodos:** Foi realizada uma análise descritiva com dados obtidos de prontuários de pacientes com leucemia aguda de qualquer fenótipo, que foram submetidos a esquema de quimioterapia intensiva no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, FMUSP, entre os anos de 2012 a 2020. Todos os pacientes que realizaram broncoscopia para investigação de foco infeccioso foram incluídos. **Resultados:** De um total de 437 pacientes, 47 realizaram broncoscopia. Leucemia mieloide aguda foi a doença mais comum ($n = 28$, 59,5%), seguida de leucemia linfoblástica aguda ou bifenotípica ($n = 17$, 36,2%), e de leucemia promielocítica aguda ($n = 2$, 4,3%). A maior parte dos exames foi realizada na fase de indução (29,8%), seguido de consolidação (21,3%), terapia de resgate/refratariedade (17%), em remissão (17%) e 14,9% antes de iniciar tratamento. A principal indicação da broncoscopia foi investigação de lesão