

os referidos sinais foram utilizados no diagnóstico diferencial de leucemia aguda. **Discussão:** Inicialmente, destaca-se a ocorrência de estomatite fúngica, causada pelo fungo *Fusarium*. Em pacientes imunodeprimidos, tal fungo pode gerar infecções disseminadas e identificar maus prognósticos. Em achados de miopericardite, não foi encontrado nenhum fator infeccioso ou infiltração direta causada pela leucemia. Mostrou-se relevante, ainda, a manifestação de acidose láctica como indicativo de leucemia aguda. Nesse sentido, associada à infiltração hepática, verificou-se, nas células neoplásicas, uma descompensação da via glicolítica em detrimento da via oxidativa, provocando um exponencial aumento na produção de ácido láctico. Outro raro acometimento causado a partir da infiltração leucêmica dos órgãos é a nefromegalia, sobretudo em pacientes infantis. Esse último quadro pode servir como diagnóstico diferencial de casos de leucemia, apesar de sua difícil constatação. Por fim, a série de casos de associação da patologia em análise com o sarcoma mieloide de seios nasais não identificou uma fisiopatologia para essa apresentação incomum, fator que ainda sustenta a hipercalemia como uma manifestação escassa na literatura médica. **Conclusão:** Constatou-se que a identificação precoce de leucemia aguda - inclusive a partir de sinais e sintomas atípicos - interfere diretamente no prognóstico da doença. Desse modo, torna-se importante difundir as apresentações atípicas das leucemias agudas no meio médico, de forma a capacitar o profissional de saúde e proporcionar a ele condições para uma identificação precoce de casos. Em suma, é imperativo considerar essa gama de manifestações incomuns como uma ferramenta de diagnósticos diferenciais e precisos.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.10.240>

239

ARTESUNATE LEADS TO ENDOPLASMIC RETICULUM STRESS VIA EIF2 α -ATF4 PATHWAY IN LEUKEMIC CELLS

R.I. Mancuso, A.C. Castillo, S.T.O. Saad

Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP),
Campinas, SP, Brazil

Background: The endoplasmic reticulum (ER) is a subcellular compartment for synthesis, folding, and trafficking of secretory and cell-surface proteins. The ER is highly sensitive to stress that perturb Ca²⁺ concentration. Such stress reduce the protein folding capacity, which results in accumulation of unfolded protein in the ER lumen. ER stress triggers unfolded protein response (UPR) to counteract the deleterious consequence of ER stress and restore ER homeostasis, if stress is prolonged, signaling switches from pro-survival to pro-apoptotic. Artemisinin (ARS), a sesquiterpene lactone, is a frontline drug used against uncomplicated malarial infections. One mechanism of the antimalarial activity includes the inhibition of sarco/endoplasmic reticulum Ca²⁺ ATPase orthologue of *Plasmodium falciparum*. Beyond the anti-malarial effects, increasing evidence has suggested that artesunate (ART), a water-soluble derivative, has antitumor activity. **Aims:** To evaluate the effects ART in leukemic cells *in vitro* and *in vivo*. **Methods:** The cell lines U937 and HL-60 were cultured in RPMI

1640 and IMDM medium, respectively, and supplemented with 10% (v/v) heat-inactivated fetal bovine serum and antibiotics. Cell viability was determined by MTT assay. Apoptosis was evaluated using annexin-V and propidium iodide (PI) staining (FACSCalibur). Quantification of several proteins of the apoptosis and ER stress pathway was performed by western blot. To examine the potency of ART *in vivo*, U937 cells were subcutaneously injected (10⁷ cell/mouse) into 8- to 11-week-old NOD.CB17-Prkdc^{scid}/J mice and when the volume reached 100 mm³ the mice were randomized into groups and intraperitoneally injected with vehicle or ART 200 mg/kg thrice a week. **Results:** ART initiated a stress response 1h and 2h after drug treatment with 1mM in U937 and HL-60 cell line, respectively, with eukaryotic translation initiation factor 2 α (eIF2 α) phosphorylation. Activating transcriptional factor 4 (ATF4), that is central to PERK-governed signaling, activated upon the phosphorylation of eIF2 α at 4h and 6h in U937 and HL-60 cell line, respectively. Subsequently, the transcription factor C/EBP homologous protein (CHOP), whose induction strongly depends on ATF4, was activated 6h and 12h after ART treatment in U937 and HL-60 cell line, respectively. Additionally, an increased protein expression level of Noxa was observed in both cell lines at 24h after treatment. ART derivatives inhibited proliferation of both cell lines in a dose- and time-dependent manner when compared to cells treated with the vehicle (DMSO). ART treatment at 1mM increased the apoptotic cell percentage (n = 4, p = 0.0286, increase of 25.9% in U937 and 19.1% in HL-60 after 24h). Furthermore, ART-treated tumors (n = 10) was 52% less than the average volume of vehicle-treated tumors (n = 9) (p = 0.0071). Besides that, no weight loss was observed in both groups. **Conclusions:** Our preliminary results demonstrated that artesunate has anticancer activity *in vitro* and *in vivo*. ART induced expression of the ER stress markers ATF-4 and CHOP, the latest is well known to promote apoptotic cell death. These pathways are being evaluated for further understanding of the mechanisms mediating the anti-leukemic effects of ART.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.10.241>

240

ASSOCIAÇÃO ENTRE BLASTOS CUP-LIKE E A MUTAÇÃO DO NPM1: RELATO DE CASO

A.J. Silva, A.P. Udo, D.D.S. Sá, H.D. Andrade,
M.C.N. Seiwald, A.F. Sandes, F.R. Kerbauy

Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São
Paulo, SP, Brasil

Introdução: A Leucemia Mieloide Aguda com blastos de morfologia “cup-like”(LMA-CL) tem sido associada com a presença de mutações no gene da nucleosfomina (NPM1) e do FMS -fator estimulador de colônia de macrófagos- like tyrosine kinase (FLT3). Além disso são blastos frequentemente CD34 e HLA-DR negativos e apresentam cariótipo (CTG) normal. Os blastos “cup-like” são caracterizados por células de tamanho moderado, com invaginações nucleares proeminentes e indentação do núcleo superior a 25%, que devem corresponder a pelo menos 10% dos blastos visualizados. **Relato de caso:** Paciente sexo feminino, 68 anos, previamente