

submetida a tratamento conforme Protocolo CCG-BFM, apresentando ao final da Indução, Remissão Completa - RC e Doença Residual Mínima - DRM positiva, com 1% blastos. Como não apresentava doadores familiares compatíveis, foi cadastrada no REDOME e teve seu tratamento continuado. No decorrer do tratamento a pesquisa de DRM por Imunofenotipagem foi repetida regularmente, apresentando-se sempre positiva, variando a contagem de blastos de 0,84% a 0,17%. Não foi encontrado doador compatível e o tratamento foi encerrado em dezembro/2018. Dez meses após o término do tratamento, a paciente apresentou Recidiva Medular, 47% de blastos, mantendo ausente a infiltração de SNC. Foi submetida a tratamento de resgate, conforme protocolo IDA-FLAG. Após reavaliação foi constatada a Refratariedade, 35% de blastos. Diante deste resultado, foi optado pela mudança para o protocolo HyperCVAD. Após a realização do Bloco A, a paciente foi reavaliada e apresentava Progressão da Doença, 81% de blastos. Diante deste quadro, se instalou um dilema terapêutico, buscar a redução da carga tumoral com o Bloco B e em seguida Consolidar com o Blinatumumabe, um anticorpo monoclonal bi-específico, anti-CD3 e anti-CD19, ou devido às baixas respostas aos tratamentos quimioterápicos tradicionais, usar imediatamente o Blinatumumabe, consciente que os resultados tendem a ser piores em pacientes com elevadas cargas tumorais? Foi optado pelo uso do Blinatumumabe, precedido de um curso de Citorredução com dexametasona 40 mg/dia/EV por 4 dias. Não foram observadas síndrome de lise tumoral ou efeitos infusionais. Quanto à toxicidade hematológica, houve somente neutropenia severa transitória. Todo o tratamento foi realizado com a paciente internada. Quinze dias após o término do tratamento, a Imunofenotipagem foi repetida e a paciente apresentava 0,003% de blastos, apresentando pela primeira vez desde o início do tratamento, DRM Negativa. Embora seja o relato de apenas um caso, os dados aqui apresentados sugerem que o uso de Blinatumumabe em pacientes adultos portadores de LLA Refratários/Recidivados com elevada carga tumoral constitui uma alternativa terapêutica viável.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.10.245>

244

CARACTERIZAÇÃO CELULAR E MOLECULAR DA ATIVIDADE ANTILEUCÊMICA DE UM NOVO CICLOPENTA[B]INDOL SINTÉTICO EM MODELOS DE LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA SENSÍVEIS E RESISTENTES AO ATRA

H.P. Vicari^a, F. Coelho^b, K. Lima^a, R.C. Gomes^b, J.C.L. Silva^a, D.C. Gomes^b, M.T.R. Junior^b, A.S.B. Oliveira^b, L.V. Costa-Lotuf^a, J.A. Machado-Neto^a

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

^b Departamento de Química Orgânica, Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

Objetivo: A leucemia promielocítica aguda (LPA) está associada à translocação t(15;17), que resulta na formação do oncogene híbrido PML-RAR α , alvo de quimioterapia baseada em ácido *all-trans* retinóico (ATRA). A quimiorresistência é observada em 20 a 30% dos pacientes tratados e representa um desafio clínico, aumentando a importância do desenvolvimento de opções terapêuticas complementares. Os ciclopenta[b]indóis são compostos presentes em vários compostos naturais e sintéticos biologicamente ativos, sendo diretamente responsáveis por seus efeitos biológicos. Neste sentido, o presente estudo tem por objetivo investigar os efeitos de novos ciclopenta[b]indóis sintéticos sob o fenótipo leucêmico, utilizando modelos celulares de LPA sensíveis (NB4) e resistentes (NB4-R2) ao ATRA. **Materiais e métodos:** Células NB4 e NB4-R2 foram expostas a três derivados sintéticos da classe dos ciclopenta[b]indóis a diferentes concentrações e tempos. A viabilidade celular foi avaliada por ensaio de MTT (*methylthiazolotetrazolium*), clonogenicidade por ensaio de formação de colônias, apoptose por coloração com anexina-V/7AAD e citometria de fluxo, e a análise de ciclo celular por coloração com iodoeto de propídio e citometria de fluxo. A morfologia celular foi avaliada por coloração H&E e microscopia óptica e os níveis intracelulares de polimerização de microtúbulos foram avaliados através do ensaio de polimerização da tubulina *in vivo*. Marcadores moleculares de proliferação (STMN1), apoptose (PARP1) e dano ao DNA (p-H2AX) foram investigados por Western Blot. As análises estatísticas foram realizadas pelo teste ANOVA e pós-teste de Bonferroni. **Resultados:** Dentre os três ciclopenta[b]indóis sintéticos testados, o composto 2 apresentou maior potencial citotóxico e foi melhor caracterizado. Em células NB4 e NB4-R2, o composto 2 exibiu atividade citotóxica dependente do tempo em concentrações na faixa de μM , diminuiu significativamente a clonogenicidade após 24 horas de exposição, induziu apoptose e causou aumento significativo de células em subG1 e interrupção do ciclo celular nas fases S/G2/M após 48 horas de tratamento ($p < 0,05$). A análise morfológica indicou mitoses aberrantes, o que corrobora os achados do ciclo celular. No cenário molecular, o composto 2 reduziu a expressão e a atividade de STMN1 e induziu a fosforilação de H2AX e a clivagem de PARP1, indicando redução da proliferação celular, dano ao DNA e apoptose. Além disso, no ensaio de polimerização de tubulina *in vivo*, as células NB4 e NB4-R2 mostraram uma grande redução nos níveis de tubulina polimerizada após a exposição ao composto 2, o que indica a tubulina como alvo, apoiando resultados anteriores do grupo que indicaram que esse composto se liga e inibe a dinâmica dos microtúbulos. **Discussão e conclusão:** Nossos resultados indicam que o composto 2 perturba a dinâmica dos microtúbulos, o que reduz a viabilidade celular pela interrupção do ciclo celular e por danos ao DNA que, por fim, causa apoptose. Desta forma, um derivado inédito da classe dos ciclopenta[b]indóis sintéticos apresentou atividade antileucêmica atuando na dinâmica dos microtúbulos, identificando-se como um potencial novo agente antineoplásico para o tratamento de LPA resistente ao ATRA. **Apoio:** FAPESP, CAPES e CNPq.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.10.246>

