

252

**DIAGNÓSTICO DE CARCINOMA DE MAMA
TRIPLO NEGATIVO PÓS TRANSPLANTE
ALOGÊNICO DE MEDULA ÓSSEA EM
PACIENTE COM SÍNDROME DE LYNCH:
RELATO DE CASO E REVISÃO DA
LITERATURA**

L.F.S. Dias, C.L.M. Pereira, N.F. Centurião,
D.C.O.S. Lopes, L.L.C. Teixeira, J.Z.M.D.
Nascimento, F.P.S. Santos, A. Ribeiro, N.
Hamerschlag, M.N. Kerbauy

Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE), São
Paulo, SP, Brasil

Introdução: Síndrome de Lynch é doença hereditária autossômica dominante com aumento do risco de neoplasias por alteração de genes envolvidos no reparo do DNA. Em casos excepcionais, há o desenvolvimento de neoplasias hematológicas concomitantes. **Objetivo:** Descrever o caso de mulher de 66 anos portadora da Síndrome de Lynch II, com diagnóstico de carcinoma de mama triplo negativo pós transplante alogênico de medula óssea por Leucemia Mieloide Aguda (LMA) secundária à terapêutica. **Relato de caso:** Paciente com diagnóstico de síndrome de Lynch tipo II após o desenvolvimento de diversos tumores sólidos. Detectado alteração no gene MSH6 variante c.175C, presente no câncer colorretal não poliposo hereditário. Foi submetida à ooforectomia direita e quimioterapia por adenocarcinoma de ovário aos 37 anos, histerectomia por câncer de endométrio aos 44 anos, colectomia em cólon ascendente aos 53 anos por adenoma túbulo-viloso e nefrectomia por carcinoma cístico multilocular de células renais aos 60 anos. Aos 64 anos, realizou hemograma de rotina, assintomática, com identificação de anemia (Hb 9,3), plaquetopenia (48.000) e leucopenia (3.360) e presença de 18% de blastos em sangue periférico. Foi convocada para investigação, sendo confirmada Leucemia Mieloide Aguda com translocação 8;21. Por tratar-se de LMA de risco desfavorável e pela associação com síndrome de Lynch, foi indicado transplante alogênico de medula óssea. Três meses após transplante, notou crescimento de nódulo em mama esquerda, com biópsia compatível com carcinoma invasivo, triplo negativo, com Ki 67 de 40%, tendo sido submetida à mastectomia radical e linfadenectomia axilar à esquerda. Foi amplamente discutido sobre realização de quimioterapia adjuvante, porém devido ao uso de imunossupressão, TMO alogênico recente e riscos associados, paciente e oncologista decidiram por não realizar adjuvância e manter seguimento trimestral. Dois meses após cirurgia, no D+181 pós TMO, ainda em uso de imunossupressão com Tacrolimus, realizado PET-CT de controle que evidenciou surgimento de múltiplos nódulos pulmonares bilaterais e linfonodomegalias mediastinais suspeitos para lesões neoplásicas em atividade. Biópsia de linfonodo mediastinal por broncoscopia confirmou carcinoma de mama invasivo metastático. A paciente está atualmente em tratamento quimioterápico com doxorubicina lipossomal. **Discussão:** Estima-se que pacientes tratados com quimioterapia ou radioterapia seguido de transplante alogênico de medula óssea apresentem risco dobrado



de desenvolvimento de neoplasias quando comparados à população em geral, com aumento do risco ao longo do tempo. Entre os principais fatores relacionados ao aumento de neoplasias pós transplante de medula óssea, estão o tratamento imunossupressor e a doença do enxerto contra hospedeiro. **Conclusão:** A associação de síndrome de Lynch com neoplasia hematológica é conhecida, assim como o aumento do risco de neoplasias após transplante de medula. Contudo, paciente com síndrome de Lynch e diagnóstico de tumor de mama poucos meses pós transplante de medula óssea nunca foi relatado. Descrevemos o difícil manejo da paciente e reforçamos a importância da investigação de síndromes hereditárias para aconselhamento genético, rastreamento precoce, assim como diagnóstico e tratamento oportunos.

Palavras-chave: Síndrome de Lynch; Leucemia mieloide aguda; Transplante alogênico de células tronco hematopoieticas.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.10.254>

253

**EMBELINA POTENCIALIZA A APOPTOSE
INDUZIDA POR VENETOCLAX EM LINHAGEM
CELULAR DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA
KASUMI 1**



C.S.M. Reis-Silva^a, P.C. Branco^a, F.L. Silva^b,
P.R. Moreno^b, K. Lima^a, J.A. Machado-Neto^a,
L.V. Costa-Lotufo^a

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

^b Instituto de Química, Universidade de São Paulo
(USP), São Paulo, SP, Brasil

Objetivos: A embelina é uma substância natural obtida da *Embelia ribes* que é descrita na literatura como inibidora da proteína XIAP. Esta inibição é decorrente da ligação da substância ao domínio BIR 3 da proteína impedindo a associação da proteína com a caspase 9 e resultando na supressão do crescimento celular, sobrevivência e migração em diferentes modelos tumorais. A XIAP é uma proteína antiapoptótica que inibe as caspase 9, caspase 3 e caspase 7. O venetoclax (ABT-199) é um fármaco de biodisponibilidade oral que inibe seletivamente a proteína BCL2, foi aprovado para uso em 2016 pela agência regulatória dos Estados Unidos no tratamento de leucemia linfocítica crônica e que tem sido aplicado também à terapêutica da leucemia mieloide aguda (LMA) nos últimos anos. Tendo em vista que o venetoclax ativa a via intrínseca da apoptose (mediada pela caspase 9) e que embelina potencialmente reduz a capacidade de XIAP em inibir a caspase 9, o efeito da combinação de ambos os fármacos foi investigado em modelo celular de LMA. **Material e métodos:** A linhagem celular Kasumi 1, que representa um modelo celular de LMA com resistência intrínseca intermediária ao venetoclax, foi utilizada. A viabilidade celular foi avaliada pelo ensaio de MTT (3-(4,5-dimethylthiazolyl-2)-2) em células Kasumi 1 tratadas com venetoclax e embelina em monoterapia ou em combinação durante 48 horas. A apoptose foi avaliada por marcação com anexina V- FITC/7AAD e citome-

tria de fluxo em células Kasumi 1 após tratamento com 85 μ M e 170 μ M de embelina e 5 μ M de venetoclax em monoterapia ou combinação por 48 horas. A clonogenicidade foi avaliada após 14 dias de cultivo de células Kasumi 1 expostas à 85 μ M e 170 μ M de embelina e 5 μ M de venetoclax em monoterapia ou combinação por 6 horas. O teste ANOVA e o pós-teste de Bonferroni foram utilizados e um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. **Resultados:** Em células Kasumi 1, após 48 horas de tratamento, o IC50 para venetoclax foi de 6.9 μ M, e a adição de embelina 85 μ M e 170 μ M reduziu o IC50 do venetoclax para 4 e 1,8 μ M, respectivamente. O tratamento com embelina em monoterapia não alterou a viabilidade celular nas concentrações testadas. A avaliação da apoptose confirma os achados anteriores, indicando que a combinação de embelina com venetoclax induz níveis aumentados de apoptose quando comparados com o tratamento com venetoclax em monoterapia ($p < 0,05$). No ensaio de colônia não houve diferença estatística na redução da clonogenicidade causada pelo tratamento com venetoclax em monoterapia e os tratamentos com as combinações de venetoclax e embelina. **Discussão e conclusão:** Os resultados obtidos até o presente momento sugerem a embelina potencializa os efeitos pro-apoptóticos de venetoclax em modelo celular de LMA. Os achados do crescimento clonal sugerem que a combinação de venetoclax e embelina atua principalmente em células com alto potencial de proliferação. Estudos adicionais são necessários para investigar os efeitos moleculares da combinação desses fármacos em LMA. **Apoio:** FAPESP, CAPES e CNPq.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.10.255>

254

EXOSSOMOS DERIVADOS DE CÉLULAS NEOPLÁSICAS COMO UMA NOVA ABORDAGEM TERAPÊUTICA PARA A LEUCEMIA MIELÓIDE AGUDA

S.M. Neiva, T.A.C.E. Silva, S.H.N. Messias, A. Kalinichenko

Universidade Paulista (UNIP), São Paulo, SP, Brasil

Objetivos: A leucemia mielóide aguda (LMA) é um dos tipos mais graves de leucemia, apresentando progressão acelerada e podendo levar a óbito rapidamente. Ela ocorre quando uma célula hematopoietica mielóide ainda imatura sofre uma mutação, perdendo sua funcionalidade e substituindo a produção de células saudáveis, causando diversos sintomas relacionados ao seu acúmulo na medula óssea. Por ser aguda, possuir alta resistência a quimioterápicos e elevada taxa de mortalidade, novos alvos terapêuticos tem sido buscados, entre eles os exossomos, que são um subtipo de vesículas extracelulares sintetizados por quase todas as células e formados a partir da fusão da membrana plasmática com endossomos e assim liberados para a corrente sanguínea. O objetivo deste trabalho é relacionar, a partir de uma revisão bibliográfica, os conhecimentos acerca da LMA e os exossomos, enaltecendo seu importante papel dentro do contexto tumoral como promotores da angiogênese e como uma possível abordagem terapêutica, evidenciando a importância de

mais estudos envolvendo este tema. **Materiais e métodos:** Este trabalho é um estudo bibliográfico exploratório que foi desenvolvido através da análise e leitura de materiais já elaborados e publicados em livros e banco de dados como NCBI, PUBMED e Scielo. Foi feita uma revisão dos artigos mais recentes de diferentes pesquisadores a fim de chegar a uma conclusão sobre o tema escolhido cujo os resultados foram apresentados neste trabalho. **Resultados:** É possível observar com este estudo que os exossomos apresentam um alto potencial terapêutico contra a LMA, um comprovado papel dentro do microambiente tumoral e na diferenciação celular, porém, até o presente momento, as pesquisas ainda são incipientes e inconclusivas, carecendo de informações acerca de seu metabolismo e características moleculares que permita aplicá-los dentro da terapia oncológica. **Discussão:** Por mais que os exossomos tenham sido descobertos em 1980, somente estudos recentes evidenciaram seu papel no corpo humano como promotores da homeostasia, realizando a comunicação entre células e carregando diferentes moléculas como RNA e proteínas. Por outro lado, foi descoberto também que exossomos secretados por células tumorais carregam em si moléculas facilitadoras da tumorigênese. Considerando estes fatores, os exossomos secretados pelas células da LMA podem ser vistos como fatores prognósticos e alvos terapêuticos. Pesquisas investigam ainda a produção de vacinas contendo exossomos derivados de células neoplásicas por interferirem no sistema imunológico dos pacientes, permitindo o reconhecimento de antígenos específicos por células dendríticas e por diminuir a produção de INF-gama, o que pode auxiliar na imunoterapia. Observando a participação dos exossomos na carcinogênese ou em processos fisiológicos do corpo e, considerando seu papel como vesículas carregadas de moléculas, é possível considerá-los uma provável terapia para a LMA, mais eficaz e com menos efeitos colaterais que as disponíveis atualmente. **Conclusão:** A leucemia mielóide aguda é uma neoplasia de difícil tratamento e alta mortalidade e, apesar dos exossomos auxiliarem na angiogênese e processo metastático dentro do contexto tumoral, apresentam boas perspectivas futuras como um possível tratamento oncológico, possuindo menos efeitos colaterais e maior eficácia na luta contra o câncer. Por conta disso, é necessário mais enfoque na pesquisa envolvendo este tipo de terapia.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.10.256>

