

287

OBATOCLAX REDUCES CELL VIABILITY OF ACUTE MYELOID LEUKEMIA CELLS INDEPENDENTLY OF THEIR SENSITIVITY TO VENETOCLAX

K. Lima^{a,b}, H.P. Vicari^a, C. Hirakata^a, J.A.E.G. Carlos^a, J.C.L. Silva^a, F. Traina^c, L.L.F. Pontes^c, L.V. Costa-Lotufo^a, E.M. Rego^b, J.A. Machado-Neto^a

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

^b Laboratório de Investigação Médica em Hematologia Molecular (LIM-31), Departamento de Hematologia, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP, Brazil

^c Departamento de Imagens Médicas, Hematologia e Oncologia Clínica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brazil

Objectives: In acute myeloid leukemia (AML) therapy, venetoclax (ABT-199), a selective inhibitor of BCL2, has been introduced in clinical practice, presenting interesting results in unfavorable molecular markers or older AML patients when combined with epigenetic modulators. In a previous study, we characterized the sensitivity to venetoclax in four AML cellular models, being two sensitive models (MOLM13 and MV4-11), one intermediate response model (Kasumi 1), and one drug resistant model (OCI-AML3). Some molecular mechanisms involved in venetoclax resistance have been described in AML, including the overexpression of other antiapoptotic BCL2 family members (e.g. MCL1). In the present study, we characterized the effects of obatoclax, a pan BCL2 inhibitor, in those four leukemia cell lines with different levels of sensitivity to venetoclax. **Material and methods:** MOLM13, MV4-11 (both FLT3-ITD positive), Kasumi 1 [t(8;21), and KIT-mutated], and OCI-AML3 (NPM1- and DNMT3A-mutated) leukemia cell lines were used. Methylthiazolotetrazolium (MTT) assay was used to detect the 50% inhibiting concentration (IC50) upon exposure to increasing obatoclax concentrations (0; 3; 10; 30; 100; 300, and 1000 nM) for 24, 48, and 72 hours. The data obtained from at least three independent experiments analyzed by linear regression for determination of IC50 and statistical analysis was performed by ANOVA and Bonferroni post-test using GraphPad Prism software. A p-value < 0.05 was considered significant. **Results:** All AML cell lines presented a dose and time-sensitivity to obatoclax, displaying IC50 values in low nM range (MOLM13: 160, 6, and 4 nM; MV4-11: 46, 17, and 6 nM; Kasumi 1: 845, 329, and 8 nM; OCI-AML3: 382, 29, and 12 nM for 24, 48, and 72 hours of exposure to obatoclax, respectively, all p < 0.05 compared to vehicle-treated cells). **Discussion and conclusion:** Our results indicate that obatoclax reduces cell viability in AML cells, independently of their sensitivity to venetoclax, suggesting that pan-BCL2 inhibition by this drug may overcome intrinsic resistance in AML cellular models. These findings provide pharmacological tools



for direct additional investigation of molecular mechanisms involved in intrinsic resistance to venetoclax and highlighted obatoclax as a potential therapeutic option in this context. **Funding:** Supported by FAPESP, CAPES, and CNPq.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.10.289>

288

PANCITOPENIA COMO QUADRO CLÍNICO DA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA: RELATO DE CASO

G.D. Cavalcanti^{a,b,c}, L.P. Leite^{a,b,c}, L.R.P.S. Assunção^{a,b,c}, A.M.E.S.S. Santos^{a,b,c}, P.K.B. Bezerra^{a,b,c}, A.F.C. Junior^{b,c}

^a Universidade Potiguar (UnP), Natal, RN, Brasil

^b Hospital Central Coronel Pedro Germano, Natal, RN, Brasil

^c Natal, RN, Brasil



Introdução: A leucemia mieloide aguda (LMA) é consequência de inúmeras alterações genéticas nas células precursoras hematopoiéticas comprometendo a linha mielóide de desenvolvimento celular. A proliferação das células precursoras com alterações genéticas e com menor capacidade de se diferenciar em células maduras, resulta em um grande número de blastos leucêmicos na medula óssea e no sangue periférico. Ocasionalmente, o crescimento de células neoplásicas provoca inúmeras alterações sistêmicas, sendo a pancitopenia o achado mais comum em pacientes com LMA. **Objetivo:** Relatar um caso de pancitopenia com diagnóstico de leucemia mieloide aguda com maturação (LMA M2). **Relato de caso:** PSR, 78 anos, sexo masculino. Em maio/2020 procurou atendimento por quadro de astenia, vertigem e emagrecimento, com histórico de anemia não investigada. Ao exame físico hipocrado, eupneico, afebril, sem massas ou hepatoesplenomegalia. Exames laboratoriais na admissão: Hemograma observou-se pancitopenia (1.800 leucócitos/ μ L, hemoglobina 4,4 g/dL, volume corpuscular médio 109,0 fL, 58.000 plaquetas/ μ L). Investigada anemia megaloblástica com marcadores anti célula parietal não reagente e endoscopia digestiva alta sem metaplasia e atrofia. Realizado mielograma que evidenciou medula óssea hiperclular para a idade, com 80% de celularidade geral, apresentando distúrbio maturacional de linhagens e aparente diminuição de megacariócitos, e presença de muitas formas blásticas. Feito imunofenotipagem com resultado compatível com leucemia mieloide aguda com diferencial (LMA-M2) positivado para os marcadores: antígenos mielóides e precursores CD13 (85%), CD117(46%), CD33 (90%), Anti-MPO(65%), CD65(75%), linfócitos T, NK e precursores CD3-/CD4+ (35%), antígenos eritrocitários CD71 (78%), CD23a (20%), resistência GpP (33%), BCRP (34%), Outros HLADR (80%), CD45 (-95%), com citoquímica blastos 100%, células blásticas com características mielóides, presença de precursores eritróides em quantidade regular. **Discussão:** A LMA é uma neoplasia na qual ocorre proliferação anormal de células progenitoras da linhagem mielóide na medula óssea. O diagnóstico é realizado, principalmente, através de mielograma com presença de blastos acima de 20% e Imunofenotipagem que consiste em um método laboratorial de diagnóstico real-