

A INIBIÇÃO FARMACOLÓGICA DO EIXO IGF1R/IRS INDUZ EFEITOS ANTINEOPLÁSICOS EM MIELOMA MÚLTIPLO

GN Queiroz^a, KC Lima^b, LBL Miranda^a, EM Rego^b, F Traina^c, JA Machado-Neto^a

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

^b 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

^c Departamento de Imagem Médica, Hematologia e Oncologia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

Objetivo: O mieloma múltiplo (MM) é uma neoplasia hematológica caracterizada pela proliferação clonal de plasmócitos malignos que causam hipercalcemia, anemia, lesões osteolíticas, insuficiência renal, imunossupressão e apresenta altas taxas de recaída. O IGF1 induz proliferação e efeitos antiapoptóticos através da via PI3K/AKT e MAPK, mesmo em modelos de MM independentes de IL6, indicando que o eixo IGF1R/IRS1 desempenha um papel importante no desenvolvimento e progressão da doença. NT157 é um composto sintético que leva à inibição a longo prazo da sinalização IGF1R-IRS1/2. No presente estudo, nós avaliamos os níveis de expressão dos genes envolvidos no eixo IGF1/IGF1R/IRS1-2 em uma coorte de MM, assim como caracterizamos os efeitos da inibição farmacológica desta via, com NT157, em modelos celulares da doença. **Material e métodos:** Os dados de expressão de IGF1, IGF1R, IRS1 e IRS2 foram derivados de banco de dados AmaZonia! 2008. Análise do escore de dependência gênica foram gerados para 20 linhagens celulares distintas de MM pelo DepMap e obtidos do banco de dados MyeloDB. As linhagens celulares de MM, MM1.S, MM1.R, U266 e RPMI 8226, foram utilizadas. A viabilidade celular foi avaliada por ensaio de MTT, a clonogenicidade pelo ensaio de formação de colônias, a apoptose por citometria de fluxo e anexina V/PI e as vias de sinalização por Western blotting. Os testes de Spearman, Mann-Whitney ou ANOVA foram utilizados conforme apropriado. Valores de $p < 0.05$ foram considerados significativos. **Resultados:** Os níveis de RNAm de IGF1 e IRS1 foram aumentados nos pacientes com MM, enquanto os níveis de IGF1R e IRS2 foram reduzidos ($p < 0.05$). Foi observada uma correlação positiva entre os níveis de IGF1R e IRS2 ($r = 0.38$, $p = 0.03$). A fosforilação de IGF1R foi observada nas células MM1.S e MM1.R, sendo a expressão do receptor observada também nas células RPMI 8226. A expressão de IRS1 foi observada em todas as linhagens celulares. A expressão de IRS2 foi observada nas células MM1.S, MM1.R e RPMI 8226. O escore de dependência foi 0.032 para IGF1, -0.519 para o IGF1R, -0.503 para o IRS1 e -0.455 para o IRS2. O tratamento com NT157 reduziu de forma dependente de tempo e de concentração a viabilidade celular de todos os modelos avaliados. Foram observadas também redução dependente de

concentração da formação de colônias e indução de apoptose nas células de MM ($p < 0.05$). No cenário molecular, o NT157 induziu marcadores de apoptose (clivagem de PARP1), dano em DNA (γ H2AX) e estresse celular (p-ERK1/2) e reduziu proteínas associadas à síntese proteica (p-RPS6) em células MM1.S e U266. Em células MM1.S foi observada uma redução da fosforilação de IGF1R, STAT3 e STAT5. Os níveis de IRS1 foram reduzidos em células U266. **Discussão e conclusão:** A eixo de sinalização IGF1/IGF1R/IRS é diferencialmente ativado em células de MM, sendo que a análise de dependência gênica sugere que a presença do receptor e das proteínas adaptadoras intracelulares são mais importantes que o IGF1 autócrino, provavelmente que esse pode ser obtidos de fontes parácrina. A inibição farmacológica do IGF1R/IRS1 apresentou efeitos antineoplásicos marcantes em modelos celulares de MM. A análise molecular, sugere uma maior complexidade da ação do NT157 frente ao repertório de alvos expressos em cada modelo celular e merece futuras investigações. **Apoio:** FAPESP, CNPq e CAPES.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.752>

TECLISTAMAB IN RELAPSED OR REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA (RRMM): MAJESTEC-1 SUBGROUP ANALYSIS BY LINES OF THERAPIES

NWCJV Donk^a, R Popat^b, L Rosiol^c, B Besemer^d, JM Lopez^e, D Trancucci^f, R Verona^g, T Stephenson^g, K Chastain^f, N Bahlis^h

^a Amsterdam University Medical Center, Vrije Universiteit Amsterdam, Amsterdam, Netherlands

^b University College London Hospitals, NHS Foundation Trust, London, United Kingdom

^c Hospital Clínic de Barcelona (IDIBAPS), Barcelona, Spain

^d University of Tuebingen, Tuebingen, Germany

^e Hematología Hospital 12 de Octubre, Madrid, Spain

^f Janssen Research & Development, Raritan, United States

^g Janssen Research & Development, Spring House, United States

^h Arnie Charbonneau Cancer Institute, University of Calgary, Calgary, Canada

Background: Teclistamab is the first approved off-the-shelf BCMA $\times$ CD3 bispecific antibody, with personalized weight based dosing, for the treatment of patients (pts) with RRMM based on data from the pivotal phase 1/2 MajesTEC-1 study (NCT03145181/NCT04557098). Moreau et al (NEJM 2022) reported rapid, deep, and durable responses: overall response rate (ORR) was 63% (39% $\geq$ complete response [CR] rate), with a median duration of response (mDOR) of 18.4 mo, and median progression-free survival (mPFS) of 11.3 mo after a median follow-up (mFU) of 14.1 mo. This subgroup analysis of MajesTEC-1 reports the overall safety and efficacy of RRMM patients who received 2-3 prior lines of therapy vs. patients with 4 or more prior lines of therapies, with extended follow-