

proteica foi analisada em 25 aspirados de medula óssea (MO) de doadores saudáveis e pacientes não tratados com mielodisplasia (SMD), LMA secundária a SMD, LMA de novo e leucemia linfoblástica aguda (LLA) por citometria de fluxo e imunofluorescência. Viabilidade celular e apoptose foram realizados em 9 linhagens leucêmicas: OCI-AML3, MOLM13, U937, KG1a, RS4;11, Jurkat, K562 e Hel. A ação do inibidor de HCK foi testada 12 amostras de células hematopoéticas (CD34+) da MO isoladas de doadores e pacientes para avaliação da formação de colônias, proliferação em cocultura 3D (células mesenquimais) e atividade citotóxica em cocultura 2D (monócitos). Camundongos NOD/SCID foram enxertados com células leucêmicas para formar tumor. Análises estatísticas: Kruskal-Wallis, ANOVA ou Mann-Whitney ($p < 0,05$). **Resultados:** A expressão do gene HCK foi aumentada em células de pacientes com LMA M4 e M5 ($p < 0,0001$). Os níveis de proteína HCK foram maiores em células de pacientes com SMD, LMA e LLA. O inibidor de HCK exibe uma potente inibição do crescimento celular com concentrações entre 0,3 e 9,8 μM em células de leucemia (KG1a: 2,0 μM , HL60: 0,5 μM , U937: 0,3 μM , OCI-AML3: 4,2 μM , MOLM13: 8,5 μM , Jurkat: 3,9 μM ; RS4;11: 2,1 μM ; K562: 9,8 μM ; Hel: 5,0 μM), sendo que o tratamento por 48h foi suficiente para inibição do crescimento e morte celular ($p < 0,0001$). A capacidade dos progenitores hematopoéticos da MO (CD34+) de proliferar e diferenciar-se em colônias foi suprimida pelo inibidor de HCK em SMD, LMA secundária a SMD e LMA de novo ($p < 0,001$), mas não em doadores. O inibidor de HCK aumentou a apoptose de células leucêmicas e células de pacientes (LMA) em um sistema 3D, sem efeito nas células de doadores. Em cocultura, monócitos programados levaram à apoptose de células leucêmicas ($p < 0,001$). Resultados in vivo mostraram redução do crescimento tumoral (U937: 62%; OCI-AML3: 66%) e volume (U937: 68%; OCI-AML3: 71%) em camundongos tratados em comparação com os não tratados. Além disso, as análises de proteínas in vitro e in vivo mostraram uma regulação negativa nos níveis de fosforilação de AKT e ERK após o tratamento com inibidor de HCK. **Discussão e conclusões:** O inibidor de HCK tem atividade antineoplásica sobre células leucêmicas sem alterar a sobrevivência das células normais, demonstrando ação de morte celular maligna no alvo, provavelmente através da redução da ativação das vias oncogênicas PI3K e MAPK. Atualmente, a ineficácia da quimioterapia padrão está principalmente relacionada à não especificidade entre células leucêmicas e hematopoéticas normais. Nesse cenário, nossos resultados mostraram a eficácia na inibição de HCK e identificaram este composto como uma oportunidade terapêutica promissora que poderia levar à reversão da resistência à quimioterapia. **Financiamento:** FAPESP 2017/21801-2, 2019/25247-5, 2021/05320-0.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2022.09.242>

INIBIDORES DE PROTEÍNAS DA FAMÍLIA BCL-2 CONTRA NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS E SEUS EFEITOS NA COMBINAÇÃO COM CITARABINA, VENETOCLAX E DOXORRUBICINA

MLP Bueno^a, LL Artico^b, ADS Santos^a,
A Bastos^a, JA Yunes^b, STO Saad^a, FM Roversi^a

^a Centro de Hematologia e Medicina Transfusional -
Hemocentro, Universidade Estadual de Campinas
(UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

^b Centro Infantil Boldrini, Campinas, SP, Brasil

Objetivos: A proteína antiapoptótica MCL1, membro da família BCL-2, está ativada em pacientes com leucemias agudas e associada a mau prognóstico, recidiva e resistência aos quimioterápicos atuais. Este estudo objetiva investigar os efeitos in vitro, ex vivo e in vivo do composto AZD5991 (AstraZeneca), um novo inibidor de MCL1, associado ou não com o composto AZD4320 (AstraZeneca, inibidor de BCL-2/BCL-XL), venetoclax, citarabina ou doxorubicina. **Métodos:** A expressão de MCL1 foi realizada em células mononucleares isoladas de 163 pacientes com Leucemia Mieloide Aguda (LMA) (idade média de 57,5 anos) (TGCA). Aspirados de medula óssea (25) de doadores saudáveis, pacientes com mielodisplasia (SMD), LMA e leucemia linfoblástica aguda (LLA) ao diagnóstico foram submetidos à análise dos níveis de proteína MCL1. As linhagens celulares OCI-AML3, MOLM13, U937, HL60, KG1a, K562, RS4;11 e Jurkat foram tratadas com concentrações crescentes do composto AZD5991 por 48h e avaliadas para a determinação da atividade do composto/viabilidade celular (IC50) e apoptose. Células mononucleares e hematopoéticas (CD34+) de doadores também foram submetidas a ensaios citotóxicos. Células leucêmicas foram testadas com AZD5991 quanto à produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) e óxido nítrico (NO), potencial de membrana mitocondrial e expressão de proteínas (entre 0 e 48h), associado ou não. Além disso, testamos a ação do AZD5991 em sistemas de cocultura 3D (células mesenquimais) e cocultura 2D (monócitos). Camundongos NOD/SCID foram enxertados usando a linhagem celular leucemia U937. Análises estatísticas: Kruskal Wallis, ANOVA ou Mann-Whitney ($p < 0,05$). **Resultados:** Uma alta expressão do gene MCL1 foi observada em pacientes com LMA ($p < 0,0001$). Os níveis das proteínas MCL1, BCL-2 e BCL-xL foram maiores nas células de pacientes com SMD, LMA e LLA em comparação com as células de doadores. Todas as linhagens celulares leucêmicas mostraram sensibilidade ao AZD5991 de maneira concentração-dependente, sendo IC50 0,4 μM /OCI-AML3, 4,3 μM /U937, 3,5 μM /RS4;11 0,3 μM /Jurkat. O AZD5991 também modulou a apoptose celular, principalmente na linhagem OCI-AML3. O AZD5991 foi capaz de reduzir o potencial de membrana mitocondrial e a produção mitocondrial de ROS e NO ($p < 0,01$). Diminuiu também os níveis proteicos de MCL1, Bax e Bak e aumentou de Bim. As coculturas 2D, com monócitos programados e 3D, com células mesenquimais mostraram que o tratamento com AZD5991 foi capaz de intensificar a morte das células leucêmicas. Além disso, um efeito aditivo entre AZD5991 com AZD4320, venetoclax, citarabina ou doxorubicina foi observado. Em nsaios com camundongos xenotransplantados tratados com AZD5991, associado ou não com AZD4320, houve redução do peso do tumor (diminuição de 3,8 e 2,8 vezes) e volume do tumor (diminuição de 6,5; 2,8 vezes) em comparação com o grupo tratado com veículo, respectivamente. **Conclusões:** As análises mostraram um potente efeito citotóxico do composto AZD5991 in vitro e in vivo, com efeito aditivo na associação com AZD4320, citarabina, venetoclax e doxorubicina. O tratamento de leucemias agudas com o inibidor de MCL1 AZD5991

surge como uma potencial estratégia terapêutica atuando no escape de mecanismos de quimiorresistência e contribuindo com a quimioterapia atual para a cura dessas doenças malignas agressivas. **Financiamento:** FAPESP 2017/21801-2, 2019/25247-5, 2021/05320-0.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2022.09.243>

TOCOTRIENOL NO TRATAMENTO DAS LEUCEMIAS AGUDAS: EFEITOS ANTINEOPLÁSICOS IN VITRO E IN VIVO

MLP Bueno^a, MA Foglio^b, STO Saad^a, FM Roversi^a

^a Centro de Hematologia e Medicina Transfusional - Hemocentro, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

^b Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

Objetivos: O tocotrienol, uma isoforma da vitamina E, foi relatado como um potencial agente anticancerígeno devido à sua atividade antimetastática em neoplasias sólidas e efeitos anti-inflamatórios no sistema imunológico. Este estudo pretende investigar o papel e os efeitos do composto tocotrienol, extraído da semente de urucum (fornecido pela New Max Industrial) nas leucemias agudas. **Métodos:** Um painel de linhagens de células de leucemia aguda (U937, OCI-AML3, RS4;11, Jurkat) foi tratado com concentrações crescentes do composto tocotrienol. A viabilidade foi avaliada por ensaio de MTT, apoptose e produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) por citometria de fluxo e os níveis de expressão proteica por Western Blot. Para mimetizar alguma participação do microambiente na biologia da leucemia, foi feita uma cocultura bidimensional com monócitos isolados de doadores de sangue e células leucêmicas. Análises estatísticas: ANOVA ou Mann-Whitney ($p < 0,05$). **Resultados:** O tratamento com tocotrienol resultou em uma potente atividade antineoplásica de maneira dependente da concentração. A redução de 50% do crescimento celular foi entre 1,4 e 14,0 μM , sendo 9,5 μM na U937, 4,4 μM na OCI-AML3, 12,8 μM na RS4;11, 14,1 μM na Jurkat. Houve aumento na apoptose, de 0,9 a 5,8 vezes na U937, 1,4 a 8,6 vezes na OCI-AML3, 1,1 a 5,0 vezes na RS4;11, 0,9 a 5,1 vezes na Jurkat. O tocotrienol também aumentou a morte de células leucêmicas cocultivadas com monócitos programados com tocotrienol com aumento de 32,9 vezes ($P < 0,0001$). O tocotrienol foi capaz de reduzir a produção de EROs de 1,1 a 6,9 vezes em U937, 1,0-7,3 vezes em OCI-AML3, 1,1-5,9 vezes em RS4;11, 1,0-5,7 vezes em Jurkat ($P < 0,05$). O tocotrienol reduziu a fosforilação das proteínas AKT e ERK, importantes moléculas superexpressas na leucemia e também modulou as caspases 3 e 9. Por outro lado, o tratamento com tocotrienol em células primárias isoladas de doadores saudáveis não foi capaz de modular a sobrevivência nem a morte celular. **Conclusões:** O tocotrienol surge como um potente agente citotóxico e antineoplásico para o tratamento das leucemias sem modular a apoptose e a sobrevivência de células normais, provavelmente por bloquear a produção de

produção de espécies reativas de oxigênio e, consequentemente, interromper a sinalização das vias PI3K e MAPK, as quais estão superexpressas nas leucemias agudas. Dessa forma, o tratamento com o composto tocotrienol possui ação específica em células malignas, sendo uma possível estratégia terapêutica para as neoplasias hematológicas. **Financiamento:** FAPESP #2017/21801-2, #2019/25247-5, #2021/05320-0.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2022.09.244>

ASSISTÊNCIA DE ENFERMAGEM A UM PACIENTE ADULTO COM LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA – UM RELATO DE EXPERIÊNCIA

VT Pereira, LC Souza, FS Corrêa, AR Netto, FD Santos

Instituto Estadual de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti (Hemorio), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Introdução: A Leucemia Linfóide Aguda é um tumor maligno heterogêneo do sistema hematopoético, caracterizado pela multiplicação desordenada de blastos na medula óssea. Essa patologia é minoria nos adultos acometendo apenas 30% dos casos. As principais manifestações clínicas das leucemias agudas, se dá pela diminuição dos leucócitos, propiciando o aparecimento de infecções, o mesmo efeito ocorre com a redução do número de glóbulos vermelhos causando anemia, e o número de plaquetas reduzido pode causar sangramento. Outros sinais e sintomas mais comuns são adenomegalia, manifestações hemorrágicas, palidez, hepatomegalia, esplenomegalia, fadiga e dor óssea. **Objetivo:** Descrever os Diagnósticos e as Intervenções de Enfermagem prestada a um paciente portador de Leucemia Linfóide Aguda internado em um Instituto Estadual de referência em Hematologia, no Rio de Janeiro. **Metodologia:** Estudo do tipo relato de experiência sobre a assistência de Enfermagem prestada a um paciente portador de Leucemia Linfóide Aguda internado em um Instituto Estadual de referência em Hematologia, no Rio de Janeiro, na enfermaria de hematologia do 6º andar no período de maio de 2022. **Resultados:** Admissão na enfermaria (04/05/2022), foi realizado o exame físico: 114 kg, altura 169 cm (IMC: 39,9), lúcida e orientada no tempo e no espaço; eucárdica, eupneia em ar ambiente, afebril, hipocorada, acianótica, anictérica, murmúrios vesiculares universalmente audíveis sem ruídos adventícios; odinofagia devido a hipertrofia bilateral da amígdala; mucosite grau I; dor à palpação profunda no hipocôndrio D; membros inferiores sem edemas e panturrilhas livres. Principais Sinais e Sintomas mais frequentes descritos no prontuário: ansiedade; náuseas e vômitos; cefaleia crônica e obesidade. Com base no histórico e exame físico traçamos os principais diagnósticos de enfermagem: Ansiedade relacionado a estressores caracterizado por inquietação; Nausea relacionada ao regime de tratamento caracterizado por ânsia de vômito; dor crônica (Cefaleia) relacionada a agente lesivo caracterizado por expressão facial de dor; Risco de infecção relacionado a imunossupressão caracterizado pela alteração na integridade da pele (mucosite); obesidade relacionada a Comportamento sedentário que ocorre por ≥ 2 horas/dia