

TOCOTRIENOL DEMONSTRA POTENTE ATIVIDADE ANTINEOPLÁSICA NO MICROAMBIENTE TUMORAL

MLP Bueno^a, I Santos^a, NG Amôr^a,
ADS Santos^a, A Bastos^a, KP Ferro^a, STO Saad^a,
FM Roversi^{a,b}

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

^b Department of Surgery, Emory University,
Atlanta, United States

Objetivos: A leucemia mieloide aguda (LMA) é uma doença sistêmica que continua sendo um grave problema médico em todo o mundo. O acúmulo de células leucêmicas na medula óssea, leva a supressão da hematopoiese normal e promove processos inflamatórios que despertam células-tronco hematopoieticas quiescentes que proliferam, se diferenciam e geram uma resposta imune desregulada que pode contribuir para a resistência à terapia. Nesse cenário, regular a inflamação pode ser uma estratégia para melhorar as respostas antitumorais. Assim, buscamos compreender o papel dos macrófagos derivados de monócitos no microambiente tumoral da medula óssea (TME) e sua contribuição para a progressão da leucemia, avaliando os efeitos de um composto de tocotrienol derivado da semente de urucum (New Max), uma isoforma da vitamina E. **Métodos:** Monócitos de células mononucleares de sangue periférico (PBMC) de doadores saudáveis foram isolados de buffy coats. Para ensaios de polarização de macrófagos derivados de monócitos (MDMs), os monócitos foram estimulados com GM-CSF/LPS/INF γ ou M-CSF/IL-4 para M1/M2. Células leucêmicas foram adicionadas a uma monocamada de monócitos/macrófagos. Camundongos BALB/c receberam uma única injeção intraperitoneal de LPS para estimular um choque inflamatório e foram tratados com tocotrienol. Análises foram analisadas por citometria de fluxo. **Resultados:** A análise in vitro mostrou aumento de monócitos clássicos após o tratamento com tocotrienol. Os monócitos tratados com tocotrienol levaram a um aumento da apoptose nas células leucêmicas, sem alterar o microambiente normal. A análise revelou uma população menor de M2-MDMs (HLA-DR-CD206+) e aumento da população de M1-MDMs (HLA-DR+CD80+) ($p < 0,0007$) em MDMs tratados com tocotrienol. Apoptose de células leucêmicas foi aumentada em coculturas com MDMs tratados com tocotrienol ($p < 0,0001$). Observou-se aumento da frequência de macrófagos M1 (CD11b+F4/80+CD80+) e diminuição da população M2 (CD11b+F4/80+CD206+) em camundongos tratados com tocotrienol. **Conclusão:** O tocotrienol foi capaz de ativar o fenótipo de morte de monócitos contra células leucêmicas, sem alterar a sobrevivência de monócitos normais, além de ter aumentado a imunidade antitumoral in vitro e in vivo, promovendo a polarização do macrófago M1 e reduzindo o estresse inflamatório com uma ação significativa no TME. Nossos resultados destacam um papel importante do tocotrienol derivado da semente de urucum contra neoplasias hematológicas por meio de uma ação imunológica, sugerindo novos caminhos para estudos futuros. **Suporte:** FAPESP

2017/21801-2, 2019/25247-5, 2021/05320-0; CNPq303405/2018-0.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.489>

NEXT GENERATION SEQUENCING AND CYTOGENETICS IN ACUTE MYELOID LEUKEMIA - THERAPEUTIC AND PROGNOSTIC IMPACT: A RETROSPECTIVE COHORT FROM A PRIVATE CENTRE OF REFERENCE IN LATIN AMERICA

FGB Chaves, JD Rocha, LJ Arcuri,
PV Campregher, FPS Santos, JZMD Nascimento,
TS Datoguia, AID Ennes, EC Chapchap,
N Hamerschlag

Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE), São Paulo,
Brazil

Introduction: Acute Myeloid Leukemia (AML) is a prevalent and severe hematological disorder. Emergence of Next-Generation Sequencing (NGS) and karyotyping, has demonstrated associations between chromosomal abnormalities and mutations with worse treatment response and mortality in AML. Despite its evident importance in AML, application of these diagnostic methods poses new challenges. In Latin America, particularly, there is a clear limitation of data and studies regarding molecular and cytogenetic analysis in AML patients. **Objectives:** Provide an in-depth evaluation of the application of NGS and cytogenetic analysis in AML, identifying the impact of somatic mutations on AML morbimortality based on the experience of a reference center in Latin America. **Methods:** This is a retrospective, non-interventional cohort performed in Brazilian Hospital Albert Einstein. Inclusion criteria were adult patients diagnosed with AML between May 2017 and August 2022, who underwent myeloid panel testing through NGS and cytogenetic evaluation at diagnosis. Independent variables analyzed were age, gender, ELN 2022 prognostic risk, indication of bone marrow transplantation and molecular and cytogenetic risk at diagnosis. High cytogenetic risk was defined by the presence of at least one of the high-risk karyotype abnormalities described in ELN 2022 and high-risk NGS was defined by mutated ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, U2AF1, ZRSR2, TP53 or FLT3. The primary outcomes evaluated were overall survival (OS) and progression-free-survival (PFS). Secondary outcomes were disease relapse and non-relapse-related mortality (NRM). **Results:** 64 patients were included in the study with a mean age of 62,7 years. 42 (65,6%) patients presented standard-risk karyotype, whereas high-risk karyotype was found in 22 (34,4%) patients. 73,4% individuals presented high-risk NGS mutations, with higher prevalence of rearrangements in RUNX1 (20,1%), FLT3 (18,7%) and TP53 (15,6%). After a median follow-up of 26 months, estimated OS was 73% in 1 year and 54% in 2 years. 1 and 2 years PFS was 63% and 45%, respectively. 11% relapsed after 1 year and 27% after 2 years. NRM was 25% and 28% after 1 and 2 years, respectively. High-risk karyotype was associated with a significant reduction in overall survival (hazard ratio [HR] 2,27, 95% CI 1,09–4,70; $p = 0,028$)