

CEFALOCROMINA EXIBE ATIVIDADE ANTINEOPLÁSICA E POTENCIALIZA A APOPTOSE INDUZIDA POR VENETOCLAX NA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

MCD Nascimento^a, DA Pereir-Martins^b,
GAS Alcântara^c, KC Lima^a, HP Vicari^c,
MJP Ferreira^c, LV Cost-Lotufo^c, GA Huls^b,
JJ Schuringa^b, JA Machad-Neto^c, EM Rego^a

^a Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, SP, Brasil

^b Cancer Research Center, University of Groningen, Groningen, Holanda

^c Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

A combinação do inibidor de BCL2 venetoclax (VEN) com agentes hipometilantes (por exemplo, azacitidina, AZA) aumentou significativamente as taxas de remissão completa (RC) e prolongou a sobrevida global de adultos com leucemia mieloide aguda (LMA) que não eram elegíveis para quimioterapia intensiva. No entanto, VEN+AZA não são um tratamento curativo e a resistência a VEN e/ou recidivas são comuns. Portanto, é necessária a busca de novos agentes capazes de superar a resistência do VEN. O presente estudo objetivou analisar o efeito da cefalocromina (CPC), um composto natural obtido do *Comospora vilior*, em células de LMA. Inicialmente, CPC e VEN foram avaliados em monoterapia num painel de linhagens celulares de LMA (n=12). Com 72h de incubação, os valores de concentração inibitória 50% (IC₅₀) para CPC variaram de 0,45 a >20 µM entre as linhagens, enquanto os valores para VEN variaram de <0,001 a 17,5 µM. Para avaliar os efeitos citotóxicos do CPC em células saudáveis, tratamos células mononucleares de sangue periférico humano de 4 doadores saudáveis, e os valores de IC₅₀ variaram de 3,7 a 8,8 µM, o que indica a existência de uma janela terapêutica. Para avaliar os efeitos da combinação de CPC + VEN na LMA, realizamos experimentos em modelos escolhidos com base em sua sensibilidade ao VEN (células Kasumi-1 e U937 como parcialmente resistentes e OCI-AML3 exibindo maior resistência VEN). Os efeitos combinados em todos os modelos de LMA revelaram maior efeito anti-leucêmico do VEN quando combinado ao CPC. Em seguida, avaliamos quais mecanismos moleculares estariam subjacentes a esse sinergismo. Células de LMA tratadas com CPC apresentaram aumento da população sub-G1 (células apoptóticas) de maneira dose-dependente, o que foi ainda corroborado pelo aumento dos níveis de Anexina-V nas células tratadas. Os efeitos do CPC na indução da apoptose foram mais evidentes nas células Kasumi-1 quando comparadas com as células U937 e OCI-AML3. Nas células OCI-AML3 (que exibem a maior expressão de MCL1), a combinação de baixas concentrações de VEN (1 µM) e CPC (1,8 µM) mostrou uma indução de apoptose em 95% das células. Da mesma forma, a combinação CPC + VEN resultou em níveis mais elevados de indução de apoptose em células U937 e Kasumi-1 (portadora da mutação em TP53 R248Q). A análise metabólica das células tratadas com CPC revelou danos mitocondriais associados à redução da massa mitocondrial. A análise proteômica mostrou aumento dos níveis de clivagem de PARP1 (apoptose) e

γH2AX (dano ao DNA) após o tratamento com CPC em todos os modelos avaliados, enquanto MCL1 foi reduzido em células Kasumi-1. Além disso, os níveis de SQSTM1/p62 foram reduzidos nas células U937 e Kasumi-1, sugerindo indução de autofagia pelo CPC. Finalmente, esses achados foram confirmados em uma coorte de amostras de LMA tratadas *ex vivo* (n = 10) tratadas com CPC e VEN isoladamente ou em combinação. Em resumo, o tratamento com CPC foi capaz de diminuir a viabilidade celular e a sobrevivência das células de LMA, enquanto poupa as contrapartes saudáveis. O tratamento com CPC causou lesão à integridade mitocondrial, dano ao DNA e diminuiu a expressão de proteínas relacionadas à resistência de VEN em LMA, possivelmente explicando os efeitos sinérgicos observados entre VEN e CPC.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.602>

LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA COM DELEÇÃO DO 7P: UM RELATO DE CASO

IO Corrêa^{a,b}, LZ Munhoz^{a,b}, HP Filik^{a,b},
MSR Oliveira^{a,b}, ER Passos^a, CG Ferreira^b,
EMA Mattos^b, DB Lamaison^b, TEV Costa^b,
LM Fogliatto^{a,b}

^a Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), Porto Alegre, RS, Brasil

^b Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil

Objetivo: Relato de caso tem como objetivo relatar paciente com leucemia promielocítica aguda e deleção do 7p, alteração associado a mielodisplasia. **Relato de caso:** Paciente feminina, 67 anos, portadora de carcinoma urotelial de bexiga diagnosticado em setembro de 2020, foi incluída no protocolo de pesquisa NIAGARA TRIAL, sendo randomizada no braço em estudo com durvalumabe associado a quimioterapia neoadjuvante com gencitabina e cisplatina. Realizado ressecção cirúrgica completa de tumor e prosseguido com durvalumabe de manutenção até novembro de 2021. No entanto, em janeiro de 2023, paciente evoluiu com quadro de hematomas espontâneos em membros superiores e hemograma com pancitopenia com hemoglobina de 9,6 leucócitos de 910 e plaquetas de 28.000. Realizada medula óssea, sendo visualizado em medulograma 83% de blastos médios, com citoplasma intensamente granulares e núcleo clivado. Cariótipo com a translocação 15;17 e deleção do 7. Iniciado protocolo IC APL 2006 em janeiro de 2023, desde a indução paciente já apresentava resposta morfológica e molecular, com doença residual mínima negativa. Em junho de 2023 paciente terminou a terceira consolidação e em reavaliação medular apresentou cariótipo normal, no momento realizando manutenção. **Discussão:** A exposição prévia a drogas citotóxicas com alvo no DNA celular é fator bem conhecido na oncogênese de certas doenças, em particular a mielodisplasia e a leucemia mieloide aguda. A presença da deleção parcial ou completa do cromossomo 5 ou 7 é um achado relativamente específico em pacientes que foram expostos a agentes alquilantes, como a cisplatina. Em relação a leucemia promielocítica aguda, os medicamentos com maior risco são os da classe de inibidores da