

paciente retornou apresentando dispneia, dor torácica, palidez, melena e inapetência. Uma endoscopia digestiva alta revelou úlceras e gastrite, tratadas com pantoprazol. Com a persistência dos sintomas, foi readmitido em junho no Hospital de Caridade Astrogildo de Azevedo (HCAA) com piora da anemia e plaquetopenia ($33.000/\mu\text{L}$), além de adenopatia cervical bilateral ao exame físico, recebendo nova transfusão de hemácias. Durante esta internação, foi diagnosticada hipercalemia secundária, com níveis séricos alcançando $11,5 \text{ mg/dL}$. Durante o período de investigação hematológica no HCAA, a análise da medula óssea revelou uma população clonal de linfócitos B com imunofenótipos aberrantes. O paciente também apresentou perda de peso, totalizando 17 kg durante o período. Iniciou-se então o esquema de quimioterapia de indução HYPER-CVAD e Pamidronato 90 mg EV para redução da carga tumoral e correção da hipercalemia. Atualmente, no 14º dia de indução do tratamento, o paciente apresenta pancitopenia severa (Leucócitos 100 e 10% de blastos), sem febre, com diminuição das adenopatias cervicais. **Discussão:** A hipercalemia na LLA é um evento raro, possivelmente decorrente da produção ectópica de proteínas relacionadas ao paratormônio (PTHrP) pelas células leucêmicas, aumento da reabsorção óssea e liberação de cálcio, ou secreção de citocinas que estimulam os osteoclastos. Em adultos, a incidência de LLA é menor, com um aumento gradual em idosos. A hipercalemia também é uma complicação rara na LLA e associada a um prognóstico desfavorável. A hipercalemia no sistema neurológico, pode causar confusão mental, letargia e, em casos mais severos, coma. No trato gastrointestinal, provoca náuseas, vômitos, constipação, dor abdominal e anorexia. Nos rins, a sobrecarga renal pode resultar em nefrocalcinose e insuficiência renal aguda e, também, causar sintomas como poliúria e polidipsia. No sistema cardiovascular, pode resultar em hipertensão, arritmias e redução da contratilidade miocárdica. O sistema musculoesquelético pode apresentar dor óssea intensa e muscular, além de aumento do risco de osteoporose e fraturas. Outros sintomas menos comuns, mas ainda relevantes, incluem prurido e alterações no humor, como depressão e ansiedade. Essas manifestações adicionais ressaltam a complexidade e a gravidade da hipercalemia em pacientes com LLA. **Conclusão:** A hipercalemia na LLA é uma complicação rara e grave, exigindo diagnóstico e tratamento rápidos para evitar danos sistêmicos severos e potencialmente fatais.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.583>

PIM447, UM INIBIDOR PAN-PIM QUINASE EM COMBINAÇÃO COM VENETOCLAX EXERCE UMA POTENTE ATIVIDADE ANTITUMORAL NO NICHOS DA MEDULA ÓSSEA

FM Roversi^{a,b}, MLP Bueno^a, SS Mariano^c, FS Niemann^a, ASS Duarte^a, A Bastos^a, NG Amor^a, I Santos^a, JA Yunes^c, STO Saad^a

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

^b Department of Surgery Division of Transplantation, Emory University, Atlanta, Estados Unidos

^c Centro Infantil Boldrini, Campinas, SP, Brasil

Objetivos: Embora a terapia da leucemia mieloide aguda (LMA) tenha registado progressos na última década, a recaída continua a ser o maior desafio terapêutico. As Pim quinases regulam a proliferação e sobrevivência celular e inibem a apoptose ativando vias anti-apoptóticas, como a BCL2, conferindo um pior prognóstico em pacientes com LMA e contribuindo para a recidiva da doença. Portanto, direcionar especificamente as quinases PIM é uma estratégia para o tratamento da LMA. Dessa forma, investigamos os efeitos de um novo inibidor da Pan-PIM quinase, PIM447 (Novartis), em células leucêmicas e exploramos a combinação de PIM447 e Venetoclax, um quimioterápico inibidor de BCL2. **Métodos:** Células mononucleares (CMs) da medula óssea (MO) de pacientes com LMA e doadores saudáveis (HD) e linhagens de leucemia (OCI-AML3, MOLM-13) foram tratadas com PIM447 e as taxas de apoptose foram avaliadas. A eficácia do PIM447 foi testada em um ensaio organotípico de microscopia, usando CMs de MO de AML cocultivadas com células estromais mesenquimais (MSCs) em meio AIMV-10% FBS e $1,5 \text{ mg/mL}$ de colágeno I. Em um modelo xenográfico, camundongos NSG leucêmicos (Molm-13-GFP) foram tratados com PIM447 (2 mg/kg) por 5 dias e medula óssea, sangue periférico e baço foram coletados. A expressão das proteínas BCL2, MCL1 e BCLXL foi avaliada por citometria de fluxo. Cocultura de células estromais mesenquimais (MSCs), células endoteliais da veia umbilical humana (HUVECs) e células (Molm-13) foi realizada em um sistema 3D. O pacote Synergy Finder em R foi usado para análises de sinergia. **Resultados:** O tratamento aumentou em 57% as taxas de apoptose nas CMs de MO leucêmicas ($p < .05$) e em 91% linhagens celulares ($p < .0001$) sem modular as células HD. No modelo organotípico, PIM447 inibiu a viabilidade de células leucêmicas de modo dose-dependente. Para validar estes resultados, camundongos leucêmicos (Molm-13-GFP) foram tratados com PIM447, o qual reduziu em 60% ($p < 0,05$) as células leucêmicas na MO, no sangue periférico e no baço. Para explorar a aplicabilidade do PIM447 para terapia combinatória, linhagens leucêmicas foram tratadas com PIM447 e/ou Venetoclax. O tratamento combinado elevou em 90% as taxas de apoptose ($p < .0001$) e diminuiu em 60% os níveis das proteínas anti-apoptóticas BCL2, BCLXL e MCL1 ($p < .0001$). A combinação produziu uma interação aditiva entre ambos os inibidores (Bliss, ZIP, Loewe, HAS, pontuações de sinergia < 10 e > -10). Em um modelo de nicho da MO, o tratamento com PIM447 inibiu em 70% a proliferação de células Molm-13 ($p > .0001$) e em 17% blastos de pacientes com LMA ($p > .05$), sendo mais potente quando combinado com Venetoclax (Molm13: redução de 90% , $p < .0001$; blastos: redução de 60%). **Conclusão:** Nossos resultados indicam que o PIM447 possui potente atividade citotóxica contra células leucêmicas, tornando-o um candidato promissor para terapia direcionada em LMA. A combinação sinérgica com um inibidor de BCL2 permite superar a resistência conferida pelo microambiente da medula óssea, abrindo novas perspectivas para o tratamento dessa doença. **Apoio:** FAPESP 2017/21801-2, 2019/25247-5, 2021/05320-0; CNPq 303405/2018-0.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.584>