

being an exception among lymphoid lines showing high sensitivity. These findings suggest that gallic acid could be a more potent therapeutic agent for myeloid leukemias, and its efficacy in lymphoid leukemias may depend on specific cellular contexts. Regarding ROS generation, preliminary results indicate that the compound acts as a scavenger at the analyzed concentration and times. Further studies are needed to elucidate the mechanisms underlying these differential responses and to explore the potential of gallic acid in combination therapies for treating various subtypes of leukemia.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.678>

INVESTIGAÇÃO E COMPARAÇÃO DOS EFEITOS CELULARES E MOLECULARES DOS INIBIDORES DE IGF1R-IRS1/2 E INIBIDORES DE FLT3 EM LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

D Bastos, MA Melo, F Traina

Departamento de Imagens Médicas, Hematologia e Oncologia Clínica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

A Leucemia Mieloide Aguda (LMA) é uma neoplasia maligna agressiva que provoca a falência da medula óssea, podendo ser fatal quando não tratada. Mutações em FLT3 se configuram como a alteração genética mais comum em LMA, especialmente mutações de duplicação em tandem interna (FLT3-ITD), a qual é responsável por cerca de 25 a 35% dos casos e são frequentemente associadas a menores taxas de sobrevida. Dados recentes revelaram que o receptor do fator de crescimento do tipo insulina 1 (IGF1R) também é diferencialmente expresso em pacientes com LMA, associado com baixa taxa de sobrevida. Nessa perspectiva, diferentes inibidores de ambos os receptores foram desenvolvidos e têm se mostrado eficazes no tratamento *in vitro* de células leucêmicas. Aliado a isso, pesquisas recentes mostraram que assim como o inibidor de FLT3 (Midostaurin), seus metabólitos produzidos apresentaram a capacidade de inibir outras quinases importantes para o desenvolvimento da LMA, como IGF1R. Pensando nisso, o objetivo deste trabalho é investigar e comparar os efeitos antineoplásico dos inibidores de IGF1R-IRS1/2 e inibidores de FLT3 em neoplasias mieloides com mutação em FLT3. Para tal, análises *in silico* (quanto a expressão desses genes - pelo banco de dados R2, interação de proteínas - pelo banco de dados do STRING, e análise da sequência de aminoácidos - pela ferramenta IUPred3) foram utilizadas para determinar o comportamento dos genes e proteínas de interesse. O ensaio de viabilidade por MTT foi empregado para determinar a capacidade de citotoxicidade dos inibidores em 24, 48 e 72 h. Nossos dados mostraram que a expressão de FLT3 se mostrou maior que IGF1R, IRS1/2 nos diferentes grupos de estratificação de LMA (favorável, intermediário e ruim), mas não foi possível observar nenhuma correlação entre a expressão de IGF1R e IRS1/2. Apesar disso, as linhagens MOLM-13^{FLT3-ITD} e MV4-11^{FLT3-ITD} mostraram diferentes níveis de dependência gênica, para os genes de interesse (FLT3, IGF1R, IRS1/2) de modo similar aos níveis de expressão

dos mesmos genes na população. As análises *in silico* das proteínas alvo mostraram que FLT3 e IGF1R interagem entre si e com outras proteínas como mTOR, PI3K, SHC e GRB2 de maneira similar, enquanto IRS1/2 mostraram interagir com essas proteínas, mas sem interação com FLT3. FLT3 e IGF1R se mostraram ser proteínas com pouco grau de desordem, em comparação com IRS1/2 que mostraram ser proteínas muito desordenadas. Nossos resultados *in vitro* mostraram que todos os inibidores testados (Midostaurin, Quizartinib, Linsitinib e NT-157) foram capazes de reduzir a viabilidade das linhagens de LMA com mutação em FLT3 com diferentes respostas, e o maior efeito observado correspondeu ao inibidor Quizartinib. Nessa perspectiva, até o presente momento, foi possível concluir que a expressão dos genes visto em diferentes coortes dialoga diretamente com a dependência gênica das linhagens escolhidas para este estudo, bem como que a inibição farmacológica de FLT3, IGF1R e IRS1/2 provocaram uma redução na viabilidade celular, com diferenças nas respostas que podem estar associadas aos diferentes mecanismos dos fármacos. Apesar dos resultados promissores, mais ensaios serão realizados a fim de compreender e comparar os mecanismos envolvidos na inibição dessas proteínas.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.679>

ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA NAS LEUCEMIAS AGUDAS EM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DO RIO DE JANEIRO

ALBR Soares^{a,b}, K Vicenzi^{a,b}, LST Papinutto^{a,b},
RL Almeida^{a,b}, BB Wigderowitz^{a,b},
JM Santos^{a,b}, TA Barros^{a,b}

^a Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF), Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^b Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Objetivo: As leucemias agudas são urgências médicas, com necessidade de intervenção e que, ainda que instituído o tratamento quimioterápico precoce, mantém elevadas taxas de mortalidade. Essas taxas variam de acordo com o tipo de leucemia aguda e com a instituição na qual ocorre o tratamento. O objetivo do trabalho é analisar a sobrevida global (SG) dos pacientes após o diagnóstico de leucemias agudas, estratificando em sobrevida após indução e após 5 anos. **Materiais e métodos:** Realizada análise retrospectiva de dados no sistema de prontuário eletrônico dos pacientes diagnosticados com leucemia aguda entre os anos de 2000 a 2023 em nosso Hospital Universitário. Foram analisados: data do diagnóstico, início do tratamento, último seguimento, óbito, idade, tipo de leucemia e resposta à indução de remissão em primeira linha. **Resultados:** Foram incluídos 228 pacientes, sendo 142 do sexo masculino (62,3%) e 86 do sexo feminino (37,7%). A idade mediana foi de 48 anos (12-88 anos). Quanto à classificação da leucemia, 161 (70,6%) pacientes tinham diagnóstico de leucemia mieloide aguda (LMA), 19 (8,3%) de leucemia promielocítica aguda (LPA) e 48 (21,1%) com leucemia linfoblástica aguda (LLA). A SG em 30 dias (período da indução) foi de 82%, sendo

77,6% na LMA, 79% na LPA e 95,9% na LLA. Já a SG em 5 anos foi de 22,8%, sendo 19,9% no grupo LMA, 57,9% no LPA e 31,25% no LLA. A mediana de SG da população estudada foi de 11,6 meses. As principais causas de morte dos pacientes estudados foram: progressão de doença (45,9%), infecção (36,9%), hemorragia (7,7%) e outras causas (9,5%). No total, 40 pacientes (17,5%) foram submetidos a transplante alogênico de medula óssea (alo-TMO), com SG desse subgrupo em 5 anos de 25%. **Discussão:** Nos últimos anos, houve progressos diagnósticos e terapêuticos nas leucemias agudas. Contudo, as taxas de mortalidade continuam elevadas. Em um estudo brasileiro semelhante, realizado em 3 centros públicos, a SG em 5 anos em pacientes com LMA foi de 39,4%, mais elevada que no nosso centro, mas com causas do óbito semelhantes: progressão de doença (37,72%), infecção (32,58%) e hemorragia (8,80%). Em outro estudo, publicado por Centro brasileiro de medicina privada, a mediana da SG na LMA com idade mediana superior ao da nossa coorte superou 12 meses, mais elevada que a da nossa instituição. Quanto à LPA, em um estudo americano, observou-se taxa de mortalidade na indução de 12%, com SG em 5 anos de 71%, dados esses melhores do que encontramos, mas corroborando que a LPA segue com maior SG que os demais tipos de leucemia. Quanto à SG da LLA do adulto, estudo americano encontrou 38% em 5 anos, comparável ao valor encontrado na nossa população. Assim como em nossa coorte, a minoria dos pacientes seguiu para alo-TMO, demonstrando uma demanda ainda não atendida em diferentes instituições. **Conclusão:** A mortalidade da leucemia aguda segue elevada e o acesso à terapia celular, tratamento promissor, que pode impactar positivamente na SG, ainda é restrito para a maioria dos pacientes. No âmbito da saúde pública de nosso estado, a limitação ao acesso à biologia molecular para diagnóstico assertivo, dificuldade de acesso a novas opções terapêuticas e o atraso no diagnóstico e no encaminhamento para centros de referência, impactam negativamente nas taxas de SG quando comparamos com instituições privadas ou de países desenvolvidos.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.680>

“EVALUATING THE PRO-APOPTOTIC AND ANTIOXIDANT EFFECTS OF HESPERIDIN AND HESPERETIN IN LEUKEMIA CELL LINES”

IC Rocha^a, NG Amor^a, STO Saad^a,
MC Alvarez^{a,b}

^a Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP),
Campinas, Brazil

^b Universidade São Francisco (USF), Bragança
Paulista, Brazil

The proliferative state of cancer cells, characterized by uncontrolled division and evasion of programmed cell death, is a hallmark of malignancy. Citrus flavanones, including hesperidin (HD) and its aglycone hesperetin (HT), exhibit a spectrum of anticancer actions, ranging from antioxidant and chemopreventive to anti-inflammatory, anti-angiogenic, cytostatic, and cytotoxic effects across various cancer models. In this study, HD and HT were evaluated for their pro-apoptotic

properties in K562, HL60, U937, and THP1 leukemia cell lines. HT demonstrated a substantial induction of apoptosis, with rates between 10% and 25% at 24 and 48 hours across all tested cell lines. HD showed comparable apoptotic effects in HL60 and K562 cell lines; however, in THP1 and U937 cell lines, HD-induced apoptosis was markedly lower, ranging from 5% to 8%. The impact on reactive oxygen species (ROS) generation was variable. Both HT and HD reduced ROS levels at 48 hours in HL60 and K562 cell lines, whereas in THP1 and U937 cell lines, ROS generation increased. Notably, HD consistently decreased ROS levels over the same period. Preliminary cell cycle analysis revealed that HT caused cell cycle arrest in the G2/M phase in HL60 and K562 cell lines, while HD induced arrest in the G0/G1 phase in the same cell lines. These findings suggest that HD and HT hold promise as therapeutic agents in leukemia treatment, attributed to their pro-apoptotic and cell cycle arrest capabilities. HT exhibited a higher induction of apoptosis compared to HD, highlighting its potential for greater efficacy. The differential effects on ROS generation underscore the complexity of their mechanisms of action. The distinct cell cycle arrest phases induced by HT and HD in HL60 and K562 cell lines further emphasize their complementary roles. These preliminary results advocate for continued research into HD and HT as part of a comprehensive approach to leukemia therapy, aiming to optimize therapeutic outcomes while minimizing adverse effects.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.681>

CONSTRUÇÃO DE ASSINATURA MOLECULAR ASSOCIADA AO ESTADO DE “STEMNESS” EM LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

AMG Aguiar^a, JL Coelho-Silva^a, VJ Silva^a,
MT Reis-Silva^a, DAP Martins^b,
PL França-Neto^a, LP Santos^a, MAC Bezerra^a,
AR Lucena-Araujo^a

^a Universidade Federal de Pernambuco (UFPE),
Recife, PE, Brasil

^b Centro Médico Universitário Groningen (UCMG),
Groningen, Holanda

Introdução/Objetivos: Na leucemia mieloide aguda (LMA), as células-tronco leucêmicas (CTLs) são responsáveis por estabelecer a doença e sustentar a expansão do clone leucêmico. Por ser uma doença heterogênea, subtipos celulares distintos apresentam diferentes características genéticas, com perfis de imaturidade celular (do inglês, “stemness”) diferenciados. Ademais, a imaturidade celular e a capacidade de autorrenovação são reconhecidas como importantes marcadores de resistência a terapia padrão. Diante do exposto, visamos integrar genes previamente associados ao estado de “stemness”, desenvolvendo uma assinatura molecular para predição de desfechos clínicos utilizando aprendizado de máquinas. **Métodos:** Inicialmente, foi realizado o download de conjunto de dados da coorte pública de 121 pacientes com LMA do TCGA (The Cancer Genoma Atlas) contendo informações de expressão gênica e dados clínicos. Para análise, incluímos genes associados funcionalmente com o