

blinatumomab. A paciente foi então tratada com mini-HyperCVD + Ino, mas após dois ciclos permaneceu com 28% de blastos que perderam CD22, mas voltaram a expressar o CD19. Voltou a receber blinatumomab e, apesar de intensamente aplásica, apresentou síndrome de liberação de citocinas com anasarca e febre. No D11 de blinatumomab mielograma e liquor estavam em remissão. Seguiu com blinatumomab até D15, dia em que iniciou o condicionamento mieloablativo com TBI 1.200 cGy e fludarabina. Recebeu medula óssea de seu irmão haploidentico e profilaxia para doença do enxerto contra o hospedeiro com ciclosporina e micofenolato mofetila. Recebeu como profilaxia ursacol, acetilcisteína e heparina e não teve síndrome de oclusão sinusoidal. Teve enxertia neutrofilica no D+28. Devido a agressividade da doença vem recebendo manutenção com blinatumomab e infusão profilática de linfócitos do doador (DLI) sem DECH, nem atividade da doença, em excelente condição de saúde já há 5 meses após o TCTH. **Conclusão:** Blina e Ino podem ser utilizados de maneira sequencial proporcionando resposta de doença refratária e TCTH em remissão.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2021.10.251>

A INATIVAÇÃO FARMACOLÓGICA DE PROTEÍNAS RAC INIBE A VIA PI3K/ATK/MTOR E POTENCIALIZA OS EFEITOS DA DAUNORRUBICINA EM CÉLULAS DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

DFV Ramos^a, RI Mancuso^b, B Contieri^a, STO Saad^b, M Lazarini^a

^a Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil

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

Introdução: As proteínas Rac1, Rac2 e Rac3 pertencem à família de proteínas Rho GTPases, que é tradicionalmente conhecida pelas suas funções na regulação do citoesqueleto. Estas proteínas estão envolvidas na regulação de diferentes funções de células hematopoiéticas, como entrada e saída de células-tronco hematopoiéticas na medula óssea e maturação das células sanguíneas. Apesar destas propriedades celulares estarem desreguladas em leucemia mieloide aguda, as funções das proteínas Rac1, Rac2 e Rac3 ainda não foram exploradas nesta doença. **Objetivos:** Neste estudo avaliamos os efeitos do tratamento com EHT-1864, um inibidor farmacológico de Rac1, Rac2 e Rac3, na via PI3K/AKT/mTOR em linhagem leucêmica OCI-AML3. Os efeitos da combinação de EHT-1864 e daunorrubicina, um dos fármacos já utilizados no tratamento da LMA, também foram avaliados na sobrevivência destas mesmas células. **Métodos:** A expressão de proteínas da via PI3K/AKT/mTOR foi avaliada por western blot em células OCI-AML3 tratadas com EHT-1864 (0,5-30 μ M) por 48 e 72 horas. A expressão de GAPDH foi utilizada como normalizadora. Os efeitos do tratamento combinado de EHT-1864 (5 μ M e 10 μ M) com daunorrubicina (1-200M) por 48 e 72 horas foram avaliados na viabilidade e apoptose de células OCI-AML3. Para isso, as células foram tratadas com os fármacos

sozinhos ou em combinação e avaliadas por ensaio de MTT e marcação de anexina V e iodeto propídeo seguida de análise por citometria de fluxo. **Resultados:** O tratamento com EHT-1864 inibiu a via PI3K/AKT/mTOR, evidenciado pela redução da fosforilação de AKT (Ser 473), mTOR (Ser 2448), EBP1 (Thr 70), PDK1, p70s6k (Ser 424 Thr 421). Também observamos aumento da ativação de PTEN (redução de p-PTEN Ser 380). Interessantemente, o tratamento combinado de EHT-1864 e daunorrubicina foi significativamente mais efetivo que os tratamentos dos fármacos sozinhos na redução da apoptose e redução da viabilidade celular. **Discussão:** Resultados anteriores de nosso grupo mostraram que o tratamento com EHT-1864 induz os processos de apoptose e autofagia, bem como parada no ciclo celular de células leucêmicas. Os achados deste estudo indicam que estes efeitos podem ser pelo menos parcialmente explicados pela inibição da via PI3K/AKT/mTOR. A potencialização dos efeitos do tratamento com daunorrubicina em células leucêmicas sugere que o tratamento combinado é uma opção terapêutica interessante para ser melhor explorada em estudos futuros. **Conclusão:** A inibição farmacológica de proteínas Rac através de EHT-1864 inibiu a via PI3K/AKT/mTOR em células leucêmicas. O tratamento in vitro combinado de EHT-1864 e baixas doses de daunorrubicina potencializou a apoptose de células OCI-AML3. Financiamento: FAPESP.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2021.10.252>

A INIBIÇÃO FARMACOLÓGICA DAS PIP4K2 APRESENTA EFEITOS ANTINEOPLÁSICOS EM LEUCEMIAS AGUDAS

K Lima^a, DA Pereira-Martins^{a,b}, LBL Miranda^c, JL Coelho-Silva^b, RC Cavaglieri^a, JA Machado-Neto^c, EM Rego^a

^a Laboratório de Investigação Médica em Patogênese e Terapia Dirigida em Onco-Imuno-Hematologia (LIM-31), Departamento de Hematologia, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP, Brasil

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

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

Objetivo: As PIP4K2s (PIP4K2A, PIP4K2B e PIP4K2C) compõem uma família de lipídio quinases responsáveis pela produção de fosfoinositídeos (PtdIns4,5P₂) com funções estruturais e de transdução de sinal. A expressão combinada de PIP4K2A e PIP4K2C foi identificada como um fator prognóstico independente em pacientes com leucemia mieloide aguda (LMA). Além disso, polimorfismos relacionados com ancestralidade no gene PIP4K2A estão associados com o risco para desenvolvimento de leucemia linfoblástica aguda (LLA). Recentemente um inibidor farmacológico seletivo das PIP4K2s foi desenvolvido (THZ-P1-2) e será utilizado no presente estudo para

