

INIBIÇÃO DA VIA HGF/MET NO NICHU DA MEDULA ÓSSEA REPRESENTA POTENCIAL ALVO TERAPÊUTICO PARA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

MLP Bueno^a, FS Niemann^a, NG Amôr^a, I Santos^a, ASS Duarte^a, A Bastos^a, STO Saad^a, FM Roversi^{a,b}

^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, United States

Objetivos: O fator de crescimento de hepatócitos (HGF) é um mitógeno secretado por células estromais mesenquimais (MSCs) que regula o crescimento, a motilidade e a morfogênese celular. No microambiente tumoral da medula óssea (MO) (nicho), o HGF interage com o receptor MET nas células leucêmicas ativando vias de sinalização que contribuem para a resistência quimioterápica e, conseqüentemente, o desenvolvimento de novos compostos que atuam na interação HGF/MET, torna-se crucial para o tratamento da leucemia mieloide aguda (LMA). Assim, investigamos os efeitos de três novos inibidores de MET, B2000, B6000 e C1000 (Brigham University, WO 2011/127192 A2) *in vitro* e *in vivo*. **Métodos:** Células mononucleares da medula óssea humana (BMNCs) de pacientes com LMA e doadores saudáveis (HD) e linhagens leucêmicas (OCI-AML3, MOLM-13) foram tratadas com inibidores de MET e as taxas de apoptose foram avaliadas. O valor de IC₅₀ foi calculado através de resultados de ensaios de viabilidade. A expressão proteica de HGF foi avaliada por imunofluorescência. *In vivo*, camundongos portadores de LMA agressiva foram tratados com os inibidores de MET (10 mg/kg; 1x/dia; 5 dias) e medula óssea, sangue periférico e baço foram coletados. Um sistema 3D que mimetiza o nicho da MO foi desenvolvido usando uma esponja hemostática para cultura de células estromais mesenquimais (MSCs), células endoteliais da veia umbilical humana (HUVECs) e células leucêmicas. Análises de sinergia foram realizadas usando o pacote Synergy Finder em R. **Resultados:** Os inibidores promoveram apoptose de BMNCs de pacientes com LMA ($p < .01$) sem modular células saudáveis. Nas células Molm-13 e OCI-AML3, o tratamento com os compostos resultou em valores baixos de IC₅₀ ($< 10 \mu\text{M}$). Para validar esses achados em um modelo fisiopatológico, camundongos leucêmicos foram tratados com os inibidores de MET. O composto C1000 demonstrou o efeito mais citotóxico, inibindo a proliferação de células leucêmicas na medula óssea, baço e sangue periférico ($p < .0001$). Para simular as condições do nicho, células Molm-13 e OCI-AML3 foram cocultivadas com MSCs. Após tratamento com inibidores de MET, a expressão de HGF foi reduzida nas células leucêmicas, indicando interrupção da interação HGF/MET. Em um modelo de co-cultura 3D, o tratamento superou o efeito protetor das células do nicho, evidenciado por uma redução de ~70% em células de pacientes com LMA ($p < .0001$). Para explorar a aplicação clínica do composto C1000, as linhagens leucêmicas foram tratadas com C1000 e/ou com Venetoclax, inibidor de BCL2 atualmente utilizado para o tratamento de

pacientes com LMA não elegíveis para quimioterapia intensiva. A análise de sinergia revelou uma interação sinérgica entre os compostos C1000 e Venetoclax (pontuações de sinergia Bliss, ZIP, Loewe, HAS > 10). **Conclusão:** Nossos achados pré-clínicos sugerem que inibidores de MET representam uma classe de agentes terapêuticos com potencial para melhorar significativamente o tratamento de pacientes com LMA. A combinação com Venetoclax pode oferecer uma opção terapêutica mais eficaz e com menor toxicidade, aumentando as chances de cura e melhorando a qualidade de vida dos pacientes. **Apoio:** FAPESP #2017/21801-2, #2019/25247-5, #2021/05320-0; CNPq #303405/2018-0.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.580>

AValiação DE DOENÇA EXTRAMEDULAR EM PACIENTES PORTADORES DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA EM UM HOSPITAL TERCIÁRIO NO SUL DO BRASIL

T Callai, CC Astigarraga, CS Weber

Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS, Brasil

Objetivo: A Leucemia mieloide aguda (LMA) é uma doença complexa, com prognóstico influenciado por muitas variáveis. As alterações cromossômicas e o status mutacional são os fatores de risco mais importantes, já bem determinados. Com relação a doença extramedular (DEM), alguns estudos a consideram como fator prognóstico desfavorável, com piores desfechos de sobrevida global. Sua incidência é bastante heterogênea em decorrência da grande variedade de sua definição, mas estimada em 3-8%. O objetivo deste estudo é avaliar a incidência de DEM, fatores de risco e prognóstico geral em pacientes adultos com LMA com DEM e sem DEM. **Material e métodos:** O presente estudo é uma coorte retrospectiva do período de janeiro de 2011 até dezembro de 2021, sendo incluídos 220 pacientes com LMA, tratados em um hospital terciário no sul do Brasil com idade acima de 18 anos. **Resultados:** Nesse serviço, a incidência de DEM encontrada foi de 10% (22 pacientes), com mediana de idade de 56 anos e o sexo feminino foi o mais acometido (61%). A pele (34%) e o sistema nervoso central (34%) foram os locais mais acometidos. A maioria dos pacientes (91,3%) tinham apenas um sítio de DEM e foram diagnosticados com envolvimento extramedular no momento do diagnóstico (57,8%). Não houve associação entre a ocorrência de DEM e sexo, etnia, subtipo de LMA, presença de FLT3, CD56, alterações cariotípicas, valores de hemoglobina, leucócitos, plaquetas, desidrogenase láctica e creatinina. A sobrevida global dos pacientes com DEM foi de 26%, sem diferença significativa comparado aos pacientes sem DEM (valor de $p = 0,807$). **Discussão:** A nossa coorte encontrou dados de incidência, mediana de idade, sexo e local de acometimento semelhantes ao encontrado na literatura, exceto em relação ao SNC, em que a incidência encontrada variou de 0,6 a 2,1%. Isso pode ser justificado pelo fato do nosso estudo considerar também pacientes sintomáticos, com suspeita radiológica que foram tratados, mesmo na ausência de comprovação imuno-histoquímica ou