

Bonferroni e um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. **Resultados:** O tratamento com ambos inibidores foi capaz de reduzir significativamente a viabilidade celular de células MOLM13 e Kasumi 1 de forma concentração dependente (todos $p < 0,05$). O composto NSC305787 apresentou maior potência e eficácia que o NSC668394. Os valores de IC₅₀ para o composto NSC305787 foram de 1,1; 1,1 e 1,1 μ M para MOLM13 e 1,5; 1,3 e 1,1 μ M para Kasumi 1 nos tempos de tratamento de 24, 48 e 72 horas, respectivamente. O composto NSC668394 apresentou os valores de IC₅₀ de 14; 8,2 e 6,7 μ M para MOLM13 e 26, 25 e 23 μ M para Kasumi 1 para 24, 48 e 72 horas, respectivamente. A apoptose foi desencadeada forma concentração dependente para ambos os inibidores de EZR nas células MOLM13 e Kasumi 1 ($p < 0,05$). O tratamento em longo prazo reduziu a clonogenicidade de células MOLM13 e Kasumi 1 de forma concentração dependente ($p < 0,05$). Em ambas as linhagens celulares, os inibidores reduziram a fosforilação da proteína ribossomal S6 e 4EBP1, ambas efetoras de mTOR e envolvidas com o crescimento celular, e induziram a clivagem de PARP1. **Discussão e conclusão:** Nossos resultados indicam que os inibidores de egrina, NSC305787 e NSC668394, apresentam efeitos antileucêmicos: redução da sobrevivência celular e do crescimento clonal autônomo. Ambos os compostos inibiram a ativação da via PI3/AKT/mTOR mesmo na presença das mutações leucemogênicas FLT3-ITD e KIT^{N822K}, que sabidamente ativam esta via de forma constitutiva, sugerindo que a egrina pode atuar com um efetor-chave na transdução de sinais oncogênicos e as vias de sinalização ajusante. **Apoio:** FAPESP, CAPES e CNPq.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.10.267>

266

INIBIDORES FARMACOLÓGICOS DE IGF1R-IRS1/2 ATUAM POR MECANISMOS DISTINTOS E REVELAM VULNERABILIDADES PARA O TRATAMENTO DA LMA

J.L. Coelho-Silva ^{a,b}, D.A. Pereira-Martins ^b, V.C. Silvestrini ^{b,c}, J.A. Machado-Neto ^d, E.M. Rego ^{b,e}, M. Smolka ^f, V.M. Faça ^{b,c}, F. Traina ^{a,b}



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

^b Centro de Terapia Celular, Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brasil

^c Departamento de Bioquímica e Imunologia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

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

^e Divisão de Hematologia, Laboratório de Investigação Médica em Hematologia Molecular (LIM-31), Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

^f Department of Molecular Biology and Genetics, Weill Institute for Cell and Molecular Biology, Cornell University, Ithaca, Estados Unidos

Objetivo: Evidências recentes demonstram a importância da via de sinalização de IGF1R-IRS1/2 na fisiopatologia da LMA. Emerge como terapia-alvo promissora a utilização de inibidores farmacológicos da via. Entretanto, particularidades em seus mecanismos de ação são relacionadas as suas eficiências diferenciais. O linsitinibe (inibidor tirosinoquinase de IGF1R/IR) atua como fármaco pró-autofágico, enquanto o NT157 (inibidor alostérico de IGF1R-IRS1/2) exerce seu efeito antineoplásico ativando as vias MAPK de resposta a estresse celular. Portanto, objetivamos revelar mecanismos não canônicos regulados pela via de IGF1R-IRS1/2 e eventos moleculares não explícitos relacionados à sua inibição. **Material e métodos:** Para descrever as vias associadas à expressão dos genes IGF1R, IRS1 e IRS2, realizamos uma análise de Enriquecimento de conjuntos gênicos usando a coorte de LMA-TCGA ($n = 173$). A dependência celular de IGF1R-IRS1/2 foi acessada no portal DepMap. MOLM13 e MV4;11 foram tratadas com linsitinibe (10 μ M) ou NT157 (1 μ M) por 24 horas e submetidas a análise de quantificação proteômica livre de marcação ($n = 3$). Enriquecimento funcional para processos biológicos e funções moleculares para proteínas diferencialmente expressas foram realizados usando o pipeline Limma-Voom e aplicando a correção de Benjamin-Hochberg para múltiplas comparações. **Resultados:** Os pacientes com alta expressão de IGF1R foram associados a assinatura de células-tronco leucêmicas (CTL) ($NEs = 3,22$; $FDR-q = 0,004$), enquanto baixa expressão de IGF1R com assinatura de diferenciação de células-tronco hematopoéticas (CTH) ($NEs = -1,72$; $FDR-q = 0,029$). A expressão de IRS1 foi positivamente associada com a assinatura CTL ($NEs = 1,65$; $FDR-q = 0,04$), proliferação de CTH ($NEs = 1,91$; $FDR-q = 0,01$), e negativamente associada com a diferenciação CTH ($NEs = -1,59$; $FDR-q = 0,01$). A expressão IRS2 foi negativamente associada com a assinatura CTL ($NEs = -1,91$; $FDR-q < 0,001$) e autorrenovação de CTH ($NEs = -2,97$; $FDR-q < 0,001$). IRS2 foi o gene mais relevante para a sobrevivência celular em 12 das 20 linhagens celulares, enquanto IGF1R foi dependente para as células NB4 e SHI1. O tratamento com linsitinibe regulou positivamente 7 funções moleculares, enquanto o NT157 resultou na regulação positiva de 18 e na regulação negativa de 17 funções moleculares. Linsitinibe ativou mecanismos de regulação pós-transcricional (ligação de RNA log₂FDR: 27,4; $p = 1,15E-12$), enquanto o NT157 afetou dramaticamente a função mitocondrial (transporte transmembrana de prótons log₂FDR: 9,7; $p = 1,55E-12$). O linsitinibe levou à regulação positiva de 13 e à regulação negativa de 4 processos biológicos, enquanto o NT157 regulou positivamente 86 processos biológicos. Linsitinibe aumentou o metabolismo de RNA (processamento de RNA log₂FDR: 6,8; $p = 8,64E-7$) e reduziu o metabolismo de proteínas e macromoléculas (metabolismo de proteínas celulares log₂FDR: 6,8; $p = 3,86E-6$). O NT157 aumentou vários processos relacionados à fosforilação oxidativa (log₂FDR: 13,1; $p = 5,19E-8$). **Conclusões:** Os componentes de IGF1R-IRS1/2 foram enriquecidos com programas transcriptômicos relacionados à manutenção de CTH e CTL. IRS2 foi necessário para a viabilidade e crescimento de células de LMA. Os dados proteômicos lançam luz

sobre mecanismos novos e não explícitos relacionados aos inibidores IGF1R-IRS1/2, enquanto o linsitinibe modula processos moleculares relacionados à biologia de RNAs, o NT157 afeta profundamente a metabolismos energético celular.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.10.268>

267

LEUCEMIA AGUDA PROMIELOCÍTICA COM CARDIOTOXICIDADE AGUDA GRAVE POR ANTRACICLINA E QTc PROLONGADO EM USO DE TRIÓXIDO DE ARSÊNICO: RELATO DE CASO



M.R. Costa ^{a,b}, A.L.C. Rodrigues ^a, T.F.L. Fonseca ^a, I.G. Nobre ^a, R.E.O. Guimarães ^{a,b}, H.M. Oliveira ^a, I.O. Dias ^{a,b}, M.A. Carneiro ^{a,b}, F.S.D. Santos ^{a,b}, G.V.C. Freire ^a

^a Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte, MG, Brasil

^b Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais (FCM-MG), Belo Horizonte, MG, Brasil

Paciente masculino, 55 anos, hipertenso, apresentou astenia, sangramento gengival e petéquias, sem febre. Pancitopenia (hemoglobina 8,3/leucócitos global 1.080/neutrófilos 151/plaquetas 16.000). Mielograma: 48% de promielócitos atípicos e bastonetes de Auer. Imunofenotipagem: 51,2% de blastos mieloides. PML-RARa positivo, BCR-ABL e NPM1 negativos. Cariótipo: 46, XY, t (15;17)(24;q21)[12]/46,XY[8]. Diagnóstico de Leucemia Aguda Promielocítica. Indução com ácido transretinóico (ATRA) 45 mg/m²/dia por 30 dias e Idar-rubicina 12 mg/m² D2, D4, D6, D8. Profilaxia para síndrome do ATRA com prednisona 80 mg/dia. Avaliação cardiológica pré-tratamento: troponina I ultrassensível 3,6 ng/mL, NT-pro-BNP 366,6 ng/mL, fração de ejeção do VE (FEVE) 72%, strain longitudinal do VE (SLVE) - 21,6%. ECG mostrava ritmo sinusal, bloqueio completo de ramo direito, bloqueio da divisão anterossuperior esquerda, QRS alargado (130 ms) e intervalo QT corrigido (iQTc) normal (448 ms). No D15 da indução, paciente intercorreu com flutter atrial 2:1 (frequência ventricular 136 bpm), sendo realizada cardioversão elétrica com retorno ao ritmo sinusal; iniciada amiodarona 200 mg TID; realizado ecocardiograma (ECO) transesofágico na ocasião, com FEVE 60%, sem trombos ou novas alterações. No D17, apresentou taquidispnéia súbita, ortopnéia, esforço respiratório, escarro róseo, e crepitações pulmonares difusas. Novo ECO mostrou FEVE 26%, hipocinesia difusa grave e insuficiência mitral importante; NT-pro-BNP 9366 ng/mL; troponina 1802 ng/mL. Diagnóstico de insuficiência cardíaca aguda por cardiotoxicidade. Manejo inicial com VNI intermitente, dobutamina e diureticoterapia; iniciados posteriormente captopril, espironolactona e carvedilol. Evoluiu com melhora clínica, porém recorreu com flutter atrial, mantendo FC alta (130-140 bpm) em uso de amiodarona; anticoagulado com edoxabana. Mielograma pós indução com remissão medular completa. Proposto regime de consolidação com ATRA 50 mg VO BID (15 dias, 7 blocos) e trióxido de arsênico (ATO) 15 mg EV MID (5 dias por semana por 4 semanas, 4 blocos). Paciente mantendo iQTc alargado (495 ms); reduzida a dose de amiodarona e realizado monitoramento diário do iQTc e de íons durante o uso de ATO.

Após 3º bloco de ATRA, realizado estudo eletrofisiológico que confirmou flutter atrial, realizada ablação por radiofrequência com sucesso. Paciente tolerou bem restante do tratamento. Manteve remissão medular e ritmo sinusal. Apresentou melhora gradual da função cardíaca; ECO 3 meses após término da consolidação mostrando FEVE 70% e SLVE - 20,6%. **Discussão:** Cardiotoxicidade aguda secundária à antraciclina caracteriza-se habitualmente por arritmias supraventriculares (ASV) e disfunção ventricular sistólica. Este caso exemplifica a ocorrência de ASV e documenta a instalação hiperaguda de disfunção ventricular sistólica. 25 a 60% dos pacientes em uso de ATO apresentam iQTc > 500 ms, com incidência de torsades de pointes de 2,5%. Recomenda-se monitorar o iQTc e suspender outras drogas que prolongam o iQTc durante o uso de ATO. Flutter atrial com necessidade de amiodarona (que alarga o iQTc) para controle de FC complicou o manejo deste paciente. O cuidado interdisciplinar (hematológico e cardiológico) foi essencial para a conclusão do tratamento oncológico em vigência de cardiotoxicidade grave.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.10.269>

268

LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA PH+ EM ADULTO: RELATO DE CASO



P.L. Filgueiras, G.C.O. Souza, A.H.A. Resende, L.S. Oliveira, P.C.C. Bariani, R.M.S. Soares, R.S. Melo, T.E. Gonçalves, J.P.L. Silva

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCFMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

Introdução: Linfoma/Leucemia Linfooblástica Aguda (LLA) pertence às neoplasias hematológicas de linhagem linfoide, amplamente dividida em células B, células T e NK. O sistema de classificação de World Health Organization (WHO) utiliza imunofenótipo e achados citogenéticos e moleculares para categorizar a LLA, uma vez que estes estão associados a distintos fenótipos, marcadores prognósticos e influência nas escolhas de tratamento. A translocação entre os loci 9q34 e 22q11.2 gera um gene de fusão BCR-ABL1, que resulta em uma proteína tirosina quinase constitucionalmente ativa. A recorrência deste rearranjo e a existência de tratamento alvo com inibidores tirosina quinase (TKI), fazem a LLA-B com t(9;22), BCR-ABL1 (LLA Ph+) uma subclasse de relevância clínica e terapêutica. **Caso clínico:** J.C.Z.G., 42 anos, feminino, admitida em maio de 2020 por sangramentos muco-cutâneos e astenia de início agudo. À triagem inicial, apresentava anemia normocrômica e normocítica e placentopenia. Hematoscopia de sangue periférico revelou presença de 52% de blastos. Mielograma evidenciou 70% de blastos de tamanho pequeno a intermediário, com alta relação núcleo-citoplasmática, citoplasma basofílico e agranular, núcleo de cromatina intermediária com 1 a 2 nucléolos; as demais séries hematopoieticas estavam reduzidas e a coloração para mieloperoxidase, negativa. Imunofenotipagem mostrou marcadores compatíveis com LLA do tipo comum: CD45+ (DIM), CD34+, CD117-, CD19+, CD20+, cCD79A+, CD10+, CD66+, CD38-, CD58+, CD13+, CD33-, KAPPA-, LAMBDA-, cTdT+, CD22+,