

^b Center for Cell-based Therapy, Fundação Hemocentro de Ribeirão Preto (FUNDHERP), Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, Brazil

Background: Adult patients afflicted with Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) still represent a subset of poor prognosis, with a 5-year overall survival of around 46%. The development of new therapeutic approaches is of utmost importance to the oncologic routine and the search for targeted therapies is ever growing in the translational field. **Objective:** In this study, we aim to investigate an agonistic effect of poly-ADP-ribose polymerase 1 (PARP1) in inducing parthanatos, a PARP1-dependent and programmed mode of cell death, in leukemic cell lines overexpressing PARP1, through inhibition of its antagonist, poly-ADP-ribose glycohydrolase (PARG). **Methods and materials:** We screened 6 cell lines for their PARP1 mRNA expression through qPCR. Inhibition of their metabolic activity was screened through Alamar Blue assay (Invitrogen™) after treatment with either a PARG inhibitor, JA2131, a PARP inhibitor, AZD2461, or a cytotoxic control in Doxorubicin. An IC₅₀ that considered only cell death was assayed through treatment in serial dilutions followed by DAPI solution staining and analysis in flow cytometry. The profile of early death was determined by co-staining of treated cells with CellEvent™ Caspase-3/7 Green Reagent (Invitrogen™), APC Annexin V (BD Pharmingen™) and DAPI Solution. **Results and discussion:** Of the initially screened cell lines, only B-ALL models significantly overexpressed PARP1 when compared to PBMC of healthy donors. Also, while all models responded to Doxorubicin treatment, only B-ALL models had measurable metabolic inhibition when incubated with PARGi and PARPi treatment. Cell death measured by DAPI has only been conducted in one cell line as of this moment, SUP-B15, a B-ALL model. While PARPi and Doxorubicin had IC₅₀ values similar to those observed in metabolic inhibition by Alamar Blue, PARGi only induced cell death in treatment values approximately 3-fold higher than the necessary for metabolic inhibition. Nevertheless, cell death induced by the treatments demonstrate different early death profiles, with PARGi treatment not inducing any effector caspase activity previously to cell death, a hallmark of parthanatos, while PARPi and Doxorubicin had clear increase in caspase activity and annexin-V staining in early apoptotic cells. **Conclusion:** Targeted therapeutics with PARG or PARP inhibitors may be a feasible option for B-ALL treatment, with different modes of cell death induction. However, further analysis needs to be conducted in order to better characterize treatment-induced phenotypes and their cytotoxicity over non-neoplastic cells.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.591>

TRATAMENTO DE LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA EM PACIENTE DIALÍTICO: RELATO DE CASO

BB Cal, BB Arnold, ME Pelicer, RO Coelho,
BC Sacchi, LLASM Correia, L Niero-Melo,
IA Campinas, RD Gaiolla, LO Cantadori

Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Botucatu, SP, Brasil

Introdução: O advento do ácido *all-trans* -retinoico (ATRA), indutor da diferenciação terminal das células leucêmicas e de sua apoptose, permitiu mudar o desfecho da Leucemia Promielocítica Aguda (LPA). Apesar de protocolos bem estabelecidos na literatura, no contexto da Doença Renal Crônica (DRC) ainda não há uma padronização. Buscamos relatar experiência terapêutica com paciente em hemodiálise e LPA no Sistema Único de Saúde (SUS). **Relato:** Homem, 41 anos, com DRC Estágio V de etiologia indeterminada, em hemodiálise desde 2016, Doença Arterial Coronariana e tratamento prévio de Paracoccidiodomicose, em uso de Sulfametoxazol + Trimetoprim profilático desde 2022. Após investigação de síndrome consumptiva e pancitopenia, é diagnosticado com LPA de baixo risco (PML-RARA detectado por RT-PCR). Iniciado ATRA 45 mg/m²/dia e indução de remissão associada à quimioterapia, conforme protocolo PETHEMA, com redução de 50% da dose de Daunorrubicina (36 mg/m² em D2 – D4 – D6 – D8), realizada após as sessões de hemodiálise. Seguiu para consolidação, sem intercorrências: 1º ciclo com Daunorrubicina 12,5 mg/m² D1-D4 (redução em 50% da dose); 2º ciclo com Mitoxantrona 10 mg/m² D1-D3, sem necessidade de correção da dose; 3º ciclo com Daunorrubicina 30 mg/m² D1. Durante essa fase apresentou atrasos entre os ciclos por neutropenia, sem complicações. Na manutenção, optada pela suspensão do Metotrexato, visto excreção renal da droga; realizado 6-Mercaptopurina a cada 48 horas e preservada dose do ATRA. Paciente atualmente em 3º ciclo da manutenção, sem toxicidades pelo tratamento, sem repercussões hematimétricas e em ótimo estado clínico, seguindo em hemodiálise crônica. Não houve recaída da Paracoccidiodomicose, sendo mantida a dose habitual da profilaxia. Reavaliações com PML-RARA indetectável no início da consolidação e da manutenção. **Discussão e conclusão:** Estima-se 3 a 6 milhões de brasileiros com DRC e mais de 100 mil em terapia dialítica, valores em contínua ascensão. A abordagem quimioterápica em pacientes dialíticos pode ser um desafio. Conforme relatado, foi necessária adaptação com redução de doses e omissão do Metotrexato (MTX), seguindo recomendações de bula, até o momento sem prejuízo ao paciente ou para o controle da doença. Estudos mostram que mesmo doses baixas de MTX em doentes renais crônicos podem levar a intoxicações graves, incluindo óbito, tornando arriscada a sua administração. O uso de ATRA na dose habitual se mostrou seguro, indo ao encontro da literatura. Além disso, demonstrou-se que os níveis séricos da droga não são afetados pelas sessões de diálise. Pela boa resposta com a combinação de ATRA + Trióxido de Arsênio (ATO), vale ressaltar que, quando disponível, mostrou-se seguro o seu uso na DRC. Apesar de poucos os estudos até o momento, modificações cuidadosas no tratamento padrão para LPA podem sustentar os mesmos índices de remissão em dialíticos observados na população geral, poupando-se toxicidades adicionais.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.592>