

questões como: se algum fator contribuiu para a diferença no padrão de crescimento entre C91 e C92, e se esse aumento resulta de uma melhoria no diagnóstico e conscientização da população ou de um aumento no número de pessoas atingidas pela doença. É notório que o sexo mais antigindo pelas leucemias é o masculino e a faixa etária é de 0-19 anos, esse dado segue em concordância com o padrão global da doença. Da mesma forma que a prevalência da C91 na faixa etária de 0-19, que representa mais de 70% dos casos, é esperada, por ser conhecida como a leucemia da infância. Enquanto, a C92 mostrou prevalência na população entre 40-59, sendo mais comum na população adulta. **Conclusão:** Em suma, os dados sugerem uma tendência crescente no número de casos de leucemia na região Norte do Brasil, especialmente para a leucemia linfóide. Sendo que esses casos são, majoritariamente, do sexo masculino e em pessoas menores de 20 anos, e entre 40-59 anos para leucemia mieloide. Esse estudo, somado à ausência de informações detalhadas sobre subtipos, demonstra a necessidade de mais pesquisas para identificação de fatores que esclareçam o comportamento observado na região e para guiar mais estratégias de conscientização sobre a leucemia.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.596>

O SILENCIAMENTO DA PROTEÍNA RHO GTPASE RHOA INDUZ MUDANÇAS NA EXPRESSÃO DE REGULADORES DO CICLO CELULAR E APOPTOSE EM LINHAGEM CELULAR DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA.

CS Souza^a, SSC Sampaio^a, MCC Ramalho^a, GRS Mendonça^a, ASS Duarte^b, STO Saad^b, CRR Rocha^a, M Lazarini^a

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

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

Introdução e objetivos: RHOA e RHOC são proteínas homólogas pertencentes à subfamília RHO das GTPases, desempenhando papéis centrais em processos celulares regulados pela proteína supressora tumoral p53, como ciclo celular e apoptose. RHOA e RHOC são conhecidas pela sua participação no desenvolvimento e progressão de tumores, porém as suas atuações na Leucemia Mieloide Aguda (LMA) ainda são pouco compreendidas. Neste estudo, investigamos como o silenciamento de RHOA ou RHOC afeta a expressão de proteínas reguladoras do ciclo celular e apoptose em uma linhagem celular de LMA com TP53 selvagem (OCI-AML3). **Materiais e métodos:** Células OCI-AML3 foram transduzidas com partículas lentivirais contendo shRNA específico para silenciamento de RHOA (shRHOA) ou RHOC (shRHOC). A eficiência do silenciamento foi confirmada por meio de western blot e RT-PCR. A expressão de proteínas de ciclo celular (p21 e ciclina E) e apoptose (BAX, BCL2, PUMA e caspase 3) foi avaliada por western blot. A densitometria das bandas foi determinada usando o software ImageJ a partir de 3 experimentos independentes. **Resultados:** As células OCI-AML3 shRHOA

apresentaram um aumento robusto na expressão de p21 (7,5X comparadas com shCTRL). Não foram observadas alterações na expressão de p21 nas OCI-AML3 shRHOC. A expressão de ciclina E mostrou diferença entre as células shRHOA, bem como para shRHOC, quando comparadas com a controle, apresentando variações (diminuição ou aumento) de acordo com o período de análise. Entre as proteínas apoptóticas analisadas, houve maior aumento de PUMA nas células shRHOA do que em shRHOC em comparação com as shCTRL (2,4X em shRHOA e 2X em shRHOC). Não observamos alterações na expressão de caspases 3 total e clivada, BAX e Bcl2 nas células shRHOA ou shRHOC. **Discussão:** Os resultados do nosso estudo sugerem que a proteína RHOA participa da regulação do ciclo celular e sinalização de apoptose de células mielóides. A superexpressão de p21 em células silenciadas para RHOA indica uma parada no ciclo celular na fase G1/S. A variação na expressão de ciclina E de acordo com o tempo de coleta das células pode estar relacionada à curva de crescimento da linhagem celular. Apesar do aumento na expressão de PUMA, as caspases 3 total e clivada não foram alteradas nas células shRHOA, indicando que o processo apoptótico não se completa mediante silenciamento de RHOA. O silenciamento de RHOC foi menos impactante na expressão das proteínas estudadas, interferindo somente na expressão de ciclina E e PUMA, nas quais as células shRHOC demonstraram a mesma influência das shRHOA, porém em menor intensidade. **Conclusões:** RHOA e RHOC, apesar de altamente homólogas, desempenham papéis distintos na regulação do ciclo celular e apoptose em linhagem celular de LMA com TP53 selvagem. O silenciamento de RHOA mostrou-se mais impactante nos processos celulares estudados.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.597>

GENETIC POLYMORPHISMS RELATED TO PEG-ASPARAGINASE HYPERSENSITIVITY IN THE BRAZILIAN PEDIATRIC POPULATION

DK Cecconello^a, KAS Silva^a, ECM Senna^b, MM Lins^c, IMQS Magalhães^d, AVL Sousa^e, C Rechenmacher^f, LE Daudt^a, MB Michalowski^f

^a Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brazil

^b Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, Brazil

^c Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP), Recife, Brazil

^d Hospital da Criança de Brasília José Alencar (HCB), Brasília, Brazil

^e Grupo de Apoio ao Adolescente e a Criança com Câncer (GRAACC), São Paulo, Brazil

^f Laboratório de Pediatria Translacional, Centro de Pesquisa Experimental, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, Brazil

Introduction/Objective: PEG-Asparaginase (PEG-ASNase) is critical in treating pediatric acute lymphoblastic leukemia (ALL). However, hypersensitivity reactions and inactivations associated with ASNase are major patient challenges. The

detection of single nucleotide polymorphisms (SNPs), which recognize, in advance, patients who will develop hypersensitivity to ASNaase, would help to optimize treatment. To describe pharmacogenetic variations influencing hypersensitivity to PEG-ASNaase and their correlation with our patient population. **Material and methods:** We conducted a prospective multicenter study involving ALL patients under 18 years old receiving PEG-ASNaase. Genotyping was carried out for 6 SNPs, which are more frequently related to hypersensitivity in other populations, including GRIA1 rs4958351, NFACT2 rs6021191, MYBBP1A rs3809849, CNOT3 rs73062673, GR1A1 rs6890057 and HLA-DQB1 rs1694129. The tests were performed using custom TaqMan® SNP genotyping assays. **Results:** A total of 305 patients were included, with 10.8% experiencing clinical allergic reactions and (14.1%) patients with inactivation (ASNaase activity < 0.1 IU/mL). Genotypic distribution and Hardy-Weinberg equilibrium (HWE) for studied SNPs were as follows: GRIA1 rs4958351 (GG 59.1%, GA 32.6%, AA 8.3%, HWE = 0.06); NFACT2 rs6021191 (AA 89.8%, AT 9.8%, TT 4%, HWE = 0.74); MYBBP1A rs3809849 (GG 60.7%, GC 35.3%, CC 4%, HWE = 0.55); CNOT3 rs73062673 (TT 69.8%, TC 26.4%, CC 3.7%, HWE = 0.34); GR1A1 rs6890057 (CC 70.6%, CT 25.5%, TT 3.9%, HWE = 0.22); HLA-DQB1 rs1694129 (GG 83%, GT 16.5%, TT 4%, HWE = 0.55). No correlation was found between clinical allergic reactions and inactivation with SNPs ($p > 0.01$). **Discussion:** Our analysis characterized the pharmacogenetic polymorphisms in our population, reflecting diversity similar to the general population. Despite the lack of correlation between the studied SNPs and allergic reactions observed in our sample, we encourage further exploration to identify additional SNPs associated with hypersensitivity. **Conclusion:** These findings lay the groundwork for future research to uncover new genetic predictors of hypersensitivity, which could contribute to the development of personalized treatment approaches and the prevention of allergic reactions.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.598>

CLINICAL AND MOLECULAR IMPACT OF RS3824662 POLYMORPHISM IN GATA3 IN THE DEVELOPMENT OF ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA IN ADOLESCENTS AND YOUNG ADULTS

RLD Santos, TFD Amaral, MDV Lucas,
CB Blunck, BA Lopes, M Emerenciano,
TC Barbosa

Laboratório de Genética das Leucemias Agudas
(GenLab), Coordenação de Pesquisa e Inovação,
Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro,
Brazil

Introduction and objectives: The rs3824662 polymorphism in GATA3 is a risk variant for the development of B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (B-ALL), particularly BCR::ABL1-like ALL, a subtype of B-ALL defined by a gene expression profile similar to the observed in BCR::ABL1 positive patients. The predominance of high-risk alterations jointly with the absence of specific treatment protocols for adolescents and

young adults (AYA) has negatively impacted the prognosis of this age subgroup. Besides that, studies evaluating the GATA3 SNP in AYA are rarely observed. Given this scenario, this study aims to evaluate the clinical and molecular impact of the SNP rs3824662 on the development of B-ALL in AYA. **Material and methods:** 76 samples from AYA patients (15 to 39 years old) diagnosed with B-ALL according to the World Health Organization criteria were included between 2018 and 2023. This project was approved by the INCA Research Ethics Committee (#87793418.0.0000.5274). The samples were obtained from different cancer treatment centers in Brazil. DNA was extracted using the DNA MiniBlood kit (Qiagen) following the standard protocol. The rs3824662 polymorphism was identified using the TaqMan allelic discrimination assay (C_27522049_10, Life Technologies). The observed genotypes were validated by direct sequencing using the ABI 3500 Genetic Analyzer (Life Technologies). The BCR::ABL1-like subtype was characterized by the presence of rearrangements in PDGFRB, CRLF2, JAK2, ABL1, ABL2, IGH, and/or CSF1R evaluated by FISH. GATA3 SNP was correlated with previously characterized clinical and molecular variables, including primary alterations detected by qPCR and additional alterations identified by the SALSA MLPA P335-C1 kit (MRC Holland). **Results:** We successfully analyzed 76 patients, displaying a median age of 19.5 years-old and the majority had a low white blood cell (WBC) count (77.0%). Regarding molecular subgroups, most of the patients did not present recurrent alterations and were characterized as B-other (35.9%). Heterozygote and mutant genotypes of rs3824662 SNP were observed in 39.7% and 8.2% of patients, respectively. The mutant allele A rarely occurred in concomitance with BCR::ABL1 or TCF3::PBX1, and was particularly overrepresented in B-other patients and BCR::ABL1-like subtypes ($P < 0.05$). Additionally, it was more common in patients with low WBC count (86.1%). Curiously, patients with the mutant genotype had a very low frequency of deletions in IKZF1, EBF1, JAK2, CDKN2A/B, PAX5, ETV6, BTG1, RB1, and deletions in the PAR1 region were not observed ($P < 0.05$). **Discussion and conclusion:** Our findings are consistent with previous studies in AYA B-ALL, corroborating that rs3824662 SNP is a significant factor for the development of BCR::ABL1-like B-ALL. Furthermore, there is an underrepresentation of this SNP in concomitance with deletions in genes involved in differentiation, proliferation, and cell cycle that are frequently affected in B-ALL. These findings suggest that this SNP can directly impact the development and progression of leukemogenesis, and could be incorporated in the diagnostic routine of B-ALL patients. **Support:** FAPERJ, CNPq, Ministério da Saúde, Swiss Bridge Foundation.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.599>

ANÁLISE DO PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO DOS PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE DOENÇAS ONCO-HEMATOLÓGICAS, ATENDIDOS EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA DE UM MUNICÍPIO DO SUL DE MINAS GERAIS.

MEML Ramos^a, CEE Velano^b, LB Vieira^c,
LS Nogueira^d, R Tognon-Ribeiro^d