

uma diferença estatisticamente significativa entre Ásia e América do Norte. Por fim, hiperdiploidia e hipodiploidia tiveram suas maiores frequências na América do Norte e Eurásia, respectivamente.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.650>

INVESTIGATION OF THE IMPACT OF THE R248Q MUTATION IN THE TP53 GENE ON THE INTERACTION OF THE P53 PROTEIN WITH THE DRUG APR-246 IN ACUTE MYELOID LEUKEMIA

LMF Bertoline ^a, KC Lima ^{a,b}, JA Machado-Neto ^a

^a Department of Pharmacology, Institute of Biomedical Sciences, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, Brazil

^b Department of Internal Medicine, Hematology Division, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, Brazil

Objectives: The TP53 gene encodes the tumor suppressor protein p53, which is crucial in cancer biology. Mutations in TP53 occur in 10 to 20% of AML cases and are associated with an unfavorable prognosis and high refractoriness to chemotherapy. The compound APR-246, which reactivates the mutated form of p53, shows potential in restoring its tumor-suppressive functions. However, different mutations in the TP53 gene can influence the response to treatment, highlighting the need for specific studies. This work aims to investigate the impact of TP53 mutations in AML patients, including clinical-laboratory characteristics, therapeutic response, and clinical outcome, as well as analyze changes in protein structure and interaction with APR-246 modulated by the mutation. **Materials and methods:** Initially, two cohorts were evaluated for mutations associated with the AML phenotype: the first cohort from the Beat AML study (942 samples from 805 AML patients; only samples collected at diagnosis will be included; Nature 562:526–531, 2018 and Cancer Cell 40:850–864, 2022). The second cohort comes from The Cancer Genome Atlas (TCGA) consortium (200 samples from 200 AML patients at diagnosis; N Engl J Med 368:2059–2074, 2013). We are analyzing the mutations identified in the 64 samples with TP53 gene alterations. **Results:** In total, we identified 59 distinct mutations, including: 35 missense, 10 frameshift, 6 stop codon, and 8 splice. Among these mutations, R248Q stands out as it was identified in six samples, being the most frequent missense mutation in our cohort. **Discussion:** This mutation is considered a hotspot and is functionally classified as dominant negative; according to predictors, it is classified as pathogenic and probably damaging. Although a structural damage predictor does not indicate that the mutation leads to structural alteration, the literature suggests that this alteration leads to conformational modifications of the protein that impair its functionality. **Conclusion:** Therefore, understanding this mutation and its relevance not only in the specific phenotype but also in other neoplasms is important for evaluating how the protein containing this mutation interacts with the drug APR-246. For this, both *in silico* and *in vitro* experiments will be conducted. In the *in vitro* field, we will assess

the effects of APR-246 on specific TP53 mutations regarding proliferation, apoptosis, autophagy, and cell cycle progression in the presence of clinically used chemotherapeutic agents in AML experimental models. In the *in silico* realm, molecular docking assays followed by molecular dynamics simulations are underway. Both experiments will help understand the effect of the mutation on the interaction with the compound as well as the effect of the mutation on the dynamic system. It is expected that, due to the compound's mechanism of action, it will prevent conformational changes to avoid the detrimental phenotype.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.651>

AVALIAÇÃO PROGNÓSTICA DE HIPODIPLOIDIA E HIPERDIPLOIDIA EM LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DE CÉLULAS B PEDIÁTRICA: REVISÃO DE LITERATURA

EJC Botelho ^a, ATM Tavares ^b, KVM Queiroz ^c, DS Duarte ^b, LB Rotella ^d, MB Oliveira ^b, MS Aquino ^d, BCM Khayat ^a, AS Khayat ^a

^a Universidade Federal do Pará (UFPA), Belém, PA, Brasil

^b Programa de Pós-graduação em Genética e Biologia Molecular (PPGBM), Universidade Federal do Pará (UFPA), Belém, PA, Brasil

^c Universidade da Amazônia (UNAMA), Ananindeua, PA, Brasil

^d Programa de Pós-graduação em Oncologia e Ciências Médicas (PPGOCM), Universidade Federal do Pará (UFPA), Belém, PA, Brasil

Objetivo: O objetivo da revisão é sintetizar a literatura existente sobre a avaliação prognóstica de hipodiploidia e hiperdiploidia na Leucemia Linfoblástica de células B (LLA-B) pediátrica. **Metodologia:** A construção da pesquisa se deu pela busca de artigos publicados nos bancos de dados JANE, Scielo, BVS e PubMed. A coleta foi norteadada pela busca combinada nos idiomas português e inglês dos seguintes termos de busca: Cruzamento (CR): CR1: Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA); Hipodiplóide; Hiperdiplóide. CR2: Prognóstico; alterações cromossômicas. CR3: Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL); Hypodiploid; Hyperdiploid. CR4: Prognosis; Chromosomal changes. **Resultado:** Foram identificados 268 artigos. Destes, foram excluídos os artigos duplicados, estudos com apenas adultos, revisões e artigos fora do escopo, identificados através da leitura dos títulos e resumos. Após aplicados os critérios, 196 estudos foram descartados, 6 artigos foram selecionados e considerados para o desenvolvimento da discussão. Os artigos incluídos nesta revisão foram publicados no período de 2014 a 2024. **Discussão:** O estudo de Kerketta et al. (2017) sobre LLA-B revelou que 54% dos pacientes estudados apresentavam anormalidades citogenéticas, sendo a hiperdiploidia a mais comum. Isso corrobora com a pesquisa de Paulsson (2015), a qual aponta tal anormalidade citogenética como a mais frequente na LLA-B, ocorrendo de 25% a 30% dos casos. Essa condição envolve a presença de 51 a 67

cromossomos, com mais de 70% dos casos afetando especificamente os cromossomos X, 4, 6, 10, 14, 17, 18 e 21. A análise por matriz de 11 casos hipodiploides feita por Safavi et al. (2015), revelou a perda completa de heterozigosidade (LOH) em vários cromossomos, indicando duplicação de clones hipodiploides mascarados. Por outro lado, Shetty et al. (2020) conduziram um estudo com 11 pacientes com LLA-B hipodiploide. Nove desses pacientes eram mosaicos, com cinco casos quase haploides e três casos hipodiploides baixos. A análise por citometria de fluxo (CF) identificou endoreduplicação (ED) em 57%, e mutações missense em TP53 e JAK3. No estudo de Carroll et al. (2019), de 7.013 pacientes com LLA-B, 121 (1,72%) foram classificados como hipodiploides com ≤ 43 cromossomos. A maioria das anormalidades cromossômicas era numérica, envolvendo perda de cromossomos inteiros. Ao avaliar 20 casos de LLA-B com ED usando métodos de CF e citogenética, Chaturvedi et al. (2022) revelaram dois picos distintos de ploidia: um pico de hipodiploidia com mediana de índice de DNA (DI) de 0,82; e outro de hiperdiploidia (mediana DI = 1,53). **Conclusão:** A hiperdiploidia é uma anomalia citogenética frequente na LLA-B e está associada a um aumento da expressão gênica. Em comparação, a hipodiploidia é menos comum, mas está ligada a um pior prognóstico e associa-se a mutações gênicas críticas. Ambas as alterações apresentam desafios únicos e complexidades que requerem mais investigações para melhor compreensão de seus papéis. Sendo assim, o uso de técnicas como a citogenética e a CF permitem identificar variações cromossômicas envolvidas na fisiopatologia da LLA-B.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.652>

NEOPLASIA DE CÉLULAS DENDRÍTICAS PLASMOCITOIDES BLÁSTICAS COM APRESENTAÇÃO LEUCÊMICA: UM RELATO DE CASO

ACK Torrani, DH Catelli, FM Carlotto, JB Gazabon, MPMS Klauberg, RH Sassi, NH Dias, PA Guazzelli, MPB Malcon, AA Paz

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

Introdução: A neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blásticas (NCDPB) é um subtipo raro de malignidade de células dendríticas, correspondendo a cerca de 0,44% de todas as neoplasias hematológicas. Geralmente apresenta-se com um comportamento agressivo com rápida disseminação sistêmica, sendo a apresentação leucêmica rara. **Objetivo:** Descrever um caso de paciente com diagnóstico de NCDPB com apresentação leucêmica, com curso indolente prévio. **Relato de caso:** Paciente do sexo masculino, 24 anos, pardo, sem comorbidades prévias, foi admitido no Hospital de Clínicas de Porto Alegre em fevereiro de 2024 apresentando múltiplas máculas e placas mucocutâneas violáceas, e nódulo violáceo em membro superior direito medindo $6,9 \times 5,6 \times 1,8$ cm com evolução desde 2021, e com relato de perda ponderal de 10 kg e febre vespertina iniciadas em dezembro de 2023. No exame físico, apresentava

linfonodomegalias generalizadas e hepatoesplenomegalia. Os exames da admissão demonstraram anemia (Hb 10,40 g/dL), leucocitose $22.790/\text{mm}^3$ com presença de 56% de blastos, e plaquetopenia ($18.000/\text{mm}^3$), sorologias para hepatites B e C, sífilis e HIV negativas. Foi avaliado com tomografias que confirmaram os achados do exame clínico, sem evidência de acometimento do sistema nervoso central. Paciente submetido a avaliação medular, com aspirado de medula óssea apresentando medula hiper celular com 92% de blastos, que na imunofenotipagem apresentou uma população positiva para cTCL1 forte, CD123 forte, CD56 forte, HLA-DR forte, CD117 fraco, nTdT fraco, CD36, CD38, CD4 e CD45 forte, compatível com neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blásticas. e com cariótipo complexo. Iniciado protocolo HyperCVAD com plano de consolidação com transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) alogênico em primeira remissão. No momento, o paciente apresenta medula em remissão, com resolução completa das lesões mucocutâneas, e segue realizando o protocolo quimioterápico enquanto aguarda busca por doador não-aparentado compatível. **Discussão:** A neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blásticas é uma neoplasia hematológica rara, e de comportamento agressivo. A forma leucêmica representa menos de 1% dos casos de leucemia aguda, e cerca de 0,7% dos casos de linfomas cutâneos. Possui predominância no sexo masculino (3:1), sendo descrito em todas as faixas etárias. A apresentação clínica é variada, podendo apresentar um curso clínico indolente, seguido de rápida disseminação sistêmica, como pode ser observado no caso relatado. A característica imunofenotípica é a presença de CD123, além de outros marcadores como o TCF4, TCL1, CD303 e CD304, além do CD4 e/ou CD56. O cariótipo, assim como no nosso caso, é complexo em até 75% dos casos. Devido a ontogenia das células dendríticas plasmocitoides, ainda não existe um consenso da melhor terapia de indução, porém protocolos baseados no tratamento de leucemia linfoblástica aguda tem apresentado melhores resultados. O tagraxofusp, um anticorpo anti-CD123, é uma opção com altas taxas de resposta, porém ainda não está aprovado no Brasil. O transplante de células-tronco hematopoiéticas alogênico como consolidação ainda continua sendo a melhor opção terapêutica, proporcionando redução da taxa de recaída e maior sobrevida global.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.653>

LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA COM ACOMETIMENTO DE SISTEMA NERVOSO CENTRAL: UM ESTUDO DE CASO

PA Lopes^a, CCB Silva^a, TR Souto^a, GO Borges^a, PVP Santos^a, HVA Cárdenas^a, SMCBP Jesus^b, VAL Vilela^b

^a Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF, Brasil

^b Hospital Sírio-Libanês de Brasília (HSL Brasília), Brasília, DF, Brasil

Introdução: A Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) é a neoplasia hematológica mais comum na infância e adolescência, representando cerca de 25% dos casos dessa faixa etária.