

published to date. The aim of this study was to deep-phenotype lymphocytes, monocytes, natural killer (NK) and dendritic cells (DCs), and to measure serum cytokines, chemokines and growth factors from patients harboring telomere-related pathogenic variants and exhibiting clinical features of TBDs. 20 patients and 10 healthy individuals were recruited, and mass cytometry (CyTOF) analysis of peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) was employed. A total of 32 serum cytokines, chemokines and growth factors were simultaneously measured by Luminex™. CyTOF showed that TBD patients had lower frequency of CD4⁺ lymphocytes compared to controls ($33 \pm 14\%$ vs. $47 \pm 16\%$; $p=0.031$), whereas the opposite was observed for CD8⁺ cells ($54 \pm 14\%$ vs. $41 \pm 11\%$ in controls, $p=0.034$). Accordingly, CD4/CD8 ratio was lower in patients (0.73 ± 0.56 vs. 1.3 ± 0.69 in controls, $p=0.050$). B cells count was also decreased ($4.8 \times 10^4 \pm 5.0 \times 10^4 / 10^6$ cells vs. $9.0 \times 10^4 \pm 3.4 \times 10^4 / 10^6$ cells in controls; $p=0.0047$). Recent thymic emigrants (CD3⁺CD31⁺CD45RA⁺) and absolute counts of naïve CD4⁺, CD8⁺ and B cells were reduced ($p < 0.01$), reflecting the thymic involution and marrow insufficiency normally seen in telomeropathies. Activated effector memory and TEMRA CD4⁺ cells expressing exhaustion markers (C-D4⁺CD45RA⁺/CCR7⁻CD38⁺HLADR⁺Ki67⁺PD-1⁺TIGIT^{low}) and proliferating switched memory B cells (CD3⁻CD19⁺IgD⁻CD27⁺Ki67⁺) were higher ($p=0.046$ and $p=0.041$, respectively) suggesting the occurrence of an inflammatory milieu, supported by the prevalence of CD14⁺CD16⁺CXCR3⁺CCR4⁺ monocytes ($2.6 \pm 1.8\%$ vs. $0.81 \pm 0.28\%$ in controls; $p=0.0042$). Regarding T helper cells, T_H1, T_H17 and T_H17.1 were decreased in patients ($p < 0.05$), whereas the T_H2/T_H1 ratio was two times higher (1.6 ± 0.83 vs. 0.82 ± 0.39 in controls; $p=0.013$). Plasmacytoid DCs (CD3⁻CD141⁺CD123⁺CD1c⁻), known inducers of T helper differentiation, were reduced in patients (0.97 ± 0.55 vs. $2.0 \pm 1.0\%$ in controls; $p=0.014$). An effector double negative T cell population (CD3⁺CD4⁻CD8⁻Vd2⁻CD45RA⁺CCR7⁻Tbet⁺Granzyme B⁺) was significantly increased ($6.1 \pm 6.0\%$ vs. $1.3 \pm 1.1\%$ in controls; $p=0.00017$). Circulating mucosal-associated invariant T (MAIT) cells (CD3⁺CD161^{high}V7.2⁺) were markedly reduced ($0.14 \pm 0.18\%$ vs. $2.8 \pm 3.0\%$ in controls; $p < 0.0001$) and, finally, a subset of immature NK cells (CD3⁻CD19⁻CD56^{bright}CD16⁻CD27⁺) were more frequent in patients as compared to controls ($p=0.026$). In addition, patients with TBD also display dysregulated cytokine levels. Telomere length positively correlated with angiopoietin-1, IL-1 superfamily, IL-3, IL-4, IL-7, IL-23, IL-27, M-CSF, MCP-1, MIP-3a and PDGF-BB, indicating that the shortest the telomere, the lowest the levels of these analytes. Taken together, our data show that TBDs feature a distinct immunophenotype, manifested through the depletion of CD4⁺ T and B cells, skewing of helper T cells, accumulation of activated subpopulations expressing inflammatory markers and a dramatic decrease of circulating MAIT cells. Serum cytokines levels are also disrupted, potentially due to the cellular immunity being disturbed.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.102>

POLIMORFISMOS GENÉTICOS E NÍVEIS DE FERRITINA EM PACIENTES COM ANEMIA FALCIFORME EM USO DE DEFERASIROX

ACV Almeida^a, C Dinardo^b, MC Ozahata^a, B Custer^c, EC Sabino^a, S Kelly^c

^a Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

^b Fundação Pró-Sangue Hemocentro de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

^c Vitalant Research Institute, San Francisco, United States

A anemia falciforme é um desafio de saúde pública devido à sua crescente prevalência. As transfusões de sangue são utilizadas para tratar a anemia e vasculopatia decorrentes dessa doença. As transfusões reduzem o risco de acidente vascular cerebral e melhoram a função dos órgãos. Um desafio das transfusões é a sobrecarga de ferro, que está associada a morbidade. Esses pacientes exibem particularidades no metabolismo e distribuição de ferro, e indicadores como a ferritina sérica e o ferro não ligado à transferrina estão relacionados ao número total de transfusões. A quelatação de ferro é essencial para os pacientes dependentes de transfusões, e a adequada remoção do ferro tem conexão com a melhoria da qualidade de vida e expectativa de vida. O Deferasirox é uma opção de quelante via oral a ser utilizado. A ferritina, uma proteína armazenadora de ferro, é um marcador relevante para a sobrecarga de ferro. Ao iniciar o tratamento com quelante, os níveis de ferritina são monitorados para avaliar a eficácia na redução de ferro. Os polimorfismos UGT1A1 rs887829 TT (homozigoto mutado) e CYP1A2 rs762551 CC (homozigoto referência) foram descritos na literatura como preditores de menores níveis de ferritina em pacientes com uso de deferassirox. Desse modo a compreensão da farmacogenômica do deferassirox permite a seleção de doses mais eficazes e com menos efeitos colaterais, com base nas variações genéticas individuais. A Base de Conhecimento de Farmacogenômica (PharmGKB) é uma fonte aberta de informações sobre o impacto das variantes genéticas na resposta aos medicamentos. **Objetivo:** Comparar a frequência de dois polimorfismos genéticos associados aos níveis de ferritina em pacientes com anemia falciforme em uso de Deferassirox entre a população do REDS-III e a população do TOPMED. Metodologia: cálculo da frequência alélica e genotípica com base no sequenciamento de genoma completo do projeto TOPMED, utilizando o teste qui-quadrado para verificar a significância das diferenças encontradas. **Resultados:** Na população falciforme, o polimorfismo UGT1A1 rs887829 ($n=2635$) apresentou frequência de homozigotos referência de 38,10% ($n=1004$), heterozigotos de 47,89% ($n=1262$) e homozigotos mutados de 14,00% ($n=369$). No TopMed ($n=132345$), a frequência foi de 42,09% ($n=55710$) para homozigotos referência, 44,69% ($n=59156$) para heterozigotos e 13,20% ($n=17479$) para homozigotos mutados. O valor do teste χ^2 é 16,93, e o valor de $p < 0.01$. Para o polimorfismo CYP1A2 rs762551, na população falciforme, a frequência de homozigotos referência foi de 13,16% ($n=347$), heterozigotos de 44,47% ($n=1172$) e

homozigotos mutados de 42,35% (n = 1116). No TopMed (n = 132345), a frequência foi de 10,89% (n = 14419) para homozigotos referência, 43,10% (n = 57051) para heterozigotos e 45,99% (n = 60875) para homozigotos mutados. O valor do teste χ^2 é 20,87, e o valor de $p < 0.01$. **Discussão:** O UGT1A1 rs887829, os homozigotos mutados (TT) tem maior prevalência na população falciforme (14,00%), em comparação com a do TopMed (13,20%). O CYP1A2 rs762551, os homozigotos referência (CC) foram mais comuns na população falciforme (13,16%), em comparação a do TopMed (10,89%). **Conclusão:** Esses resultados indicam que a presença da anemia falciforme pode estar associada a uma distribuição diferencial dos polimorfismos genéticos, o que pode ter impacto nos níveis de ferritina em pacientes que fazem uso de deferassirox.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.103>

AVALIAÇÃO DAS FALÊNCIAS MEDULARES CONGÊNITAS DE UM CENTRO DE REFERÊNCIA BRASILEIRO

WSV Júnior, SA Santana, LMB Batista, SEBJ Neves, NM Bernardes, SS Custodio, TV Lourenço, RG Silva, TG Teixeira, SSS Araujo

Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil

Introdução: As síndromes de falências medulares congênitas são menos frequentes do que as adquiridas. Em suas formas clássicas geralmente se manifestam na primeira infância com fenótipo clínico característico e história familiar pertinente. Entretanto, tais entidades podem apresentar espectro amplo e por vezes atípico de manifestações dificultando o reconhecimento precoce. Nos últimos anos os avanços nos métodos diagnósticos resultaram na identificação de etiologias anteriormente não reconhecidas. Nos serviços públicos brasileiros apesar dos testes genéticos não se mostrarem amplamente disponíveis aventar a hipótese de falências congênitas é essencial visto que o diagnóstico precoce implica em tratamento apropriado e antecipação das possíveis complicações. **Métodos:** Análise retrospectiva dos pacientes atendidos no Ambulatório de Falência Medular do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, no período de abril de 2022 a abril de 2023. Foram incluídos todos os pacientes com diagnóstico de falência medular congênita e idade superior a 18 anos. Os diagnósticos foram classificados: A) confirmado: pacientes com características hematológicas compatíveis e exames laboratoriais confirmatórios. B) provável: pacientes com características hematológicas compatíveis e alterações fenotípicas e/ou história familiar positiva. C) Possível: pacientes com apenas alterações hematológicas compatíveis. **Resultados e discussão:** Foram inicialmente analisados 78 pacientes portadores falência medular. Dezenove pacientes (24%) foram incluídos na análise pois possuíam diagnóstico de falência medular congênita. Os demais 59 pacientes (76%) se enquadravam no diagnóstico de aplasia de medula idiopática e foram excluídos. Dentre os 19 pacientes estudados 7 apresentavam

diagnóstico confirmado, 8 foram categorizados como diagnóstico provável e 4 pacientes foram classificados como diagnóstico possível. A idade média de diagnóstico das falências medulares congênitas foi de 15,7 anos. Dos pacientes analisados 63 % apresentavam alterações fenotípicas clássicas e 47 % possuíam história familiar de falência medular conhecida. Com relação a gravidade das citopenias apenas 1 paciente preenchia critérios para aplasia de medula grave. Foram registrados 2 casos de neoplasias secundárias, em um paciente portador de Anemia de Fanconi: carcinoma de células escamosas em vulva e carcinoma espinocelular de couro cabeludo. Dados da literatura sugerem que as falências medulares congênitas correspondam a cerca de 10% das falências medulares. A identificação adequada desse grupo de pacientes é fundamental para a condução. Tais indivíduos estão sob risco aumentado de desenvolvimento de neoplasias secundárias necessitando de ações especiais de rastreio e prevenção. Os pacientes com insuficiência medular constitucional são frequentemente encaminhados para transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH). A identificação de falência medular constitucional antes do TCTH é importante para permitir modificações no condicionamento, bem como a exclusão de doadores familiares portadores do mesmo defeito genético herdado. **Conclusão:** Distinguir falência medular adquirida de constitucional é desafiador em serviços públicos de países em desenvolvimento, mas importante, dadas as implicações clínicas. Embora heterogêneas na apresentação, síndromes específicas podem ser suspeitadas com base na história pessoal, familiar, nos achados físicos e múltiplos órgãos acometidos.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.104>

CLONAL SIGNATURES OF TELOMERE BIOLOGY DISORDERS AS SPECIFIC MARKERS FOR DISEASE DIAGNOSIS AND SURVEILLANCE

LFB Catto ^a, EM Groarke ^b, DV Clé ^a, BA Santana ^a, AP Azambuja ^{c,d}, MM Oliveira ^c, R Shalhoub ^e, C Bomfim ^{c,d}, NS Young ^b, F Gutierrez-Rodriguez ^b, R Calado ^a

^a Department of Medical Imaging, Hematology, and Oncology, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, Brazil

^b Hematology Branch, National Heart, Lung and Blood Institute, National Institutes of Health, Bethesda, United States

^c Bone Marrow Transplantation Unit, Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, Brazil

^d Hospital Pequeno Príncipe, Curitiba, Brazil

^e Office of Biostatistics Research, NHLBI, NIH, Bethesda, Maryland, United States

Introduction: In inherited marrow failure, clonal hematopoiesis (CH) are known to compensate for the intrinsic restricted cell fitness caused by a germline mutation (adaptive mechanisms) or associates with maladaptive mechanisms of clonal evolution, typically myelodysplastic syndromes or acute