

biomarkers in urine were measured using multiplex xMAP®-assays. **Results:** From 572 participants included in the cohort, a total of 414 participants (72.4%) provided two samples and were included in the longitudinal analysis. Mean age at baseline was 10.6 ± 4.6 years, and 220 (53.1%) were males. Three hundred-one (72.7%) participants were receiving intensification therapy (HU, chronic blood transfusion, or both). There was no association between intensification therapies and PA. The median follow-up was 2.2 (6m–6y) years, providing 1,055.6 patient-years. Out of 414 participants, 292 (70.5%) did not have albuminuria, 36 (8.7%) were progressors, 24 (5.8%) remitters, and 62 (15%) had PA. Sixteen (25.8%) of participants with PA developed an abnormal ACR prior to 10-years of age. An ACR measurement ≥ 100 mg/g at the baseline was associated with 69-times (95% CI 25.1–190.6; $p < 0.001$) higher odds of presenting PA. In multivariate analysis, besides an ACR measurement ≥ 100 mg/g at the baseline, PA was associated with high levels of indirect bilirubin (HR = 1.3, 95% CI 1.1–1.5; $p = 0.014$) and Tissue Inhibitor of Metalloproteinase 1 (TIMP-1) (HR = 1.006, 95% CI 1.002–1.009; $p = 0.001$). **Discussion:** This study provides important clinical and pathophysiological findings associated with PA in SCA. First, our data reinforce the need to screen for ACR prior to 10-years of age; despite the current clinical guidelines suggesting that screening for albuminuria in SCA should begin by 10-years. Second, an ACR ≥ 100 mg/g is a surrogate marker of PA. This threshold may allow early identification of individuals at the highest risk for chronic kidney disease, enabling therapeutic interventions to prevent renal function decline. Third, our data suggest that HU and chronic transfusions do not reduce the occurrence of PA, although this study is limited by its observational design. Finally, the association of PA with indirect bilirubin and TIMP-1 shed light on the potential therapeutic benefits of targeting these pathways. **Conclusions:** This study showed a high prevalence of PA in children and adolescents with SCA. High levels of indirect bilirubin and of TIMP-1, and an ACR ≥ 100 mg/g at baseline were associated with an increased risk of PA.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.1027>

NOVO SISTEMA DE SCREENING DE DROGAS PARA LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA PEDIÁTRICA

SS Mariano ^{a,b}, NA Miguita ^b, RR Canevarolo ^c, PR Sudalagunta ^c, JR Corrêa ^b, LH Assis ^b, Meidanisj-Azevedo ^b, SR Brandalise ^b, AS Silva ^c, JA Yunes ^{a,b}

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

^b Centro de Pesquisa Boldrini, Campinas, SP, Brasil

^c H. Lee Moffitt Cancer Center & Research Institute, Tampa, Flórida, EUA

A Leucemia Linfóide Aguda (LLA) é o câncer mais comum na infância, representando 25% dos casos. Apesar da alta taxa de

cura em países desenvolvidos, cerca de 20% dos pacientes recaem a doença, sendo essa a causa mais comum de morte relacionada ao câncer em crianças. O tratamento nos casos de recaída permanece um desafio e, atualmente, é baseado na quimioterapia convencional e/ou transplante de medula óssea. Entretanto, a LLA é uma doença heterogênea, tanto do ponto de vista genético quanto de resposta farmacológica. Assim, é possível que uma abordagem terapêutica personalizada seja vantajosa. Logo, o objetivo do trabalho foi estabelecer um método de triagem *ex vivo* de fármacos contra LLA pediátrica de mal prognóstico. Para isso, padronizamos um sistema de co-cultura de células primárias de LLA e células do estroma da medula óssea, semeadas entre uma matriz colágena, em placas de 384 poços. Utilizando esse sistema, é possível triar diversos fármacos de uma única vez. Após a adição de drogas, a placa é submetida a microscopia de campo claro, onde cada poço é fotografado a cada 30 min durante 96h. Ao final, as milhares de imagens geradas são analisadas por um software capaz de discriminar células vivas das mortas de acordo com o perfil de movimentação da membrana das LLA. Células vivas movimentam sua membrana, mas, quando morrem, o movimento cessa, portanto, utilizando esse sistema, é possível detectar o momento da morte celular na presença dos fármacos, e esse é o diferencial do método, uma vez que a maioria dos testes de viabilidade celular são destrutivos, e, portanto, limitados a determinados pontos do tempo, não fornecendo informações sobre a dinâmica temporal da ação das drogas sobre as células malignas. Após padronizarmos essa técnica, a qual nomeamos de ELDA (Ex vivo Leukemia Drug Advisor), validamos o método de discriminação das células vivas pelo ELDA em relação a metodologias ortogonais com uso de marcadores fluorescentes de células vivas (calceína AM), e encontramos forte correlação ($r = 0,9$). Para avaliar a reprodutibilidade, testamos uma mesma amostra de LLA duas vezes independentes, e obtivemos resultados semelhantes ($r = 0,93$). A análise de 10 diferentes LLA pediátricas de mal prognóstico, revelou diferenças significativas de perfil de sensibilidade/resistência a um painel de 50 drogas, mesmo entre amostras com um mesmo marcador genético, evidenciando a importância da abordagem personalizada. Por fim, encontramos alta sensibilidade ao inibidor de BCL-2 Venetoclax em amostra de um paciente lactente LLA-B KMT2A:AFF1+ que recaiu duas vezes utilizando terapia padrão. O Venetoclax já foi associado ao sub-tipo KMT2A:AFF1 na literatura e está em fase de teste clínico para leucemia pediátrica, logo, esse paciente poderia se beneficiar do fármaco encontrado pelo ELDA. Em suma, esse novo sistema de triagem de fármacos baseado na reposta das células dos pacientes é capaz de identificar fármacos ainda não explorados no tratamento convencional da LLA pediátrica, podendo auxiliar na identificação de opções terapêutica em casos de recaída e contribuir com testes pré-clínicos de novas drogas.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.1028>