

leucemia mieloide aguda (LMA). Assim, o presente estudo objetivou caracterizar 5 famílias de miRNAs, quanto aos níveis de expressão, genes alvos, funções e impactos associados a LLA e LMA. **Materiais e métodos:** Utilizou-se softwares de bioinformática, incluindo miRbase, para verificar a expressão dos miRNAs e a sua influência nas leucemias estudadas. ENCORI e Targetscan Human foram empregadas para identificação dos genes alvos dos miRNAs a fim de identificar sua relação com as fusões gênicas. Além disso, foi realizada uma busca na literatura para validar os dados de bioinformática. **Resultados:** As famílias miR-128, let-7, miR-223, miR-155, miR-203 estão relacionadas com LLA e LMA. Dessa forma, os genes parceiros escolhidos relacionados à leucemia linfoblástica aguda foram: ETV6::RUNX1; BCR::ABL1; TCF3::PBX1; KMT2A::AFF1 e os de Leucemia Mieloide Aguda: PML::RARA; RUNX1::RUNX1T1; CBFB::MYH11. Os miRNAs miR-128 e miR-203 apresentaram superexpressão em LLA, enquanto let-7, miR-223 e miR-155 foram superexpressos em LMA. Na investigação dos genes-alvo relacionadas com LLA foi verificado que RUNX1 é regulado por (miR-128-3p, miR-128-1-5p, miR-98-3p); ABL1 por (miR-98-3p, miR-203a-5p, miR-203a-3p.2); PBX1 por (let-7f-1-3p, miR-223-5p, miR-203b-3p); e AFF4/AFF1 por (miR-218-3p, let-7a-3p, miR-223-5p, miR-203a-3p.2, miR-203a-3p.1). Quanto aos genes-alvo relacionados à LMA, foi constatado que RARA é regulado por miR-128-3p, MYH11 por (miR-128-1-5p e miR-203b-3p); RUNX1T1 por (miR-98-5p, miR-223-5p, miR-155-3p, miR-203a-3p.1, miR-203a-3p.2). Esses dados foram validados na literatura, logo, ressalta-se que miR-223-3p e o miR-155 regulam o gene RASA1, cuja a expressão está aumentada em casos de LMA FLT3::IDT+. **Discussão:** A desregulação dos miRNAs influencia diretamente no desenvolvimento e progressão do câncer. miR-128, expresso na LLA, inibe o crescimento, migração e metástase. Já miR-155, expresso na LMA, amplifica a população mieloide, sendo um biomarcador potencial para diagnóstico precoce de LMA em crianças. Ressalta-se ainda que miR-203, regulado positivamente na LLA, está ligado à fusão BCR::ABL1, característica da LMC e de alguns casos de LLA progenitora B com prognóstico ruim. O silenciamento de miR-203 leva à alta expressão de ABL1 ou BCR::ABL1, e sua restauração suprime a proliferação tumoral. **Conclusão:** O presente estudo evidencia a importância de explorar a influência dos miRNAs em LLA e LMA, em especial miR-128, miR-155 e miR-203, uma vez que essas biomoléculas, estão relacionadas no fusões gênicas, como BCR::ABL1 e apresentam funções oncogênicas e supressoras de tumor, sendo potenciais biomarcadores e alvos terapêuticos. Destaca-se ainda a importância de mais estudos acerca da relação dos miRNAs com as fusões gênicas a fim de elucidar seus mecanismos de ação.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.649>

ANÁLISE DA FREQUÊNCIA DAS FUSÕES GÊNICAS MAIS RECORRENTES NA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA ENTRE OS CONTINENTES DO MUNDO

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

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

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

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

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

^e Universidade do Estado do Pará (UEPA), Belém, PA, Brasil

Objetivo: A Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) é a neoplasia mais prevalente na infância, representando aproximadamente 80% das leucemias agudas, sendo assim uma doença complexa. Na maioria dos casos de LLA, a busca por alterações no conjunto cromossômico e pela presença de genes de fusões, nos centros oncológicos, torna-se o caminho mais assertivo para diagnosticar e entender as leucemias agudas. Diante disso, este estudo buscou realizar um levantamento epidemiológico e molecular das fusões mais recorrentes na LLA tipo B (LLA-B) e anormalidades cromossômicas (hiperdiploidia e hipodiploidia) entre os continentes. **Materiais e métodos:** Foram selecionados relatos de casos e revisões bibliográficas dos últimos 20 anos para o levantamento da incidência das fusões ETV6::RUNX1, BCR::ABL, TCF3::PBX1 e KMT2A::AFF1. Um total de 16.221 pacientes LLA-B foram selecionados e foi realizada a separação por continentes conforme o país de cada trabalho. A frequência das fusões em cada continente e a mediana entre os pacientes foram calculadas. Foi realizado o teste de Kruskal-Wallis para a diferença entre os continentes, com p-valor $\leq 0,05$. **Resultados:** A Ásia apresentou maior frequência das fusões BCR::ABL (58,6%), TCF3::PBX1 (47,1%) e ETV6::RUNX1 (46,4%) e América do Norte apresentou a maior ocorrência da fusão KMT2A::AFF1, 67,2%, enquanto a África a menor, 0,72%. O teste Kruskal-Wallis evidenciou uma diferença na incidência da fusão BCR::ABL1 entre a Ásia e a América do Norte ($p=0.0155$). Em relação às anormalidades cromossômicas, foi observado um maior número de casos de hiperdiploidia na América do Norte (31,97%) e de hipodiploidia na Eurásia -Rússia e Turquia- (30,66%). **Discussão:** A Ásia foi o continente com maior frequência da maioria das fusões gênicas, isto ocorre devido a um número maior de registros, porém, também pode ter origem em fatores étnicos e/ou ambientais que influenciam na ocorrência das fusões. A fusão BCR::ABL1 foi encontrada em vários grupos étnicos, porém estudos sugerem variação na frequência entre as populações, sendo maior em populações asiáticas em relação às ocidentais. A fusão KMT2A::AFF1 foi mais comum em crianças lactentes e está associada a LLA-B em bebês independentemente do grupo étnico. Em estudos feitos em centros de tratamento dos Estados Unidos, foi relatado que a ocorrência da fusão KMT2A::AFF1 e de anormalidades cromossômicas são menores em pacientes com etnia hispânica. **Conclusão:** Como resultado, este estudo demonstrou que o continente asiático apresentou maior frequência das fusões ETV6::RUNX1, BCR::ABL e TCF3::PBX1, enquanto KMT2A::AFF1 foi mais frequente na América do Norte. Além disso, a incidência da fusão BCR::ABL apresentou

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