

celular. Isto ocasiona complicações como inflamação crônica, bloqueio dos vasos sanguíneos e hemólise intravascular. Atualmente, os tratamentos convencionais envolvem transfusões sanguíneas e o uso de fármacos, como a hidroxiuréia, para induzir a produção de Hemoglobina Fetal (HbF). Uma possibilidade de cura é o transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas (CTH), no entanto, essas abordagens apresentam muitas limitações e efeitos colaterais. Este projeto propõe o desenvolvimento de uma terapia gênica com vetores episomais, incorporando elementos de replicação autônoma do tipo Região de Ancoramento de Matrix, do inglês Scaffold/Matrix Attachment Region (S/MAR), com elementos para o silenciamento gênico do gene BCL11A, um repressor da expressão de γ -globina (formadora da HbF), além da inserção e expressão de uma β -globina modificada (β -SA3), que impede a polimerização da HbS. Essa estratégia visa superar desafios associados aos vetores episomais convencionais e vetores virais, proporcionando estabilidade e persistência prolongada do material genético de forma segura nas células-alvo, buscando o desenvolvimento de uma terapia eficaz. Para isso, plasmídeos contendo S/MAR estão sendo sintetizados de modo a silenciar o BCL11A, expressar β -SA3 e combinar estas duas estratégias, para posterior transdução via eletroporação em células K562 e células-tronco hematopoiéticas. Estas células serão diferenciadas em eritrócitos e terão amostras coletadas ao longo do processo para análises de proliferação, morfologia, viabilidade, imunofenotipagem, níveis de HbF, além de expressão gênica (qPCR) e proteica (western blot) de reguladores da hematopoiese. Até o momento, um grupo controle, composto por K562 não transduzidas, foram testadas para padronização dos experimentos e métodos de diferenciação. Essas células passaram por diferentes técnicas de avaliação morfológica pelo método cytospin e tiveram seus padrões de proliferação, apoptose, enucleação, diferenciação e expressão de HbF mensurados via citometria de fluxo. Também foram testadas quanto a expressão de diferentes marcadores celulares como o CD105; CD235a; CD71; CD233; CD44; CD49d; CD43; CD146 e CD123. Os resultados morfológicos e de citometria de fluxo mostraram que o processo de diferenciação se iniciou, porém estão sendo testadas padronizações nos métodos de cultivo e de eletroporação, para a etapa de transdução com as construções de edição e adição gênica. Após as análises, espera-se definir um protocolo de modificação celular ex vivo com as construções de maior modulação de HbF e β -SA3 para testes in vivo. Apoio Financeiro: FUNDHERP, CTC/FAPESP (2013/08135-2), INCTC/CNPq (465539/2014-9), CAPES (88887.899641/2023-00).

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.1702>

PHARMACOGENETICS OF CALCINEURIN INHIBITORS IN HEMATOPOIETIC CELL TRANSPLANTATION: A SYSTEMATIC REVIEW

LC Costa-Junior^{a,b}, DR Freitas-Alves^c, AML Leão^d, PS Araújo^e, HAV Monteiro^f, MCR Moreira^b, MB Visacri^g, TSF Seixas^a, PCJL Santos^a

^a Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, SP, Brazil

^b Centro de Transplante de Medula Óssea, Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva (INCA-RJ), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

^c Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Fundação Osvaldo Cruz (ENSP-FIOCRUZ), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

^d Programa de Terapia Celular e Gênica, Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

^e Universidade do Grande Rio (Unigranrio), Duque de Caxias, RJ, Brasil

^f Divisão de Pesquisa Clínica, Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

^g Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo (FCF-USP), São Paulo, SP, Brazil

Objective: This systematic review aims to evaluate the influence of genetic polymorphisms on clinical outcomes in immunoprophylaxis with Calcineurin Inhibitors (CNIs) in patients undergoing hematopoietic cell transplantation. **Materials and methods:** Registered in PROSPERO on 09/03/2024 (CRD42024517094) and constructed following PRISMA 2020 guidelines, the review involved a comprehensive search across databases including PubMed, MEDLINE, LILACS, Bireme, Medcarib, Paho-iris, Wholis, Scopus, Web of Science, Embase, and Cochrane. The search limited to English articles published from 2013 to 2024, used terms related to “genetic polymorphisms”, “calcineurin inhibitors”, “hematopoietic cell transplantation”, “tacrolimus”, and “cyclosporine”, combined with Boolean operators. The last search was conducted on February 9, 2024. Inclusion criteria encompassed studies on humans addressing the pharmacogenetics of CNIs, while exclusion criteria included studies on other types of transplants and reviews. Results were saved in RIS format and analyzed using Rayyan platform by three independent reviewers. This study was supported by the CAPES Brazil – Funding Code 001. **Results and discussion:** Out of 301 identified studies, 226 were screened after removing duplicates, and 19 were included. Most studies were from Asia (60%), followed by North America (35%) and Europe (5%). Among the included studies, 60% focused on tacrolimus (FK), 30% on cyclosporine (CSA), and 10% on both. The total patient number was 1,746, with 684 (39%) females and 1,062 males (60%). Age distribution varied: 60% adults, 20% pediatrics, and 20% both. Median ages were 52.5 (35–61) for adults and 8.0 (6–8) for pediatrics. Initial FK doses ranged from 0.01 mg/kg/day to 0.03 mg/kg/day, and CSA doses from 1.5 mg/kg/day to 3 mg/kg/day. The outcomes assessed were: 60% Pharmacokinetics (PK) of FK, 30% PK of CSA, and 10% both. FK PK was the most common outcome, assessed in 12 studies. Graft-Versus-Host Disease (GVHD) was analyzed in 9 studies (47%), and Acute Kidney Injury (AKI) was addressed in 6 studies (30%). Regarding genetic polymorphisms, key genes studied were: CYP3A5 (90%), ABCB1 (65%), CYP3A4 (45%), ABCC2 (15%), ABCG2 (10%), and ABCC1 (5%). The CYP3A5 3*/3* genotype was associated with higher FK levels and a higher concentration/dose (C/D) ratio, as well as a lower adjusted dose and increased AKI risk. Variants in ABCB1, such as C2677T, were linked to higher FK concentrations and increased toxicity risk, but ABCB1’s influence on CSA PK was not observed. The study of pediatric

patients in China found that the clearance rate of CSA increased by 24.5% in carriers of the T allele of CYP3A4*1G compared to those with the CC allele. A French study has found polymorphisms in ABCC1, ABCC2, ATIC, and NFATC1 genes were strongly associated with severe a GVHD risk, with multiple SNPs indicating high disease severity risk. CYP3A5 and CYP3A4 genotypes and expression affect FK PK and dosing, with effects varying between intravenous and oral administration, and coadministration with antifungal azoles may increase toxicity in certain genotypes. **Conclusion:** This review highlights the significant impact of genetic polymorphisms on FK and CSA PK on effectiveness in hematopoietic cell transplantation, underscoring the need for personalized dosing approaches. Notable associations were found with CYP3A5, ABCB1, and CYP3A4 polymorphisms, among others, on implications for plasma levels and toxicity risks.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.1703>

ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA DOS TRANSPLANTES PEDIÁTRICOS DE MEDULA ÓSSEA NO BRASIL ENTRE 2021–2023

TB Santos^a, MA Hyun^b, MA Silva^c,
GH Dumani^d, BGDN Fazoli^e

^a Centro Universitário Zarns, Salvador, BA, Brazil

^b Centro Universitário da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC), Santo André, SP, Brasil

^c Universidade Federal de Alagoas (UFAL), Maceió, AL, Brasil

^d Universidade Franciscana (UFN), Santa Maria, RS, Brazil

^e Universidade de Mogi das Cruzes (UMC), Mogi das Cruzes, SP, Brazil

Objetivos: Análise e discussão dos registros epidemiológicos de Transplantes de Medula Óssea (TMO) pediátricos de todo o território brasileiro, identificando principais achados. **Materiais e métodos:** Trata-se de um estudo epidemiológico descritivo e quantitativo, realizado a partir dos dados coletados no Registro Brasileiro de Transplantes (RBT) e no Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde (SIH/SUS). Foram analisados os registros de TMO de 2021 a 2023, abrangendo a distribuição geográfica brasileira, os transplantes pediátricos e os tipos de TMO. **Resultados:** Foram registrados 42.641 transplantes de órgãos no Brasil, incluindo 12.079 TMO, representando 28,3% do total. O ano de 2023 obteve o maior registro, com 35,2% do total de procedimentos efetivados. A região Sudeste realizou 61,7% dos TMO, seguido por Sul (19,7%), Nordeste (13,9%), Centro-Oeste (4,5%) e Norte (0,2%). Analisando a distribuição por estados, São Paulo representou 41,1% do total, seguido por Paraná (9,9%), Minas Gerais (9,1%) e Rio Grande do Sul (7,3%). Em relação aos tipos de transplante de medula óssea, foram executados 4.703 TMO alogênicos e 7.376 TMO autólogos, indicando que o número de transplantes autólogos é aproximadamente 56,8% maior. Considerando-se os transplantes pediátricos, foram realizados 1.791 TMO, aproximadamente 50,7% do total de transplantes de órgãos nessa categoria. No período analisado,

foram feitos 1.263 TMO alogênicos e 528 autólogos em crianças, revelando que o número de transplantes autólogos representa aproximadamente 29,48% dos casos, frente a 60,52% alogênicos. **Discussão:** No período analisado, ocorreram 12.079 transplantes de medula óssea, com destaque para o ano de 2023. Quanto à distribuição espacial, a região predominante foi a Sudeste, que apresentou 61,7% do total dos TMO, seguida da Sul, com 19,7% e da Nordeste, com 13,9%. Ao analisar aprofundadamente os estados, ressaltou-se o estado de São Paulo, responsável por 41,1% dos casos. No tangente ao tipo de transplante, predominou os TMO autólogos em detrimento dos alogênicos, apresentando 56,8% e 43,2%, respectivamente. Ocorreram 1.791 TMO em pacientes pediátricos no intervalo analisado, representando 50,7% do total de transplantes na pediatria. Dentre eles, se destacam os alogênicos em detrimento dos autólogos, com 60,52% dos TMO. No presente estudo observou-se que as crianças têm um número significativamente maior de transplantes alogênicos em comparação com os adultos. **Conclusão:** A análise dos registros epidemiológicos de transplantes de medula óssea pediátricos no Brasil revela uma distribuição geográfica desigual, com predominância na região Sudeste e uma maior prevalência de transplantes alogênicos. Esses resultados destacam a necessidade de políticas de saúde pública que visem à equidade no acesso a esses procedimentos em todas as regiões do país, especialmente para crianças, com o objetivo de melhorar os resultados clínicos e proporcionar tratamentos mais eficazes para doenças hematológicas graves.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.1704>

AVALIAÇÃO HEMATOLÓGICA PELO MIELOGRAMA E PERCEPÇÃO DA IMPORTÂNCIA COMPLEMENTAR POR OUTRAS TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS

ICLS Lordêlo^a, POS Almeida^{a,b}, SHB Ferreira^a,
RFL Santos^b, F Oliveira^b

^a Universidade Tiradentes (UNIT), Aracaju, SE, Brasil

^b SOLIM Medicina Diagnóstica, Aracaju, SE, Brasil

Objetivo: Identificar os achados conclusivos em mielogramas, destacando sua contribuição para o diagnóstico de neoplasias hematológicas e a importância de sugerir outras técnicas diagnósticas como complemento clínico. **Material e métodos:** Estudo retrospectivo analítico transversal realizado em um laboratório de Aracaju, Sergipe, analisando mielogramas entre janeiro de 2018 e junho de 2023. Os dados foram categorizados por sexo, faixa etária, características dos laudos e sugestões de outros métodos diagnósticos. Os dados foram analisados e as frequências calculadas. **Resultados:** Foram analisados 36 mielogramas entre janeiro de 2018 e julho de 2023. Destes, 38,9% eram de pacientes do sexo feminino e 61,1% do masculino. A maioria dos pacientes tinha entre 20 e 59 anos (63,9%), seguida por pacientes com 60 anos ou mais (30,5%). As conclusões dos laudos revelaram: Medula óssea intensamente hipocelular (5,6%), amostra diluída (8,4%), neoplasia mieloproliferativa crônica (2,8%), mieloma múltiplo