

citocinas pró-inflamatórias e estresse oxidativo, o baço apresenta hematopoiese extramedular e ativação imune exacerbada. Este estudo avaliou os efeitos do polifenol anti-inflamatório epigallocatequina-3-galato (EGCG), do chá-verde, no transcriptoma de camundongos com SMD, visando entender seu impacto em vias inflamatórias e imunes. **Objetivos:** Caracterizar os efeitos da EGCG sobre a expressão gênica em camundongos com síndrome mielodisplásica, por meio da análise de RNA-seq na medula óssea e no baço. **Material e métodos:** Sete camundongos transgênicos C57BL/6 modelo de SMD (quatro tratados com EGCG e três controles) receberam tratamento intraperitoneal com EGCG (50 mg/kg/dia) por 5 dias, durante 4 semanas. Amostras de medula óssea e baço foram coletadas para extração de RNA. O RNA-seq foi realizado em células Lin⁻ da medula e baço total na plataforma NovaSeq (2×100 bp, leitura pareada), com profundidade média de 25 milhões de leituras por amostra. Os reads foram alinhados ao genoma *Mus musculus* (mm10) com STAR, quantificados com Salmon e analisados com edgeR, DESeq2 e Limma-voom, considerando significativos genes com $|\log_2FC| > 1$ e $p < 0,05$. DEGs comuns entre medula e baço tratados foram analisados hierarquicamente e visualizados em heatmaps. Comparações foram realizadas com dados públicos de células progenitoras e baço normal, e os DEGs submetidos à análise funcional (GO e vias biológicas) via DAVID. **Resultados:** A análise diferencial de expressão identificou 538 DEGs na medula óssea (279 reduzidos e 259 aumentados) e 642 no baço (280 reduzidos e 362 aumentados), com maior resposta transcritômica no baço, refletindo seu papel na hematopoiese extramedular e ativação imune na SMD. Dos 45 genes comuns aos dois tecidos, padrões divergentes foram observados: genes como *Mast2*, *H2-T22*, *Gtse1*, *Adi1* e *Zswim3* mostraram maior expressão na medula e redução no baço, sugerindo proteção na medula e inibição no baço, enquanto genes como *Ltf*, *S100a8*, *S100a9*, *Tyrobp*, *Ly6g*, *Itgam*, *Cd177*, *Pik3cb* e *Flot2* estavam aumentados no baço, indicando ativação mieloide e inflamatória específica. *S100a8/a9* (calprotectina) são marcadores de inflamação estéril, enquanto *Itgam*, *Ly6g*, *Cd177* e *Flot2* refletem ativação de granulócitos. *Tyrobp* sugere ativação pró-inflamatória via TLRs. O baço também exibiu indução de vias relacionadas à produção de espécies reativas de oxigênio (ROS), formação de NETs e danos celulares, impulsionadas por *Pik3cb* e *Tyrobp*, ao contrário do controle da ativação progenitora observado na medula. **Discussão conclusão:** O tratamento com epigallocatequina-3-galato (EGCG) reorganiza o ambiente imuno-inflamatório em camundongos com síndrome mielodisplásica (SMD), atuando distintamente na medula óssea e no baço. Na medula, reduz a expressão de genes mieloides (*S100a8*, *S100a9*, *Itgam*), preservando progenitores hematopoéticos ao conter a inflamação estéril. No baço, ativa genes pró-inflamatórios (*Ly6g*, *Cd177*, *Tyrobp*, *Pik3cb*), além de vias associadas a ROS e NETs, promovendo redistribuição funcional da ativação mieloide. Estudos futuros devem investigar a dinâmica dessas respostas e seus impactos na carga clonal e função das células-tronco.

Referência:

Della Via FI, Salvadori FA, Salvadori MC, Schenka AA, Cardoso CM, Borin TF, et al. The effects of green tea catechins in

hematological malignancies. *Pharmaceuticals* (Basel). 2023 Jul 18;16(7):1006. doi: 10.3390/ph16071006.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2025.104877>

ID - 2967

ANÁLISE DE VARIANTES GENÉTICAS EM SÍTIOS DE SPLICING DE GENES DO MECANISMO DE SÍNTESE DE TRANSLEÇÃO EM PACIENTES COM NEOPLASIA MIELODISPLÁSICA

AA Colares Perez, L Pinheiro Correia,
RV Brito Aguiar Parente,
AW Araújo dos Santos, RD Barbosa Dias,
JV Caetano Goes, JH Maues,
CL de Aragão Araújo, RT Germano de Oliveira,
ST Olla Saad, SM Meira Magalhães,
R Feitosa Pinheiro

Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brasil

Introdução: A Neoplasia mielodisplásica (SMD), câncer de medula óssea mais comum no idoso, é caracterizada por alta instabilidade genômica decorrente de lesões no DNA e erros nos mecanismos de reparo, incluindo o sistema de síntese de transleção (TLS), que é mediado por DNA polimerases responsáveis por contornar lesões durante a replicação, evitando mutações drivers. A presença de variantes em regiões canônicas de splicing (sítios doador e aceptor) nesses genes são descritas como eventos precoces que contribuem para o fenótipo displásico das neoplasias hematológicas, pois podem gerar transcritos aberrantes. **Objetivos:** Descrever variantes em genes dos mecanismos de síntese TLS do DNA e quais predições patogênicas dessas variantes em regiões de splicing destes genes na SMD. **Material e métodos:** O estudo analisou amostras de medula óssea de 30 pacientes com SMD: 13 com excesso de blastos (SMD-EB) e 17 com sideroblastos em anel (SMD-SA), submetidas a sequenciamento de nova geração (NGS), através de um painel-alvo customizado, com profundidade de cobertura mínima de 500x e 98% de cobertura horizontal dos genes das Polimerases TLS: *POL1*, *POLQ*, *POLL*, *POLN*, *POLM*, *REV1*, *POLH* e *REV3L*. O alinhamento e a chamada de variantes foram realizados através da plataforma Dragen (Illumina), a anotação foi realizada utilizando-se a plataforma EnsemblVEP e a análise de patogenicidade foi realizada através do software SpliceAI, sendo priorizadas variantes com delta score $\geq 0,8$ (patogênicas). **Resultados:** Foram identificadas 11 variantes com potencial impacto em sítios doadores ou aceptores de splicing em 20 dos 30 pacientes (66,6%), classificadas como patogênicas através do SpliceAI. O maior número de casos foi detectado no gene *POL1* que apresentou duas variantes, uma na região aceptor e outra na região doadora com variante de frequência alélica (VAF) superior a 36%. As variantes identificadas de *POL1* foram mais observadas em SMD-EB (80%) do que na SMD-SA. O gene *POLN* apresentou três variantes em região aceptor, sendo em dois casos de SMD-EB e um caso de SMD-SA. O gene *POLQ*

apresentou uma variante em região doadora na SMD-EB. Já o gene REV1 apresentou duas variantes na região aceptora também na SMD-EB. Por outro lado, tanto o gene POLL quanto POLM apresentaram variantes na SMD-SA, sendo duas variantes na região aceptora de POLL e uma variante na região doadora de POLM. **Discussão e conclusão:** Este é o primeiro trabalho a estudar variantes nas regiões canônicas de splicing dos genes TLS na SMD. Apesar do número limitado de casos, os achados sugerem que alterações em POLI, POLQ, POLN e REV1 podem associar-se a fenótipos de maior gravidade, pois as variantes nestes genes foram associadas à maior dependência transfusional e à pacientes de alto risco. Nos casos de SMD-SA, subtipo que possui menor agressividade clínica e forte associação a mutações em genes de splicing, a presença de variantes nos genes POLL e POLM sugere alterações no mecanismo de splicing na célula. Dessa forma, a presença de variantes patogênicas nas regiões de splicing de DNA polimerases com atividade TLS sugere que estes genes podem ser alvo de variações nos mecanismos de splicing da SMD, e uma vez afetados pela presença de variantes patogênicas, podem levar a alterações no splicing alternativo, gerar transcritos disfuncionais e impedir o mecanismo de síntese translesão responsável pela estabilidade genômica. Nossos achados demonstram a necessidade de estudos mais amplos para elucidar o papel prognóstico de DNA polimerases TLS na SMD.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2025.104878>

ID - 1192

ANALYSIS OF MYELOID NEOPLASMS OF GERMLINE ORIGIN IN A REFERENCE HOSPITAL IN BRAZIL

V Weihermann^a, L Nardinelli^a, JRM Ceroni^b, TDM Pereira^a, V Buccheri^a, Wfd Silva^a, CRS Paganini^a, V Rocha^a, EM Rego^a, EV Deolinda Rodrigues Pereira^a

^a Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, Brazil

^b Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, Brazil

Introduction: Latin American data on myeloid neoplasms of germline origin are scarce. Currently, WHO lists over 50 associated genes, with up to 15% of myelodysplastic syndromes (MDS) in adults potentially having a germline origin. **Objectives:** To describe the clinical and genetic data of individuals with myeloid neoplasms of germline origin. **Material and methods:** Patients with MDS and AML under follow-up at a public hospital in São Paulo between 2021 and 2024 were included. The study was approved by the local Research Ethics Committee (CAAE: 7965622.7.0000.0068). Suspected germline origin was assessed based on established criteria (NCCN, ELN). Whole-genome sequencing was funded by the Brazilian Rare Genomes Project and performed on peripheral blood using the Illumina[®] platform (22 cases). OncoPrint[™] Myeloid Research Assay panel was used to screen for somatic variants in 79 genes (10 cases). In three cases, PCR for specific genes were performed. Cytogenetic testing (karyotype and

FISH) was also conducted. In five selected cases, variant analysis was performed on fibroblast culture-derived DNA to confirm germline origin. **Results:** Twenty-five patients (5 AML, 20 MDS; median age 34 years [24–53]; 48% male) met the criteria for germline origin screening. Of these, 20 cases had an identified target gene mutation (CEBPA = 2, TP53 = 2, ERCC6L2 = 2, MPL = 2, RUNX1 = 3, ANKRD26 = 4, TET2 = 1, SAMD9 = 1, GATA2 = 1, BLM = 2). Notably, five of these variants were classified as VUS (Variants of Uncertain Significance) in databases. Regarding features suggestive of germline origin, 75% had a positive family history, and 70% had MDS diagnosed before age 40. Among MDS patients, five progressed to AML, with only one alive and in remission post-allogeneic stem cell transplantation. Clonal evolution was studied in ten cases of MDS and identified in four patients (TP53, NPM1, SF3B1, and complex karyotype), two of whom progressed to AML. The ERCC6L2 cases involved siblings sharing the rs574312958 variant, previously unreported in databases and initially classified as VUS. We highlight that this gene is not a part of most commercial NGS panels. Notably, the proband who developed AML exhibited clonal evolution with the emergence of a pathogenic TP53 variant (rs121912651), a well-documented association in the literature. Another remarkable case involved siblings with a BLM variant (c.2207_2212delATCTGAtsTAGATTC), typically a founder mutation in Ashkenazi Jewish populations associated with Bloom syndrome, despite the patients lacking classic phenotypic features or Jewish ancestry. Interestingly, one sibling also carried an NF1 microdeletion (chr17:31328557-31398568x1), which is germline in up to half of cases and was associated with a neurofibromatosis phenotype (café-au-lait spots, freckling, and a scalp neurofibroma). A novel variant (ANKRD26: c.4952A>C) was identified in a 53-year-old female with pancytopenia and two brothers with isolated thrombocytopenia. **Discussion and conclusion:** This is one of the few studies on myeloid neoplasms of germline origin in Latin America, describing novel variants and assessing clonal evolution. This initiative aims to be expanded, with results contributing to the establishment of a dedicated follow-up and genetic counseling clinic for patients and their families.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2025.104879>

ID - 2890

CARACTERIZAÇÃO CITOGENÉTICA E GENÔMICA EM PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE NEOPLASIA MIELODISPLÁSICA

MdL Lopes Ferrari Chauffaille,
A dos Santos Borgo Perazzio,
LG Ferreira Cortes, M Chermont Azevedo,
M Eloi, SE Alves da Rosa,
N Muehringer Alves Pioli, L Barbosa de Lima,
C Cruz de Martino, N Matta Araújo

Genesis Análises Genômicas S.A., São Paulo, SP, Brasil

Introdução: As neoplasias mielodisplásicas (SMD) constituem um grupo heterogêneo de doenças hematológicas clonais da