

reativação da DECH ocular e pneumatose intestinal. Recebeu quatro infusões de células mesenquimais com resolução. Atualmente está sem atividade da DECH, em esquema de redução lenta do corticoide em dias alternados, com boa tolerância. 2º paciente: DECH crônica com envolvimento pele, olho, boca e trato gastrointestinal em vigência de sirolimus, corticoide e entocort, além dos tratamentos tópicos. Associado ruxolitinib 10 mg/dia. Apresentou melhora importante do acometimento da DECH crônica em todos os órgãos, tolerando redução lenta do corticoide. Houve, entretanto, piora da plaquetopenia após o ruxolitinib. 3º paciente: DECH aguda de pele grau 3 em vigência de metilprednisolona 2 mg/kg/dia por doença venoclusiva hepática grave. Também teve farmacodermia grave e PCRs positivos para herpes 6 e 7 nesta época. Evoluiu com DECH crônica liquenóide cutânea e ocular. Iniciou ruxolitinib 5 mg/dia, aumentada para 10 mg/dia após 45 dias por resposta incompleta em pele. Como houve piora da plaquetopenia, também foi associada PUVA 3x/semana, com melhora importante da DECH, permitindo redução do corticoide com boa tolerância. **Conclusão:** O ruxolitinib foi bem tolerado, apresentando toxicidade hematológica em dois dos três pacientes avaliados. Houve melhora do quadro da DECH crônica em todos os pacientes, contudo, em um dos pacientes a resposta foi transitória, com piora do quadro quando foi reiniciada a redução do corticoide. Em dois pacientes foi possível iniciar a redução do corticoide após a introdução do ruxolitinib, sem ocorrer recrudescência da DECH.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2021.10.442>

IBRUTINIBE MODULA A EXPRESSÃO DE MOLÉCULAS DE ADESÃO, DA ECTONUCLEOTIDASE CD39 E REALÇA O POTENCIAL IMUNORREGULATÓRIO DE CÉLULAS-TRONCO MESENQUIMAIS

AES Carvalho ^{a,b}, IGM Silva ^c, JR Correa ^c, FAR Neves ^b, F Saldanha-Araújo ^{a,b}

^a Laboratório de Hematologia e Células-tronco, Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF, Brasil

^b Laboratório de Farmacologia Molecular, Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF, Brasil

^c Laboratório de Microscopia e Microanálises, Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF, Brasil

Objetivos: Dados recentes têm demonstrado que o uso do Ibrutinibe pode ser uma medida terapêutica eficaz contra a doença do enxerto contra o hospedeiro crônica (DECHc) refratária a corticoides. As Células-tronco mesenquimais (CTMs) constituem uma população celular amplamente distribuída no organismo e que também podem ser utilizadas para tratamento da DECH aguda e crônica. Considerando que até o momento os efeitos do Ibrutinibe sobre as propriedades biológicas das CTMs permanecem desconhecidos, este estudo teve como objetivo investigar o impacto desse inibidor de tirosina quinase sobre o potencial imunorregulador das CTMs. **Métodos:** As CTMs envolvidas neste estudo foram isoladas de tecido adiposo humano. Inicialmente, as CTMs foram caracterizadas por Citometria de Fluxo, seguindo a preconização

da Sociedade Internacional de Terapia Celular. Em seguida, avaliamos se as CTMs expressavam moléculas alvos do Ibrutinibe, como BTK, ITK, JAK3, ERBB2 e EGFR. A partir dessa caracterização, avaliamos por Citometria de Fluxo se o Ibrutinibe poderia comprometer a viabilidade das CTMs. Determinamos pela mesma técnica se o Ibrutinibe poderia impactar no potencial das CTMs em controlar a proliferação de Linfócitos T ativados. Por fim, de forma a investigar os possíveis mecanismos envolvidos nos desfechos encontrados, avaliamos o efeito do Ibrutinibe sobre a expressão das moléculas de adesão ICAM-1 e VCAM-1, e sobre os níveis proteicos da ectonucleotidase CD39. **Resultados:** As CTMs não apresentaram alteração no seu perfil imunofenotípico clássico após tratamento com Ibrutinibe. Importante, as CTMs apresentaram expressão das quinases alvos de Ibrutinibe BTK, ITK, JAK3, ERBB2 e EGFR. O uso de Ibrutinibe em doses elevadas (2µM) causou uma discreta diminuição na viabilidade das CTMs ($p < 0.05$). Destaca-se que o uso de Ibrutinibe (0,5µM) foi capaz de aumentar a capacidade das CTMs de controlar a proliferação de linfócitos T ativados de maneira dose-dependente ($p < 0.0001$). Importante notar que esse achado foi acompanhado de um aumento significativo na expressão de ICAM-1 e VCAM-1. Além disso, quando em meio inflamatório e na presença do Ibrutinibe, as CTMs apresentaram um aumento significativo na expressão da ectonucleotidase CD39, o que indica que o ganho de função das CTMs, promovido pelo Ibrutinibe, envolve a participação da via da adenosina. **Discussão:** Estudos recentes têm demonstrado que o Ibrutinibe é capaz de modular a resposta imune, em parte, por balancear a resposta pró-inflamatória e a geração de linfócitos T regulatórios. Nossos dados mostram que CTMs também são reguladas para um fenótipo anti-inflamatório após tratamento com Ibrutinibe, o que é acompanhado de um aumento de expressão de várias moléculas imunorreguladoras, como ICAM-1, VCAM-1 e CD39. **Conclusão:** Este estudo demonstra pela primeira vez que o Ibrutinibe modula moléculas imunorregulatórias e garante ganho de função às CTMs. Estudos adicionais em modelos de DECH são necessários para validar esses achados. Em conjunto, esses estudos poderão servir de base para o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas para tratamento de pacientes com DECHc.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2021.10.443>

IMPACT OF DARATUMUMAB (DARA) ADMINISTRATION DURING TRANSPLANT-ELIGIBLE NEWLY DIAGNOSED MULTIPLE MYELOMA (TE NDMM) INDUCTION ON STEM CELL (SC) MOBILIZATION COUNT AND POST-TRANSPLANT ENGRAFTMENT

EQ Crusoe ^{a,b}, A Moura ^c, M Chaves ^d, M Salvino ^c, J Santos ^{a,b}, H Santos ^a, A Santos ^a, L Lucas ^b, J Leal ^b, MG Arruda ^{a,b}

^a Hematology, Hospital Universitário Professor Edgar Santos (HUPES), Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, BA, Brazil



^b Hematology, Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino (IDOR), Clínica CEHON, Salvador, BA, Brazil

^c Hematology and Bone Marrow Transplantation

^d Hemotherapy, Hospital Universitário Professor Edgar Santos (HUPES), Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, BA, Brazil

Background: The combination of an anti-CD38 monoclonal antibody, Dara, to the main induction protocols (VRd, VTd, VCD) significantly improved the response rate of TE NDMM before transplantation. However, there is a concern regarding the possible interference in the SC collection and bone marrow engraftment, since SC, to some degree, express CD38 on their surface. In the MAX Dara study, Dara-CTd protocol was used sequentially close to the pre- and post-autologous stem cell transplantation-(ASCT) (D-30 and D+30), in order to take advantage of the molecule's action as an in vivo-purge. **Aims:** In this analysis, we examine the impact of the number of Dara doses administered pre-mobilization on CD34 cellcount, SC apheresis yield, and post-ASCT engraftment. **Methods:** This is a phase II, open-label single-center clinical trial. The original protocol was Dara-CTd for up to four 28-day induction cycles and Dara-Td for up to four 28 days consolidation cycles. C-1500 mg oral (PO) per cycle, during cycles 1 to 4, T at 100-200 mg PO on days 1 to 28, during cycles 1-8, (d) at 160 mg PO per cycle, during cycles 1 - 8 and Dara at 16 mg/kg/dose intravenous (IV) on days 1,8,15 and 22 during cycles 1 - 2 and every other week in cycles 3 - 8. Because of the Covid pandemic we had to adapted the protocol and moving 5-6 consolidation cycles to be used as induction, increasing the total dose of Dara from 12 to 16 and the number of cycles from 4 to 6 before ASCT. Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) was administered alone for SC mobilization and plerixafor added based on day 4 preharvest-peripheral blood CD34 counts. The target of SC collection was to enable the performance of one ASCT ($>2,5 \times 10^6/\text{kg}$). PMN and platelet engraftment post-ASCT was defined as the first day with sustained PMN count $>1000 \times 10^6/\text{L}$ and independence from platelet transfusion in the preceding 7 days with a count $>20 \times 10^9/\text{L}$, respectively. **Results:** From a total of 21 pts that were included, 19 pts completed mobilization. 12 pts received 12 and 7 pts received 16 induction Dara doses, respectively. The median number (range) of days between the last dose of Dara infusion and SC harvest was 23 (16-63) days. A total of five (26%) pts received plerixafor during mobilization. More pts from Dara 16 doses needed plerixafor comparing with Dara 12 doses (42% vs 16%), but without difference between the groups. Pts underwent a median (range) of 1 (1-2) days of apheresis. The median number of CD34+ cells collected in the total group was $3.94 \times 10^6/\text{kg}$, and no difference was found between Dara 12 vs 16 doses ($3.61 \times 10^6/\text{kg}$ vs $4.01 \times 10^6/\text{kg}$), $p = 0.27$. There was no difference in the number of SC collected considering the response rate after induction $>$ or $<$ VGPR, and the last day of Dara use $>$ or $<$ 30 days, before SC harvesting. Hematopoietic reconstitution rates were similar for Dara 12 vs 16 doses, a median (range) of 11.0 (9-13) vs 11.0 (11-14) days was required to achieve sustained ANC $> 1000 \text{ cells}/\text{mm}^3$, and a median (range) of 12.0 (9-14) vs 11.0 (8-16) days was required to achieve sustained platelets $> 20,000 \text{ cells}/\text{mm}^3$ without transfusion, respectively.

Summary/Conclusion: SC mobilization was feasible with Dara-CTd induction. Despite the more doses of Dara use before mobilization increases the need of plerixafor use, the SC number difference was not significant comparing Dara 12 vs 16 doses ($p = 0.3$). The infusion of Dara close to harvest did not interfere with SC collection. Adding DARA to CTd allowed successful transplantation in pts with TE NDMM.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2021.10.444>

IMPACTO DO CONGELAMENTO E ARMAZENAMENTO DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOIÉTICAS POR PERÍODO SUPERIOR A NOVE MESES, APÓS O SEGUNDO TRANSPLANTE EM RECAÍDA. RELATO DE QUATORZE PACIENTES

CHC Ribeiro, GCMTD Prado, JJ Saldanha, GAC Veranio-Silva, PV Oliveira, CMB Finkel, MM Lisboa, JPR Azevedo

Pro célula - Terapia Celular, Niterói, RJ, Brasil

O transplante autólogo de Células Progenitoras Hematopoiéticas (CPH) vem se consolidando como um instrumento de fundamental importância na estratégia terapêutica de doenças oncohematológicas. Os quatorze pacientes analisados apresentaram como doença de base o Mieloma Múltiplo (MM), que é uma doença maligna dos plasmócitos da medula óssea, uma patologia sistêmica tratável, porém com pequena probabilidade de cura e alta frequência de recidiva. Por este motivo, a estratégia com pacientes portadores de MM é coletar e criopreservar as CPH previamente ao primeiro transplante (T1) e estocá-las pelo tempo necessário até o segundo transplante (T2). Para avaliar o impacto do armazenamento a longo prazo, em produtos hematopoiéticos recuperados após congelamento com taxa não controlada e criopreservação a -80°C , descrevemos neste trabalho avaliações laboratorial e clínica comparando os resultados de recuperação celular após o descongelamento e de pega de enxerto encontrados no T1 e T2. As CPH foram coletadas por aférese em Cobe Spectra ou Cobe Optia com alvo de mais de 4×10^6 células CD34+/kg do paciente. Os produtos foram criopreservados usando solução crioprotetora composta de hidroxietilamido (HES) a 5,83%, albumina humana (AH) a 4% e Dimetil-sulfóxido (DMSO) a 5% do volume final, e divididos em frações de 60 a 115 mL, com concentração celular alvo de 2×10^8 leucócitos totais/mL. Estas frações foram acondicionadas em estoques de alumínio para congelamento mecânico em freezer a -80°C e mantidas armazenadas à mesma temperatura até a data do primeiro transplante. As amostras para o segundo transplante foram armazenadas em freezer -80°C ou tanque de nitrogênio líquido -196°C de acordo com a estratégia médica. A viabilidade celular foi definida por microscopia óptica e exclusão por azul de trypan (0,4%) e a quantificação de CPH por citometria de fluxo para células CD34+/CD45low, segundo metodologia definida pela ISHAGE, em citômetro FACScalibur (Becton & Dickinson). Realizamos ensaio clonogênico para unidades formadoras de colônias (UFC-GM) com sistema MACS Media (Miltenyi Biotech) de cultura em metilcelulose. Os produtos

