

prognóstico, bem como o acompanhamento das doenças hematológicas.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2022.09.1115>

TRATAMENTO COM O RESVERATROL REVERTE O FENÓTIPO DE PRIAPISMO EM CAMUNDONGOS TRANSGÊNICOS PARA ANEMIA FALCIFORME

FH Silva^a, CO Splendore^a, FB Calmasini^b, FF Costa^b

^a Universidade São Francisco (USF), Bragança Paulista, SP, Brasil

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

Introdução: Homens com anemia falciforme apresentam priapismo que é definido como como ereção peniana prolongada e dolorosa ocasionada ou não por estimulação sexual. Os modelos transgênicos para anemia falciforme Berkeley ou Townes são amplamente estudados porque expressam 100% de HbS em seus eritrócitos circulantes e exibem um fenótipo de priapismo. O desenvolvimento do priapismo é ocasionado pela redução da biodisponibilidade de Óxido Nítrico (NO) endotelial que reduz a expressão da PDE5 na musculatura lisa dos Corpos Cavernosos (CC). Assim, quando um estímulo erétil ocorre in vivo, o GMPc se acumula nas células da musculatura lisa dos corpos cavernosos, tornando a vasculatura peniana incontrolavelmente dilatada, e a ereção peniana persiste (priapismo), pois o GMPc não é metabolizado devido a menor expressão de PDE5 no pênis. Além disso, o aumento da produção de espécies reativas de oxigênio também está associado com o desenvolvimento do priapismo porque atua reduzindo a biodisponibilidade de NO no pênis. O resveratrol é um produto natural com potente atividade antioxidante encontrado em amendoins, frutas vermelhas e uvas. O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito farmacológico do tratamento com o resveratrol nas alterações da função erétil em camundongos transgênicos para anemia falciforme. **Material e Métodos:** Camundongos com anemia falciforme Townes (grupo SCD) e C57BL/6 (grupo controle) foram tratados com o resveratrol (100 mg/kg/dia) ou veículo por duas semanas via gavagem. Os CC foram montados em banhos para órgãos isolados e as respostas relaxantes à Acetilcolina (ACh), nitroprussiato de sódio (SNP) e estimulação elétrica (EFS; relaxamento nitrérgico) foram obtidas em CC pré-contráídos com a fenilefrina (3–10 μ M). **Resultados:** A adição cumulativa de ACh (0,001–10 μ M) produziu relaxamentos dependentes da concentração em CC dos grupos controle e SCD, mas a resposta máxima da ACh foi maior ($p<0,05$) no CC do grupo SCD em comparação com o grupo controle, indicando um fenótipo de priapismo. O tratamento com o resveratrol reverteu o aumento do relaxamento induzido pela ACh no grupo SCD ($n=6$). O relaxamento nitrérgico induzido pela EFS também foi maior ($p<0,05$) nos CC do grupo SCD em comparação com o grupo controle (4 Hz: 30 ± 8 e $80\pm 5\%$, respectivamente; $n=5$) que foi revertido pelo tratamento com resveratrol. O SNP (0,01–10 μ M) produziu relaxamentos

dependentes da concentração em CC dos grupos controle e SCD, mas a resposta máxima foi maior ($p<0,05$) no grupo SCD ($90\pm 1\%$) em comparação com o grupo controle ($65\pm 6\%$). O tratamento com o resveratrol reverteu o aumento do relaxamento induzido pela SNP no grupo SCD ($n=6$). A expressão do RNAm da PDE5 foi menor ($p<0,05$) nos CC do grupo SCD em comparação com o grupo controle ($n=5-6$). As expressões proteicas para 4-HNE (marcador de estresse oxidativo) e 3-nitrotirosina (3-NT; marcador de estresse nitrosativo) foram significativamente maiores ($p<0,05$) nos CC do grupo SCD em comparação com o grupo WT. O tratamento com o resveratrol reduziu a expressão da 4-HNE e 3-NT ($p<0,05$) nos CC do grupo SCD, mas aumentou a expressão da PDE5 ($p<0,05$). No grupo controle, as expressões de PDE5, 4-HNE e 3-NT não foram modificadas pelo tratamento com o resveratrol, assim como os relaxamentos de CC induzidos pela ACh, SNP e EFS. **Conclusão:** O tratamento com o resveratrol reduziu o aumento do relaxamento em CC induzidos pela estimulação da via NO-GMPc devido a normalização da expressão de PDE5 nos CC dos camundongos transgênicos para anemia falciformes, assim como reduziu o aumento do estresse oxidativo e nitrosativo. Portanto, o resveratrol pode constituir uma estratégia terapêutica adicional para prevenir o priapismo na anemia falciforme. **Apoio financeiro:** FAPESP.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2022.09.1116>

ESTABELECIMENTO DE UMA PLATAFORMA DE PRODUÇÃO DE NK-CAR PARA TRATAMENTO DE NEOPLASIAS

MC Tirapelle, D Schmidt, S Ebrahimabadi, RN Silvestre, DT Covas, V Picanço-Castro

Centro de Terapia Celular (CTC), Hemocentro de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

Nosso grupo tem trabalhado no desenvolvimento de células NK-CAR com construção inovadora para cânceres hematológicos, CD19, e sólidos, GD2 e MAGE-A4 em parceria com o Dr. Hiroshi Shiku. Os vetores CAR para CD19 GD2 co-expressam a molécula GITRL e o MAGE-A4 contém o domínio intracelular do receptor GTR. O objetivo deste estudo é estabelecer a produção de células NK-CAR contra diferentes alvos de tumores hematológicos e sólidos utilizando células NK-92 e NK primárias de sangue periférico de doador saudável. Também buscamos otimizar a expansão de NKs do sangue periférico através do uso de células feeders. Para a produção de células CAR-NK é utilizado vetor lentiviral SEW com o promotor SFFV e para a otimização da transdução de SEW em células NK-92 foram testadas diferentes concentrações de polibreno e BX795. A partir da determinação das melhores condições de transdução, foram geradas células CAR-NK anti-CD19, anti-GD2-GITRL, anti-GD2 e anti-MAGEA4. A eficiência de transdução de cada CAR foi determinada por citometria de fluxo. Paralelamente, foi realizado isolamento de NK proveniente de sangue periférico de doador saudável e cultivo in vitro utilizando meio suplementado com soro AB e IL-2. Três linhagens de K562 foram utilizadas como feeders

expressando 4-1BBL, IL-15mb ou 4-1BBL+IL-15mb, as quais foram previamente tratadas com mitomicina C para inibição do crescimento. Durante o cultivo foram analisados crescimento e viabilidade celular e a presença de células NK foi confirmada por citometria de fluxo. A ação de cada feeder sobre o crescimento das células NK foi acompanhada durante 9 dias. No processo de otimização da transdução das células NK-92 foram avaliados viabilidade dos cultivos e eficiência de transdução e a melhor condição obtida foi 8 ug/mL de polibreno, 16uM de BX795 e spinoculação durante 60 minutos. Utilizando este protocolo a eficiência de transdução do vetor anti-CD19 foi de 30%, anti-MAGE-A4-GITR 51,3%, anti-GD2 10,3% e anti-GD2-GITRL 8,69%. Posteriormente nos experimentos com NK primária foram inoculadas 1×10^5 células NK e ao fim do cultivo a quantidade de células NK (CD56+) em todos os cultivos foi maior que 94%. Em relação ao crescimento celular, os números foram 3×10^6 quando cocultivada com a feeder IL-15mb, 7×10^6 com a 4-1BBL e 1×10^7 com a feeder 4-1BBL+IL-15mb. A porcentagem de células NK observadas por citometria indica que as feeders são eliminadas ao longo dos dias e apenas oferecem suporte à expansão das células NK. Entre as feeders utilizadas, foi observado crescimento mais pronunciado com o uso da K562-41BBL-IL15mb, apresentando um aumento de 116 vezes. Através do protocolo otimizado de transdução foi possível produzir NK-CAR com todos os vetores testados e os resultados de cocultivo com feeders obtidos até o momento permitem a expansão de células NK de sangue periférico para a produção de células NK-CAR. Os próximos passos envolvem a transdução dos vetores anti-CD19-GITRL e anti-CD19-noGITRL, seleção de células CAR e ensaios de citotoxicidade *in vitro* dos diferentes alvos.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2022.09.1117>

PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA TROMBÓTICA ASSOCIADA À COVID-19: CORRELAÇÕES E TRATAMENTOS

GWC Linhares, LS Gurgel, ARJ Parente, TR Carvalho, GHO Trévia, GB Lima, CB Sousa, JA Santiago-Neto, CH Lopes, FWRD Santos

Universidade de Fortaleza (UNIFOR), Fortaleza, CE, Brasil

Objetivos: Levantar os principais achados acerca da possível associação entre a infecção pelo SARS-CoV-2 e a manifestação de Púrpura Trombocitopênica Trombótica, compilando as complexidades do quadro e as dificuldades dos tratamentos mais evidenciados na literatura. **Material e Métodos:** Trata-se de uma revisão de literatura realizada pela análise de seis artigos publicados entre 2020 e 2021, nas línguas portuguesa e inglesa obtidos através das bases de dados PubMed e Science Direct. Os descritores utilizados na pesquisa estão de acordo com o Sistema de Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e são respectivamente “COVID-19” e “Púrpura Trombocitopênica Trombótica”. **Resultados:** Foram analisados seis relatos de caso que exemplificam a relação entre a COVID-19 e a Púrpura Trombocitopênica Trombótica (PTT). Especula-se que infecções agudas, como as causadas pelo coronavírus, engatilhem uma depleção da protease de clivagem do fator de

von Willebrand, o ADAMTS13, por mecanismos fisiopatológicos ainda não robustamente estabelecidos. De fato, já foram registrados casos de PTT após a exposição viral pela vacinação contra a COVID-19. O manejo desses pacientes é muitas vezes difícil visto que sintomas da PTT – piora da função renal, febre, alterações no nível de consciência e trombocitopenia – também são encontrados em quadros de COVID-19; essa sobreposição fisiopatológica estorva o reconhecimento diagnóstico da PTT, comprometendo a adoção rápida e eficiente de condutas terapêuticas para tratar o quadro. É válido mencionar a suposição de que a COVID-19 possa prolongar a duração do tratamento de PTT, favorecendo a progressão da doença. É pertinente ressaltar a importância do diagnóstico precoce da PTT já que, sem tratamento adequado, está associada a altas taxas de mortalidade. Dessa forma, o estudo dos tratamentos da PTT associada à COVID-19 fazem-se essenciais, apesar de ainda relativamente escassos. Houve consenso dos trabalhos estudados acerca da plasmáfereze terapêutica diária, primeira linha de tratamento para o quadro. Alguns deles, adicionalmente à plasmáfereze, encaminharam a administração de moduladores imunológicos como imunoglobulina endovenosa. Contudo, os artigos teceram discrepâncias quanto à necessidade de corticoterapia, recomendada e bem-sucedida de acordo com a maioria dos estudos, que relataram evolução favorável mediante o pulso de corticoides. Um deles ainda exaltou a eficácia da infusão de plasma fresco congelado. **Discussão:** Perante o exposto, observa-se que a infecção pelo SARS-CoV-2 possui relação notória com a PTT, o que tanto retarda como dificulta seu tratamento. Sofre-se com a carência de estudos concretos que possam contribuir para a formulação de uma abordagem sistemática e comprovadamente eficiente para a esquematização do diagnóstico da PTT durante a COVID-19. Quanto ao tratamento, há bons resultados com plasmáfereze e a administração de moduladores imunológicos. **Conclusão:** Pode-se observar que a PTT é um importante fator de piora da COVID-19, tanto pelas adversidades encontradas no diagnóstico do quadro clínico – que ocorre frequentemente de forma tardia – quanto pela escassez de conhecimentos acerca dos tratamentos. O progresso científico em relação ao tema há de trazer não só esclarecimentos aos profissionais da saúde quanto ao manejo dessas configurações patológicas complexas, como também o estabelecimento de um cuidado mais adequado e preciso para os pacientes acometidos.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2022.09.1118>

LIGA DE HEMATOLOGIA DE ALFENAS: DO SONHO À CONCRETIZAÇÃO

NB Silva, DS Couto, LLS Menezes, GS Bochi, FM Caetano, LS Vieira, ANF Silva, RT Ribeiro, LS Nogueira, IB Rabelo

Universidade Federal de Alfenas (UNIFAL), Alfenas, MG, Brasil

Introdução: É inegável a importância do trabalho das ligas acadêmicas tanto na complementação dos estudos na graduação quanto nas ações de extensão universitária e iniciação