

Objetivo: Analisar as diferenças epidemiológicas das fontes de TMO, e fomentar mais estudos sobre suas indicações, eficiência e intercorrências. **Materiais e métodos:** Estudo ecológico de série temporal a partir da coleta de dados do Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/DATA-SUS). Foram estudados os transplantes CTH da MO, Sangue periférico, e proveniente do Cordão Umbilical e Placentário (SCUP) de 2018 a 2022 no Brasil. O trabalho incluiu a análise das fontes de transplante (alogênico e autólogo), regiões e valor gasto. Utilizou-se o meio de estatísticas descritivas para a análise do estudo. **Resultados:** O total de CTH obtidas de SP e MO nos anos estudados foi de 12.042, o qual foi dividido em: 8.537 do SP, com 73,8% autólogo, 6,2% alogênico e 3.505 transplantes de MO, sendo 53% alogênico aparentado, 27% autólogo, e 20% alogênico não aparentado. Ao comparar as duas fontes em relação às regiões, vemos que o TCTH autólogo de SP obteve a maior quantidade em todas as regiões. Em segundo e terceiro lugar, vem respectivamente o alogênico de SP aparentado e alogênico não aparentado de MO na região Sul (n = 407 e 340), Centro Oeste (n = 52 e 20), e Nordeste (n = 383 e 141). Já na região Sudeste, ocorreu uma inversão dessas duas modalidades. Em seguida às outras fontes variam epidemiologicamente por região, se assemelhando apenas com a SCUP sendo a última fonte escolhida. O valor total gasto através do SP foi de aproximadamente 200 milhões, e o da MO foi de 260 milhões. Em relação aos anos, em 2020 o TCTH alogênico de SP aparentado ultrapassa as quantidades de alogênico de MO aparentado, ficando atrás do autólogo de SP. A obtenção de SCUP pouco variou ao longo dos anos estudados com o total de 23 casos, sendo 17 na região Sudeste e 6 na região Sul. **Discussão:** O SP tem sido utilizado amplamente como fonte de CTH para o TMO, dominando todas as regiões ao longo desses últimos anos. Em relação a segunda opção de fonte, é visto uma mudança epidemiológica nas regiões, como o Sudeste, que com maior quantidade populacional não seguiu as outras regiões ao ter como segunda principal fonte o alogênico de MO ao invés do alogênico de SP aparentado, impelindo discussões das premissas dessa preferência, visto o gasto público da mesma. Outro fato, são os números poucos expressivos de SCUP, já que sua utilização é uma alternativa terapêutica viável e em expansão no Brasil e no restante do mundo, apesar de suas limitações e da necessidade de ampliação das pesquisas nesta área. **Conclusão:** É evidente a necessidade de mais estudos e pesquisas nessa área para que profissionais possam se respaldar na correta escolha de fonte para o TMO, levando em consideração a individualização do tratamento e outros aspectos, como: estado e agressividade da doença, características do receptor e doador, fatores de risco, doença do enxerto-contra-hospedeiro, recidivas e custo total.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.952>

ANTI-CD19 CARs ARMED WITH NK RECEPTOR-DERIVED ACTIVATION DOMAINS DEMONSTRATE TO IMPROVE CAR-NK ANTITUMOR EFFECTOR FUNCTION AND ARE DIFFERENTIALLY ENHANCED BY DASATINIB

MHD Santos^a, JTC Azevedo^b, RN Silvestre^a, RDT Calado^a, DT Covas^a, V Picanç-Castro^a

^a Hemocentro Regional da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brazil

^b Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil

Natural Killer (NK) cells represent a cytotoxic group of cells that play important roles in immune surveillance and antitumor activities. They mediate the death of target cells through activating receptors in a Human Leukocyte Antigen (HLA)-unrestricted manner. NK cells can be obtained from a wide variety of allogeneic sources, opening roads for the development of a well-characterized and off-the-shelf product. As a result, these cells have become an attractive source for cancer immunotherapy. The most recent application of NK cells in immunotherapy is through the generation of CAR-NK cells, which are redirected to specific cancer epitopes. The co-stimulatory region of CARs used to generate CAR-NK cells are primarily derived from those developed to activate T-cells, therefore, it may not be well suitable to properly activate NK cells to make them exert their full cytotoxic potential. In this context, we developed new CAR constructs combining in their stimulatory regions molecules that naturally are involved in NK activation and compared with the commonly used 4-1BB-CD3 ζ based CAR, aiming to improve effector functions of CAR-NK cells. It is described the capacity of Tyrosine Kinase Inhibitors (TKI) to improve NK cells cytotoxic function, therefore, in combination with the new CARs, we assessed the treatment of CAR-NK cells with the TKI Dasatinib to enhance CAR-NK effector function in the context of antitumor activity. NK-92 cells were lentivirally transduced with viral particles containing the coding sequences of 4th generation anti-CD19 CARs, named: A (4-1BB-CD3 ζ), B, C and D. Then, the CAR⁺ cells were FACS-sorted based on the same fluorescence intensity in order to generate populations with equal CAR presence on the cell membrane. Next, cytotoxicity, degranulation and cytokine production were assessed in co-culture assays against CD19-expressing Nalm-6 or Raji (leukemia and lymphoma, respectively) cell lines. For Dasatinib treatment, the CAR-NK cells were incubated for 24 hours with 10nM of the inhibitor or DMSO as control and then the cells were washed and co-culture assays were performed against Nalm-6 and Raji cells. Using flow cytometry based cytotoxicity assay, CAR-NK cells demonstrated higher killing capacity against either Nalm-6 and Raji cells in all different effector:target ratios, compared with non-transduced NK-92 cells. This

higher cytotoxicity was corroborated by the increase in CD107a detection on the cell surface of CAR-NK cells (degranulation). This robust cell activation resulted in higher production of the pro-inflammatory cytokines IFN- γ and TNF- α compared with non-transduced cells. The effector functions against Nalm-6 performed by the cells carrying the CARs C and D demonstrated to be superior compared with CARs A and B. However, when the target was Raji cells, there were no differences between the constructions. Strikingly, the treatment of the CAR-NK cells with Dasatinib enhanced almost 40% in cell cytotoxicity against Raji cells. Interestingly, considering assays against Nalm-6 cells, only the cells expressing CARs C and D demonstrated enhancement in effector functions, probably due the differences in the activation domains, with an augment of about 50% in cell cytotoxicity, and higher degranulation and cytokine production compared to cells expressing CARs A and B. Taken together, these findings indicate that the use of NK-specific molecules in the CAR stimulatory domain augments the effector function potency of NK-92 cells. Furthermore, the utilization of the Src kinase inhibitor Dasatinib appears to further amplify the antitumor activity of CAR-NK cells in a CAR-specific manner.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.953>

MOTIVOS DE DESCARTE DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOIÉTICAS CRIOPRESERVADAS

MC Mendonça, FS Ghaname, TFN Araújo, ML Puls, MC Braga, NCN Lima, VRH Nunes, VS Freitas, EM Almeida, C Almeid-Neto

Serviço de Hemoterapia do DASA Hospital Nove de Julho, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: O desenvolvimento de técnicas que permitiram a criopreservação de Células Progenitoras Hematopoéticas (CPH) para uso futuro foi o fundamento básico para desenvolvimento do Transplante de Células Progenitoras Hematopoéticas (TCTH). A eficiência da criopreservação e manutenção de células criopreservadas por longos períodos já estão bem estabelecidas, entretanto, há necessidade de otimização do armazenamento, com adoção de medidas para manter em estoque somente as unidades que realmente têm expectativa de utilização. Rotinas para manejo e descarte de CPH necessitam ser implementadas, embora um consenso do tempo ideal ou tempo máximo de manutenção do armazenamento ainda não esteja bem estabelecido. **Objetivo/método:** Apresentar nossa rotina para avaliação de manutenção de células criopreservadas, de forma a otimizar o armazenamento e estabelecer condutas para o descarte de CPH, já prevendo os possíveis motivos de descarte no momento da coleta de células. Avaliamos os motivos de descarte de CPH coletadas em nosso serviço, no período de janeiro de 2014 a 30 de junho de 2023, por meio da análise retrospectiva das autorizações para descarte. **Resultados:** No período de janeiro de 2014 a julho de 2023 foram realizados descarte de CPH criopreservadas de 71 pacientes. Em nossa análise, verificamos descarte de 64 pacientes (90,2%) devido ao óbito do receptor, tivemos

três descartes (4,2%) por mudança de programação do paciente (suspensa a realização de TCTH), dois descartes (2,8%) por impossibilidade de contato com o paciente (armazenamento de CPH superior a 10 anos). Tivemos um descarte (1,4%) por número insuficiente de células e um descarte (1,4%) por cultura positiva para fungo. Não ocorreu descarte por ruptura de cadeia do frio ou unidades acidentadas ou baixa viabilidade detectada após o armazenamento. **Conclusão:** O óbito foi a principal causa de descarte em cerca de 90% dos pacientes, seguido por mudança na programação do paciente. Uma verificação anual do status do receptor é realizada, de forma a identificar aqueles pacientes que ainda podem se beneficiar do transplante. Definir critérios para descarte de unidades autólogas e alogênicas, quando os pacientes não mais necessitarem destas células, ou quando houver causas que impliquem em sua indisponibilidade, é parte importante do processo de terapia celular. Estas possibilidades devem ser abordadas no momento da coleta destas unidades, podendo já ser previstas no termo de consentimento de coleta por aférese e em contratos de armazenamento.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.954>

AValiação de Eficácia do Transplante de Medula Óssea Através da Citogenética e da Citometria de Fluxo em Pacientes Oncohematológicos do Estado do Ceará

MLRR Borges^a, RSM Laranjeira^a, LFB Nogueira^a, MGB Fernandes^a, LEM Carvalho^a, FBD Filho^b

^a Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará (HEMOCE), Fortaleza, CE, Brasil

^b Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), Fortaleza, CE, Brasil

O Transplante de Células Tronco Hematopoética (TCTH) é parte fundamental da terapia curativa para pacientes oncohematológicos. Contudo, a taxa de recidiva da doença pós TCTH é bastante variável. Sendo assim, é de extrema importância a análise de doença residual mínima e anormalidades citogenéticas residuais nesses pacientes pós TCTH para avaliação da eficácia do transplante, possibilitando condicionamento terapêutico eficaz. Logo, este estudo tem como objetivo avaliar a presença de anormalidades citogenéticas residuais e doença residual mínima em pacientes oncohematológicos do Centro de Hematologia e Hemoterapia do Estado do Ceará (HEMOCE) que passaram por transplante de medula óssea, através da análise de cariótipo com bandeamento G, Hibridização *in situ* Florescente (FISH) e imunofenotipagem por citometria de fluxo. No período de out/2021 à jun/2023 foram recebidos e analisados 32 pacientes, que passaram por TCTH, tendo 22 (68,7%) recebido transplante de doadores de sexo oposto e 10 (31,3%) recebido de doadores do mesmo sexo. Destes, nove eram portadores de Leucemia Mieloide Aguda (LMA), 12 eram portadores de Leucemia Linfóide Aguda de linhagem B (LLA-B), um era portadores de Leucemia Linfóide Aguda de linhagem T (LLA-T), três de Leucemia Mieloide Crônica (LMC), um de