

the importance of genes that are critical in the pathogenesis, progression, and are potentially essential in the treatment of hematologic malignancies. This study highlights the importance of genetic understanding in the study of large populations, and we believe that the integration of these genetic and molecular discoveries presupposes the transformation of the management of these diseases.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.242>

PLASMINOGEN ACTIVATING RECEPTOR UROKINASE (U-PAR): INTERACTION AND IMPLICATIONS IN TUMOR MICROENVIRONMENT IN LEUKEMIAS

JSV Campelo ^a, FLO Gomes ^a, AP Alcântara ^a,
MOO Nascimento ^b, IPC Tavares ^c, JNV Silva ^{b,c},
NA Fraiji ^a, SRL Albuquerque ^{a,c},
MS Gonçalves ^d, JPM Neto ^{a,b,c,e}

^a Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Hematologia, Universidade do Estado do Amazonas (PPGH-UEA), Manaus, Brazil

^b Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas (PPGCF), Universidade Federal do Amazonas (UFAM), Manaus, Brazil

^c Pós-Graduação em Imunologia Básica e Aplicada (PPGIBA), Universidade Federal do Amazonas (UFAM), Manaus, Brazil

^d Instituto Gonçalo Moniz (IGM), Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Salvador, Brazil

^e Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Governador Valadares, Brazil

Objectives: The urokinase-like plasminogen activator receptor (uPAR) interacts with its ligand (uPA) to convert plasminogen into plasmin, which degrades components of the extracellular matrix. Plasminogen activation can influence many normal and pathological processes through interactions that culminate in cell activation, adhesion, migration and extravasation. This study aimed to describe the implications of uPAR-mediated plasminogen activation in leukemias, exploring its interaction with the tumor microenvironment.

Materials and methods: This is an integrative review following the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews guidelines for reports, searching for published data available on the descriptors “uPAR”, “leukemia” and “genetic expression”. The research was carried out on the MEDLINE (PubMed), Science Direct, Google Scholar and Scielo platforms, covering the last 10 years (2015-2024) with only 23 articles meeting the criteria for approaching the proposed theme. **Results:** Studies have shown high levels of suPAR and positive surface expression of uPAR associated with decreased chemosensitivity in patients with M0-M5 AML, where blasts expressing the surface receptor have been observed. The increase in uPAR levels was related to hyperfibrinolysis in patients with acute promyelocytic leukemia (APL) and associated with increased invasive proteolytic activity, interaction of tumor cells with the immunosuppressive microenvironment, causing immune

evasion and dysfunction of effector cells. Similar results were demonstrated in patients with AML, ALL and biphenotypic leukemia, where high uPAR expression was associated with the invasive capacity of leukemia cells, and involved in the interaction of tumor cells with a suppressive microenvironment, which may influence the lymphocyte-mediated immune response. In addition to observations on altered expression, transcription variants were identified that can act as ceRNAs (uPAR Δ5/ Δ6/ uPAR Δ6/7) in myeloid lineage cells, demonstrating higher levels in monoblasts. **Discussion:** The high expression of the receptor in leukemic blasts of AML M0-M5 evidences its role in the invasion and metastasis of malignant cells. The ability of the receptor to influence the immune response has been shown to be an indicator of poor prognosis and a potential marker of risk stratification. The direct interaction of stromal and leukemic cells denotes the formation of a competitive niche that can favor malignant cells. In addition, the identified variants suggest a negative modulation in the cell-matrix interaction, favoring the proliferation and progression of leukemia. In short, if there is no conversion of plasminogen into plasmin, which is also involved in angiogenesis, it leads to a decrease in nutrients and O₂ in leukemia cells. **Conclusion:** The studies pointed to the contribution of the receptor in tumor progression, immune evasion and resistance to treatment, suggesting that the receptor is a target in the therapeutic potential, that is, the key molecule to limit the interactions of the plasminogen activation system, in order to suppress tumorigenesis. The recent development of anti-urokinase receptor antibodies has shown promise in blocking the interactions of the receptor and its ligand, thereby inhibiting the proteolytic cascade. In addition, the recipient can also improve the effectiveness of hematopoietic stem cell transplants.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.243>

RECONSTITUIÇÃO DO SISTEMA IMUNOLÓGICO HUMANO EM MODELO MURINO IMUNOSSUPRIMIDO

MS Cavalcante ^{a,b}, FMS Lima ^{a,b}, APS Ferreira ^{a,b},
JMS Feitoza ^{a,b}, LA Kido ^b, F Guimarães ^{a,c},
LAR Ono ^{a,c}, MLCD Nascimento ^{a,c},
MVC Seabra ^{a,c}, PP Zenatti ^{a,b}

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

^b Centro de Pesquisa Boldrini (CPB), Campinas, SP, Brasil

^c Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti (CAISM), Campinas, SP, Brasil

Objetivos: Padronizar o processo de humanização do sistema imune de camundongos imunodeficientes da linhagem NSG, utilizando células-tronco hematopoéticas CD34⁺. **Materiais e métodos:** Amostras de sangue de cordão umbilical (UCB) humano foram obtidas do biobanco do Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti (CAISM/UNICAMP) e criopreservadas em nitrogênio líquido. Para a obtenção de

células CD34⁺, as amostras de UCB foram descongeladas a 37 °C em PBS 1X + 2% de FBS e purificadas magneticamente com o kit de seleção positiva de CD34⁺ da Miltenyi. As células foram incubadas com MicroBeads magnéticas e FCRblocking, conforme as instruções do fabricante, e inseridas no campo magnético gerado pelo aparato de purificação. Antes de implantar as células CD34⁺ nos animais, eles passaram por um processo de condicionamento que consiste na irradiação total do corpo em dose subletal. Para identificar a dose ideal de irradiação, 15 camundongos NSG foram divididos em 2 grupos que receberam 2,5 Gy (grupo 1; n=5) e 2,0 Gy (grupo 2; n=10). Em seguida, um novo estudo avaliou o processo de humanização em 08 camundongos NSG que receberam 23 mil células CD34⁺ (proveniente de 2 doadoras), por via intravenosa em 100 µL de PBS 1X. O acompanhamento do xenotransplante de células-tronco ocorreu pelo monitoramento de células hCD45⁺ no sangue periférico dos animais por citometria de fluxo e os dados foram analisados no software FlowJo. Animais com > 25% de células hCD45⁺ no sangue periférico foram considerados humanizados. Além disso, foi realizada análise histológica com coloração por HE para avaliar a presença de infiltrados de células hematopoéticas nos tecidos murinos. Dados de sobrevida e peso dos animais também foram registrados. **Resultados:** Após 23 dias da irradiação, 80% e 20% dos animais morreram, nos grupos 1 e 2, respectivamente. No teste de humanização, três animais (37,5%) apresentaram > 25% de células hCD45⁺ no sangue periférico, no intervalo de 10-16 semanas, com maior proporção de linfócitos B (LB ~45%) em relação aos linfócitos T (LT ~7,29%) no sangue periférico e 4 camundongos (50%) morreram nos primeiros 38 dias após o transplante das células-tronco. Análise histológica revelou infiltrado hematopoético no baço. **Discussão:** A irradiação de 2,0 Gy é a dose ideal para o condicionamento pré-humanização dos camundongos da linhagem NSG. Obteve-se sucesso no processo de humanização dos animais, que foi confirmada pela presença de > 25% de células hCD45⁺ no sangue periférico, mas ainda é necessário mais estudos para entender porque a relação de linfócitos B x linfócitos T encontrada (81% LB x 14% LT) está diferente do descrito na literatura (5-10% LB x 70-85% LT CD3⁺). Uma proposta é humanizar camundongos com idade inferior a 4 semanas, pois animais mais novos tendem a apresentar as populações linfocitárias condizentes com o esperado. O processo de purificação das células CD34⁺ será otimizado para que a pureza final seja > 90%. Essa padronização poderá implicar diretamente na mortalidade, que pode ter sido causada pelos linfócitos T ativados que foram injetados junto com as CD34⁺ purificadas (pureza < 90%). **Conclusão:** Os dados sugerem que houve o desenvolvimento hematopoético humano nos camundongos NSG, com predominância de linfócitos B. Assim, para padronizar a humanização é essencial otimizar a purificação das células-tronco e investigar a reconstituição das células imunológicas no modelo murino. CEUA: 0045/2024; CEP: CAAE #59137022.9.0000.5376.

PAPEL DAS BACTÉRIAS NA PATOGÊNESE DA REAÇÃO FEBRIL NÃO-HEMOLÍTICA PÓS-TRANSFUSIONAL: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

IFM Heineck, IA Estevam, WLA Costa, JFC Sampaio, SL Vasconcelos, BS Araujo, IGB Rocha, JL Vasconcelos, AP Souza, SL Rodrigues

Universidade Estadual do Ceará (UECE), Fortaleza, CE, Brasil

Objetivos: A compreensão quanto à patogênese da Reação Febril Não-Hemolítica Pós-Transfusional (RFNH) é crucial para aprimorar as estratégias de prevenção e manejo desta condição. Este trabalho visa explorar a influência bacteriana na RFNH, a fim de contribuir para a melhoria das práticas transfusionais e para a minimização desta complicação. **Material e métodos:** Nesta revisão, foram buscados artigos dos últimos 10 anos nas bases PubMed e Scielo, com os descritores “Non-Hemolytic Transfusion Reaction” AND “Infeccion” OR “Bacterial Contamination” OR “Pathogenesis”. Dos 40 artigos encontrados, em inglês e português, 3 foram selecionados. **Resultados:** O papel das bactérias na patogênese da RFNH ainda é pouco citado. Alguns autores afirmam que esses agentes poderiam sim contribuir para a reação, mas são subnotificados devido à formação de biofilmes e ao fato de não serem passíveis de proliferação nos meios de cultura. As principais vias patogênicas da RFNH seguem associadas à produção de anticorpos anti-HLA e à liberação de citocinas, sendo a contaminação bacteriana colocada como uma etiologia dissociada. **Discussão:** Em artigo de 2020, os autores elucidam que, em um número significativo de casos, os sintomas típicos de RFNH são identificados, mas as culturas de sangue do paciente e/ou da bolsa transfundida são negativas. Isso nos leva a questionar uma possível subnotificação do papel das bactérias na patogênese da RFNH. Sugere-se que a formação de biofilme na bolsa de sangue e a presença de patógenos viáveis, mas não cultiváveis (VBNC), seriam as principais causas dessa subnotificação. Emerge também a compreensão de que, nas transfusões de concentrados de plaquetas, estes fragmentos celulares podem representar agentes-chave, atuando como vetores de contaminação bacteriana, mesmo na ausência de bactérias livres na corrente sanguínea. Em meta-análise de 2024, concluiu-se que o uso de filtros de Leucorredução foi fator protetivo para a ocorrência de RFNH. Contudo, a prática de Leucorredução é associada, particularmente, à prevenção da transmissão de Citomegalovírus (CMV), e não à profilaxia para contaminação bacteriana, não nos permitindo associar necessariamente a RFNH à presença de procariontes no material transfundido. Segundo estudo de 2022 voltado para a patogênese da RFNH, as 2 principais vias são a produção de anticorpos contra o antígeno leucocitário humano dos pacientes transfundidos e a liberação de citocinas (como o pirogênio endógeno e a Interleucina-1) pelos produtos sanguíneos durante o armazenamento. Com efeito, o papel dos microorganismos procariontes nesta reação ainda não é bem considerado, já que as etiologias das Reações Transfusionais (RT) são