

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

