

^c Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

^d Programa de Pós-Graduação em Biociências e Biotecnologia, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto (FCFRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

^e Programa de Pós-Graduação em Oncologia Clínica, Células-Tronco e Terapia Celular, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

^f Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto (FCFRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

^g Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

A esclerose sistêmica (ES) é uma doença autoimune caracterizada por fibrose da pele e de órgãos internos, desregulação imunológica e vasculopatia. O transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas (TACTH) tem sido investigado como opção de tratamento para pacientes com formas graves e progressivas de ES. Embora os pacientes apresentem significativa melhora clínica e histopatológica da fibrose cutânea após o transplante, pouco se sabe sobre os mecanismos celulares e moleculares envolvidos no procedimento, especialmente sobre o eixo inflamação-fibrose. Assim, o objetivo do presente trabalho é determinar como o TACTH em pacientes com ES afeta o fenótipo e a funcionalidade de queratinócitos (células diretamente envolvidas no eixo patológico inflamação-fibrose) e como essas alterações se associam com o quadro clínico dos pacientes. Este estudo tem desenho longitudinal-retrospectivo e incluirá análises sorológicas (por ELISA e Multiplex) e de expressão gênica em biópsias de pele de pacientes com ES submetidos ao TACTH na Unidade de Transplante de Medula Óssea do HCFMRP-USP. Dados clínicos serão colhidos a partir dos prontuários médicos dos pacientes. Em laboratório, a linhagem celular de queratinócitos humanos HaCaT será exposta ao soro de pacientes pré e pós TACTH, e analisada para alterações fenotípicas, funcionais, de expressão gênica e proteica. Acreditamos que com o bloqueio da resposta autorreativa e inflamatória através do TACTH, o soro dos pacientes apresentará diminuição de sinais fibroinflamatórios, refletindo adequada funcionalidade dos queratinócitos e menor comprometimento cutâneo dos pacientes. Resultados anteriores de nosso grupo já demonstraram alteração na expressão tecidual de NF- κ B e E-caderina, bem como na concentração sérica de S100A9 antes e após o TACTH. No atual momento, o presente projeto encontra-se em andamento e resultados prévios apontam que a linhagem celular de queratinócitos não sofre alterações em sua viabilidade e proliferação quando exposta ao soro dos pacientes (seja pré ou pós-transplante). Contudo, a morfologia das células se torna fusiforme e fibroblastóide ao serem expostas ao soro dos pacientes pré-TACTH, o que indicaria uma provável indução do processo de transição epitélio-mesênquimal (que contribui para a progressão da fibrose na doença)

e abre questionamentos para investigar a interferência do TACTH sob este fenômeno.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2022.09.504>

ANÁLISE DAS REAÇÕES ADVERSAS AO TISAGENLECLEUCEL: UMA REVISÃO DOS PRINCIPAIS ESTUDOS CLÍNICOS

GB Silva, DTM Nascimento, GM Silva, GV Fogolin, LS Magalhães, VRS Fantinelli, GW Gomes

Curso de Graduação em Farmácia, Universidade Cidade de São Paulo (UNICID), São Paulo, SP, Brasil

Objetivo: O presente estudo visa elencar as reações adversas (RAs) reincidentes e relevantes ao tisagenlecleucel (Kymriah®) nos principais ensaios clínicos realizados com esse medicamento. **Material e métodos:** A partir da base de dados Clinical Trials (clinicaltrials.gov), foram listados 27 estudos com a palavra-chave tisagenlecleucel, dos quais 4 foram selecionados. Baseando-se nos estudos mais evidentes nas cartas de aprovação das agências regulamentadoras no Brasil e na Europa, sendo eles o ELIANA (NCT02435849), ELARA (NCT03568461), EISIGN (NCT02228096) e JULIET (NCT02445248). **Resultados:** Os 4 estudos avaliaram 355 pacientes: 143 portadores de leucemia linfoblástica aguda (LLA) de células B refratária, 115 de linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) e 97 de linfoma folicular (LF). Do estudo ELIANA, realizado com 79 pacientes com LLA, os percentuais de pacientes que manifestaram RAs graves foram de 63,29% com síndrome de liberação de citocinas (SLC) e 18,99% com neutropenia febril. Outras RAs reportadas foram 37,97% com hipogamaglobulinemia e 31,65% com anemia. No estudo EISIGN, também de LLA, realizado com 64 pacientes, as taxas de SLC foram de 64,06% e de neutropenia febril de 35,94%. Referente às RAs não graves, destaca-se a hipogamaglobulinemia com 51,56%, e a anemia com 42,19% dos casos. O estudo ELARA, realizado com 97 pacientes, demonstrou que apenas 19,59% dos doentes manifestaram SLC grave e 6,19% neutropenia febril grave. Sobre as RAs não graves, a neutropenia apresentou 42,27% e a SLC somente 30,93%. Em referência aos pacientes com LDGCB, o principal estudo em andamento é o JULIET, realizado com 115 pacientes e que, até o momento, apresentou as seguintes RAs graves: 27% de SLC e 8,7% de neutropenia febril. Outras RAs observadas foram a trombocitopenia, com 39,1% dos pacientes, e eventos neurológicos, em 20%. **Discussão:** O tisagenlecleucel é uma terapia que utiliza células T autólogas geneticamente modificadas para expressar o receptor de antígeno quimérico (CAR) anti-CD19, capaz de reconhecer a célula tumoral e favorecer sua eliminação. Esse modelo de terapia celular é denominado células CAR-T. Os ensaios clínicos analisados estudaram a efetividade e segurança desse medicamento na LLA de células B refratária, LGCB e LF. Dentre as RAs reportadas, a SLC é uma resposta aguda do organismo com uma acentuada produção de citocinas, e seus sintomas envolvem febre alta, calafrios, mialgia, artralgia, náusea, vômito, entre outros. A hipogamaglobulinemia é definida por de uma diminuição dos níveis séricos de

anticorpos, o que pode resultar em imunodeficiência. Embora as RAs apresentadas tenham sido reincidentes e graves nos estudos avaliados, todas são manejáveis para garantir a segurança do paciente. Ademais, algumas RAs como náuseas, vômitos, diarreia e dor abdominal, embora observadas nos estudos com o tisagenlecleucel, apresentaram baixa incidência quando comparamos ao observado nos tratamentos convencionais como a quimioterapia e a radioterapia. **Conclusão:** As principais RAs reportadas nos estudos com tisagenlecleucel foram a SLC, neutropenia febril, anemia e hipogamaglobulinemia, sendo as duas primeiras consideradas mais graves. São necessários mais dados em grande escala sobre a segurança do tratamento para melhor quantificação, manejo e prevenção das RAs.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2022.09.505>

GRANULOCYTE-COLONY STIMULATING FACTOR (G-CSF) ENHANCES THE MOBILIZATION OF BONE MARROW-DERIVED MESENCHYMAL STEM CELLS IN THE PERIPHERAL BLOOD OF BALB/C MICE

FS Silva ^{a,b}, F Magalhães-Gama ^{b,c}, WLL Neves ^b, NP Garcia ^b, HNS Ibiapina ^b, AM Tarragô ^{b,d}, EB Leon ^a, AG Costa ^{a,b,d}, A Malheiro ^{a,b,d}, ND Araújo ^{a,b}

^a Universidade Federal do Amazonas (UFAM), Manaus, AM, Brazil

^b Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (HEMOAM), Manaus, AM, Brazil

^c Instituto René Rachou, Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Belo Horizonte, MG, Brazil

^d Universidade do Estado do Amazonas (UEA), Manaus, Brazil

Introduction: Mesenchymal stem cells (MSCs) have emerged in recent years as beneficial tools for cell therapy and autologous/allogeneic transplantation and their clinical harnessing considers the bone marrow (BM) and peripheral blood (PB). However, this requires a process of endogenous mobilization that offers a non-invasive alternative. Thus, granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) and AMD3100 (Plerixafor®) are well known and clinically approved to stimulate MSCs mobilization, but data on their potential activity in MSCs mobilization are still scarce. **Objective:** Evaluate the influence of G-CSF and AMD3100 stimulation on MSCs mobilization from BM to PB in BALB/c mice. **Material and methods:** For this study, 45 male BALB/c mice aged 3-4 weeks were used. They were divided into 5 groups: PBS+PBS control group (CG, n = 9), PBS +G-CSF group (n = 9), PBS+AMD3100 group (n = 9), G-CSF+PBS group (n = 9) and G-CSF+AMD3100 group (n = 9). Pre-treatment was performed with intraperitoneal (i.p.) injections of phosphate-buffered saline (PBS, 160 µl/i.p.) or G-CSF (200 µg/kg/i.p.) for 4 consecutive days. On day 5 (D5), 24 hours after the last injection of PBS or G-CSF, mice were also injected with PBS or AMD3100 (5 mg/kg/i.p.). After 1 hour, BM and PB samples were subsequently collected. The mobilized CD14+CD73

+CD90+CD105+ MSCs were then evaluated *ex vivo* using Flow Cytometry. Statistical analyzes were performed through GraphPad Prism (v.5) using One-way ANOVA test with Tukey's post-test. **Results and discussion:** Based on this study, it was found that there were no statistically significant differences for MSCs mobilization in the BM in any of the studied groups; however, the PBS+AMD3100 group had the highest rate of MSCs enrichment within the BM. Notably, mice of the G-CSF+PBS group exhibited the highest rate of MSCs mobilization in the PB when compared to the CG (p < 0.0001), while the G-CSF+AMD3100 group showed no statistically significant difference for MSCs mobilization in PB. Furthermore, the mice of the PBS+G-CSF group and the PBS +AMD3100 group did not exhibit a significant increase in MSCs mobilization in the PB. **Conclusion:** With these results, it is verified that the pre-treatment with G-CSF is the most suitable to induce the MSCs mobilization to PB in a dose-dependent manner. Our data demonstrated that AMD3100 proved not to be suitable for MSCs mobilization in both BM and PB. **Funding:** FAPEAM, CAPES and CNPq.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2022.09.506>

THE EFFECT OF GRANULOCYTE COLONY-STIMULATING FACTOR (G-CSF) ADMINISTRATION ON CYTOKINE PRODUCTION BY BONE MARROW AND PERIPHERAL BLOOD DERIVED STEM CELLS IN PRIMARY CULTURE

AB Lima ^{a,b}, F Magalhães-Gama ^{b,c}, WLL Neves ^b, NP Garcia ^b, HNS Ibiapina ^b, AM Tarragô ^{b,d}, EB Leon ^a, AG Costa ^{a,b,d}, A Malheiro ^{a,b,d}, ND Araújo ^{a,b}

^a Universidade Federal do Amazonas (UFAM), Manaus, AM, Brazil

^b Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (HEMOAM), Manaus, AM, Brazil

^c Instituto René Rachou, Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Belo Horizonte, MG, Brasil

^d Universidade do Estado do Amazonas (UEA), Manaus, Brazil

Introduction: Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) is a growth factor that plays an essential role in the modulation of hematopoiesis through direct effects on proliferation, survival, and mobilization of bone marrow (BM) and peripheral blood (PB) derived stem cells (SCs). **Objective:** Evaluate the influence of G-CSF administration on cytokine production by SCs derived from BM and PB in primary culture. **Material and methods:** SCs were isolated from BM and PB from 27 BALB/c mice pre-treated for 4 consecutive days with intraperitoneal (i.p.) injections of phosphate-buffered saline (PBS) solution (160 µl/i.p.) or G-CSF (200 µg/kg) at 24-hours intervals. On day 5 (D5), mice were also injected with PBS or G-CSF again. SCs were obtained through BM mononuclear cell isolation by Ficoll-Hypaque™ gradient and then stimulated or not with G-CSF in cell culture. Cytokines in the supernatant were