

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