

multidisciplinar identificando momentos possíveis, pontuais e adequados para abordagens que vão além do aspecto técnico e valorizam o cuidado integral e o engajamento da equipe envolvida no processo transfusional. **Conclusão:** A captação de doadores de sangue no ambiente hospitalar, por meio da sensibilização de familiares e acompanhantes, revelou-se uma estratégia efetiva, especialmente quando conduzida com empatia e interdisciplinaridade. A abordagem humanizada proporcionou não apenas aumento nas doações, mas também contribuiu para a disseminação da cultura da doação voluntária e consciente e a formação de uma consciência social e solidária nos diferentes contextos em que a ação foi desenvolvida. Recomenda-se a continuidade e ampliação desta prática, bem como sua incorporação em políticas institucionais de incentivo à doação de sangue.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2025.105186>

ID - 569

REPLACING A MECHANISTIC BLOOD COAGULATION MODEL WITH MACHINE LEARNING: A BENCHMARK STUDY FOR ACCELERATED THROMBOTIC RISK PREDICTION

MA Bannoud^a, TD Martins^b, SAL Montalvão^a, JM Annichino-Bizzacchi^a, RM Filho^a, MRW Maciel^a

^a Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brazil

^b Universidade Federal de São Paulo, Diadema, SP, Brazil

Introduction: Recurrent venous thromboembolism (RVTE) is a major clinical concern due to its high recurrence rate and complex, patient-specific pathophysiology. Recently, hybrid models that integrate clinical data with mechanistic simulations have shown promise in improving risk prediction. One such approach combines artificial neural networks (ANNs) with a system of ordinary differential equations (ODEs) that simulates the biochemical cascade of thrombin generation. However, this hybrid model presents two major limitations: it is not differentiable end-to-end due to the embedded ODE solver, and the numerical integration of stiff ODEs during optimization is computationally expensive. These limitations hinder model scalability and real-time applicability in clinical settings. **Aim:** This study aims to accelerate and simplify thrombotic risk modeling by replacing the mechanistic ODE system with data-driven machine learning (ML) models. Specifically, it benchmarks the performance of different ML regressors as surrogates for the ODE system within the optimization of an ANN-based hybrid model for RVTE prediction. **Material and methods:** Data from 235 patients with a first episode of venous thromboembolism (VTE) were used. The original hybrid model mapped 39 clinical and hematological variables to eight sensitive kinetic parameters via a multi-layer perceptron (MLP). These parameters were then input into a system of ODEs to simulate patient-specific thrombin

generation and compute the endogenous thrombin potential (ETP), a key biomarker for RVTE classification. In this work, the ODE solver was replaced with ML regressors trained to approximate ETP outputs directly from the kinetic parameters. Ten ML models were evaluated as ODE surrogates, including ANN, Gaussian process regression, support vector regression, random forest, and gradient boosting. Each surrogate was integrated into the optimization pipeline and benchmarked across 192 configurations using eight metaheuristic optimization algorithms (MOAs), including Grey Wolf Optimizer (GWO), Genetic Algorithm, and Particle Swarm Optimization. Metrics included AUC, sensitivity, specificity, and optimization accuracy. **Results:** Replacing the ODE system with machine learning surrogates significantly improved optimization efficiency without compromising performance. The ANN-based surrogate model, combined with the Grey Wolf Optimizer (ANN-Surrogate-GWO), achieved an AUC of 0.89, true positive rate of 0.93, and true negative rate of 0.89 on the test set. This approach reached 97.97% relative accuracy on the optimization objective and reduced computation time by over 95%, while preserving the physiological relationship between kinetic parameters and thrombin dynamics, enabling faster and more reliable RVTE risk prediction. **Discussion and conclusion:** This work demonstrates the feasibility and benefits of replacing computationally intensive mechanistic ODE models of the blood coagulation cascade with machine learning surrogates for clinical prediction tasks. By preserving the physiological mapping from kinetic parameters to thrombin potential, the surrogate approach maintains interpretability while drastically accelerating optimization. The ANN-Surrogate-GWO configuration emerged as a clinically viable and computationally efficient alternative for RVTE risk prediction. These findings suggest that ML-based emulators of mechanistic models offer a scalable path forward for biomedical modeling, enabling broader integration into real-time, patient-specific decision support systems.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2025.105187>

ID - 3054

RHOA E RHOC COMO REGULADORES DA SINALIZAÇÃO DE p53/p21 EM CÉLULAS MIELOIDES

CS Meggiolaro^a, AD Ferreira^a, SSC Sampaio^a, ASS Duarte^b, PSSM Ferrari^a, DFV Ramos^a, MCC Ramalho^a, GRS Mendonça^a, SS Mosna^a, STO Saad^b, M Lazarini^a

^a Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

^b Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil

Introdução: A presença de mutações no gene TP53 é fator prognóstico em leucemia mieloide aguda (LMA) e, apesar de serem encontradas em baixa frequência, mecanismos adicionais de inativação da via de sinalização de p53 são

encontrados em todos os pacientes. A proteína p21, alvo de p53, é conhecida como regulador do ciclo celular, podendo exercer outros papéis, assumindo caráter supressor tumoral ou oncogênico a depender da sua localização subcelular. Devido ao seu papel central, a regulação da via de p53 é complexa e evidências apontam para a participação das pequenas GTPases RHOA e RHOC. Porém, a relação entre as vias de sinalização de p53/p21 e RHOA/C nunca foi avaliada em células mieloides. **Objetivo:** Avaliar os efeitos do silenciamento de RHOA ou RHOC na expressão e localização subcelular de p53 e p21 em células mieloides irradiadas com UVC. **Material e método:** Linhagem mielóide OCI-AML3 (TP53 selvagem) e U937 (TP53 mutado) foram estavelmente transduzidas com lentivírus para silenciamento de RHOA (shRHOA) ou RHOC (shRHOC). Lentivírus contendo shRNA inespecífico foram utilizados como controle (shCTRL). O silenciamento foi confirmado por western blot. A expressão de p53 foi induzida através de irradiação com UVC. As células foram analisadas por western blot e microscopia confocal de imunofluorescência após 2-24hs de exposição à UVC. A expressão de p53 foi também avaliada por citometria de fluxo. A colocalização entre p53/p21 e o núcleo celular (DAPI) foi analisada nas imagens de microscopia com o software CellProfiler™ e quantificada por correlação de Pearson. **Resultados:** Células shRHOA ou shRHOC apresentaram redução de mais de 70% de expressão nas respectivas proteínas em comparação as células shCTRL. Interessantemente, o silenciamento de RHOA, por si, induziu a expressão de p53 em OCI-AML3 e de p21 em ambas linhagens. Em células OCI-AML3, a irradiação com UVC induziu a expressão de p53 nas primeiras horas após exposição, com posterior redução. O tempo de 4 horas após irradiação foi escolhido para os experimentos seguintes. Células OCI-AML3 shRHOA e shRHOC também apresentaram aumento de p53 após irradiação. Células shRHOA apresentaram p53 mais citoplasmática em comparação as células controle ($p < 0,05$), enquanto células shRHOC apresentaram p53 aberrantemente mais nuclear ($p < 0,05$). Este mesmo perfil foi observado em p21. Conforme esperado, houve deslocamento de p53 e de p21 para o núcleo após irradiação nas células controle. Porém, houve falha nas células shRHOA e RHOC no deslocamento nuclear de ambas as proteínas. Células U937 apresentaram distribuição de p21 mais aleatória em comparação às OCI-AML3. O silenciamento de RHOA em U937 não alterou significativamente esse padrão. Após UVC, observamos tendência à redistribuição citoplasmática em shRHOA ($p < 0,0001$). **Discussão e conclusão:** O aumento da expressão de p53 em células silenciadas para RHOA converge com o papel oncogênico atribuído a essa RHO GTPase. Apesar do aumento nos níveis de p53, sua atividade parece estar comprometida, evidenciado pela menor translocação nuclear após estresse genotóxico. Por outro lado, o silenciamento de RHOC resultou em acúmulo aberrante de p53 no núcleo. A p21 exibiu o mesmo perfil. Ademais, o status de TP53 influencia na localização subcelular de p21: a deleção de p53 culminou em maior potencial oncogênico de p21. Esses achados indicam que RHOA e RHOC participam da regulação da via de p53 e, apesar da alta homologia estrutural, exercem funções distintas nesse processo. **Financiamento:** CNPq e FAPESP.

ID - 2541

SELECTIVE CYTOTOXIC ACTIVITY OF ALPINIA PURPURATA EXTRACTS IN B-CELL ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA, GLIOBLASTOMA, AND OSTEOSARCOMA CELL MODELS

TVP Rodrigues^a, AR Moreira^a, MF Silva^a, ERL Moraes^a, TC Vieira^a, SD De Souza^b, MH Aguiar^c, JDE Reis^a, PWP Gomes^a, AS Khayat^a

^a Universidade Federal do Pará, Belém, PA, Brazil

^b Universidade do Sul e Sudeste do Pará, Belém, PA, Brazil

^c Universidade da Amazônia, Belém, PA, Brazil

Introduction: Cancer, characterized by uncontrolled cell proliferation and evasion of cell death mechanisms, remains one of the leading causes of global mortality and morbidity, particularly in aggressive neoplasms such as acute lymphoblastic leukemia (ALL), glioblastoma, and osteosarcoma. Conventional therapies, although effective, face limitations related to tumor resistance and systemic toxicity. In this context, natural products with high tumor selectivity emerge as promising alternatives. *Alpinia purpurata* (red ginger), traditionally used in ethnomedicine to treat inflammation and infections, contains bioactive compounds with anticancer potential, including previously demonstrated antileukemic activity from isolated lectins. **Aim:** To evaluate the cytotoxicity and selectivity of different *Alpinia purpurata* extracts in cell models of B-cell acute lymphoblastic leukemia, glioblastoma, and osteosarcoma. **Material and methods:** *Alpinia purpurata* plant material was collected in Pará, Brazil (01°32'039"S; 49°11'053"W), identified (voucher MSF011453), and subjected to ethanolic extraction (95%) in an ultrasonic bath (40°C, 40 min), yielding leaf (AZFA) and flower (AZFR) extracts. NALM-6, T98, U2OS, and HEK-293 cells were treated for 72 hours with serial concentrations, and cell viability was assessed by MTT assay at 570 nm. IC₅₀ values were calculated by nonlinear regression (GraphPad Prism v9). The Selectivity Index (SI) was determined by dividing the IC₅₀ of the non-tumor cell line by the IC₅₀ of the tumor cell line. Group comparisons were performed using one-way ANOVA followed by Tukey's post-test ($p \leq 0.05$). **Results:** AZFA showed an IC₅₀ of 10.8 µg/mL (SI = 18.1) for NALM-6, 35.4 µg/mL (SI = 5.5) for T98, and 31.2 µg/mL (SI = 6.3) for U2OS. AZFR exhibited an IC₅₀ of 15.9 µg/mL (SI = 12.6) for NALM-6, 38.8 µg/mL (SI = 5.1) for T98, and 43.9 µg/mL (SI = 4.5) for U2OS. In HEK-293 cells, IC₅₀ values were 195.6 µg/mL (AZFA) and > 200 µg/mL (AZFR), indicating low toxicity in non-neoplastic cells. The NALM-6 model demonstrated the highest sensitivity to both treatments, with a significant reduction in viability at the lowest concentrations tested ($p < 0.0001$), while T98 and U2OS showed moderate responses and HEK-293 maintained high viability even at the highest concentrations. **Discussion and conclusion:** *Alpinia purpurata* extracts exhibited remarkable selective cytotoxic activity, particularly against the NALM-6 (B-ALL) cell line, which showed high sensitivity even at low concentrations. This profile suggests the presence of bioactive compounds