

Síndrome dos Ovários Policísticos, procurou serviço de saúde em 2013, devido a mal estar, petéquias no tronco e mucosa labial e equimoses em membros. À admissão notava-se linfonodomegalia cervical e submandibular, sopro sistólico panfocal e plaquetopenia $2.000/\mu\text{L}$ ($140.000\text{--}500.000/\mu\text{L}$). Foram excluídas outras causas de trombocitopenia (reumatológicas; infecciosas, neoplásicas; medicamentosa) e definido o diagnóstico de PTI, realizado corticoterapia recebendo alta hospitalar após estabilização e melhora clínica. Ademais, apresentou outras 5 internações nos anos subsequentes, pelo mesmo quadro. Tendo retornado em 2024 devido a dor e edema nos quatro membros, associado à perda de força muscular, perda ponderal (10 kg), tosse produtiva e sudorese noturna de início há 4 meses. Durante a investigação fora identificado na tomografia de crânio sequela de evento isquêmico recente em hemisfério cerebelar esquerdo e derrame pericárdico no ecocardiograma. Diante disso, fora aventada a hipótese diagnóstica de LES e consolidada após resultados reagentes para anticardiolipina IgG, anti-DNA, anti-SM, anticoagulante lúpico, FAN padrão nuclear homogêneo 1:1280 com nucléolo e placa metafásica cromossômica e complemento total e C3 consumidos, e também com os critérios de EULAR/ACR. Paciente, recebera então alta hospitalar com seguimento ambulatorial com as especialidades (hematologista e reumatologista). **Discussão:** Pacientes com PTI têm maior risco de desenvolver LES, com intervalo de tempo entre os diagnósticos variando entre 8 meses a 4 anos. O tratamento de primeira linha envolve corticoterapia, imunoglobulina e drogas imunossupressoras e de segunda linha, a esplenectomia. Sendo assim, como feito no caso relatado, é importante a pesquisa rotineira de autoanticorpos para LES em pacientes com PTI. **Conclusão:** Diante do exposto, é fundamental, ao diagnóstico de doença autoimune, a suspeita e investigação de outras doenças sobrepostas. Lembrando que pode-se levar anos até o aparecimento, demonstrando assim a importância do acompanhamento longitudinal e constante desses pacientes a fim de garantir tratamento adequado, reduzindo a atividade das doenças e prevenindo recidivas.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.079>

ERGOTIONEÍNA: POTENCIAL TERAPÊUTICO EM CAMUNDONGOS TRANSGÊNICOS PARA ANEMIA FALCIFORME

VS Bernardo^a, FF Torres^a, BBV Marques^a, LNS Nunes^b, DC Noronha^c, MCM Silva^c, MAF Corat^c, DGH Silva^{a,b}, E Belini-Júnior^b, L Torres^d

^a Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas (IBILCE), Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP), São José do Rio Preto, SP, Brasil

^b Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS), Três Lagoas, MS, Brasil

^c Centro Multidisciplinar para Investigação Biológica (CEMIB), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

^d Albert Einstein College of Medicine, Bronx, Estados Unidos

Objetivo: Avaliar os efeitos moduladores e antioxidantes da ergotioneína (ERT) sobre vias de sinalização redox em camundongos falcêmicos. **Materiais e métodos:** Camundongos transgênicos para Anemia Falciforme (AF) foram gerados e mantidos na CEMIB/UNICAMP. Avaliou-se 3 grupos de camundongos humanizados: o controle, constituído de animais transgênicos para S+Fetal (SF); animais transgênicos para AF (SS) e transgênicos tratados com ERT (SS+ERT; VO 35 mg/kg), durante 60 dias. Os animais foram eutanasiados por aprofundamento da anestesia (CEUA 5955-1/2022) e a medula óssea foi utilizada para análise de RT-qPCR, em pseudo quintuplicatas, de membros de vias de sinalização centrais da biologia redox (ATF4, NFE2L2, FoxO3, CAT, SOD1, GPx1, PRDX1, TRX, TXNIP), do transportador específico de ERT (SLC22A4); e de um fator de iniciação da tradução eucariótica (EIF2 α). O *fold change* do nível de mRNA foi calculado usando a fórmula $2^{-\Delta\Delta CT}$. Para as análises estatísticas, adotou-se o *General Linear Model*, no formato *one-way* ANOVA, seguido pelo teste *post hoc* de Bonferroni. **Resultados:** No grupo SS foi observado uma indução dos fatores de transcrição NFE2L2 (9 vezes), FoxO3 (3 vezes) e das enzimas antioxidantes CAT (4 vezes) e GPX1 (6 vezes), enquanto para ATF4, TRX, SOD1 e PRDX1 houve uma inibição em relação ao grupo SF. Já no grupo SS+ERT observou-se uma expressão aumentada de ATF4 (2 vezes), TXNIP (6 vezes), CAT (8,5 vezes), SOD1 (1,2 vezes) e GPX1 (3,5 vezes), enquanto os níveis de NFE2L2, TRX1, PRDX1 se mantiveram similares ao controle. Interessantemente, houve uma indução da expressão do SLC22A4, tanto no grupo SS (7 vezes) quanto SS+ERT (13 vezes). Em relação ao EIF2 α , sua expressão foi inibida nos SS e manteve-se similar ao controle em SS+ERT. **Discussão:** A AF é caracterizada pela geração incessante de espécies reativas de oxigênio, o que compromete a capacidade antioxidante das células eritroides. Assim, a fim de atenuá-lo, o mecanismo de resposta redox pode ocorrer de duas formas, pelo controle da atividade enzimática ou em nível transcricional, foco deste estudo, ao induzir as vias de sinalização redox e, consequente, aumentando síntese dos antioxidantes em situações de distresse oxidativo. Esta última, observada no grupo SS, como demonstrado pelos transcritos avaliados. No grupo SS+ERT, como esperado, a suplementação com ERT apresentou uma ação citoprotetora *in vivo* ao modular vias de adaptação redox. Resultados este que corroboram, nosso estudo prévio *in vitro*, em células K562 induzidas à diferenciação eritroide e submetidas a estresse oxidativo. Ainda, os altos níveis de SLC22A4 tanto nos SS quanto nos SS+ERT, demonstra que esse antioxidante é altamente acumulado em células hematopoiéticas. Ressaltando que a maior expressão desse transportador nos SS tratados sugere uma maior internalização da ERT após sua prolongada administração, reforçando seu papel crítico durante a hematopoiese. Atuação que é corroborada pela elevação de ATF4 e TXNIP que vem sendo propostos como novos reguladores da proliferação e diferenciação eritroide. Por fim, a análise da expressão de EIF2 α , possibilita a proposição que os padrões observados em nível gênico se manteriam em nível proteico. **Conclusão:** ERT é um

modulador com espectro ainda mais amplo do que o previamente disposto na literatura, atuando em vias essenciais para homeostasia redox e eritropoiese.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.080>

EFEITO PROTETOR DA MELATONINA EM VIAS DE SINALIZAÇÃO REDOX EM CAMUNDONGOS TRANSGÊNICOS PARA ANEMIA FALCIFORME

FF Torres^a, VS Bernardo^a, BBV Marques^a, LNS Nunes^b, DC Noronha^c, MCM Silva^c, LS Torres^d, E Belini-Júnior^b, MAF Corat^c, DGH Silva^{a,b}

^a Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas (IBILCE), Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP), São José do Rio Preto, SP, Brasil

^b Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS), Três Lagoas, MS, Brasil

^c Centro Multidisciplinar para Investigação Biológica (CEMIB), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

^d Albert Einstein College of Medicine, Bronx, Estados Unidos

Objetivo: Demonstrar os efeitos protetores da melatonina (MEL) no controle do estresse oxidativo em modelo de camundongos transgênicos para anemia falciforme (AF). **Materiais e métodos:** Os camundongos foram gerados e mantidos no CEMIB/UNICAMP e divididos em três grupos: grupo controle constituído pelos animais S+Fetal (SF); animais transgênicos não tratados (SS); e animais transgênicos tratados com MEL (SS+MEL; VO 10 mg/kg) por 60 dias. Os animais foram eutanasiados por aprofundamento da anestesia (CEUA 5955-1/2022) e a medula óssea foi utilizada para análise de RT-qPCR, em pseudo quintuplicatas, de importantes genes de vias redox, tais como: NRF2, FOXO3, MST1, YWHAQ (14-3-3z), CAT, SOD1, GPX1, PRX1, TRX1 e TXNIP. A quantificação dos resultados se baseou na derivação da fórmula $2^{-\Delta\Delta CT}$. As análises estatísticas foram realizadas pelo General Linear Model, no formato one-way ANOVA, seguido pelo teste post hoc de Bonferroni. **Resultados:** Os resultados demonstraram que a expressão do NRF2 (3 vezes), FOXO3 (3 vezes) e MST1 (6 vezes) foram induzidas nos SS, resultado este não observado nos SS+MEL; além disso, o YWHAQ foi induzido no SS+MEL (2 vezes) e se manteve similar ao controle no SS. Já para via TRX1/TXNIP, para os SS+MEL, a TRX1 se manteve similar ao SF e a TXNIP foi inibida (3 vezes), enquanto para os SS ocorreu uma inibição da TRX1 (3 vezes) e os níveis de TXNIP se mantiveram similares ao controle. Em relação aos genes que codificam antioxidantes, CAT e GPX1 foram induzidas 4 e 8 vezes, respectivamente, nos SS; porém, não quando sob tratamento com MEL. Já a SOD1 e PRX1 foram mantidos similares aos SF nos SS+MEL e inibidos nos SS. **Discussão:** Vários mecanismos moleculares têm sido propostos como contribuintes para uma elevada taxa oxidativa em pessoas com AF. Intermediários da homeostase redox não são apenas marcadores potenciais da gravidade da doença, mas também alvos

importantes para terapias antioxidantes. Nossos resultados evidenciaram a atuação essencial dos fatores de transcrição NRF2 e FOXO3, em resposta ao distresse oxidativo característico da doença, como observado nos camundongos SS através da indução de seus transcritos associada a de genes sob seu controle, como das enzimas CAT e GPX1. Por outro lado, observamos uma restauração dos níveis de transcritos semelhante ao controle no grupo tratado com MEL. Já foi demonstrado que a MEL pode eliminar até dez espécies radicalares antes que o metabólito final seja eliminado do corpo, o que resulta em um efeito antioxidante em cascata. Esses resultados sugerem a noção de que a MEL atuou diretamente na detoxificação das espécies reativas no modelo usado, não sendo necessária a ativação das vias de sinalização redox. Além disso, alguns antioxidantes, como TRX, PRX1 e SOD1, que desempenham diversas outras funções celulares e são atualmente sugeridos como possíveis fatores de transcrição, foram mantidos com níveis de transcritos similares ao controle, demonstrando assim a modulação da MEL sobre genes envolvidos na resposta ao estresse oxidativo e outros processos celulares. **Conclusão:** A suplementação de camundongos transgênicos com MEL evidenciou o uso promissor dessa indolamina como estratégia terapêutica antioxidante na AF por meio da restauração dos níveis de transcritos de importantes genes envolvidos na manutenção redox para valores semelhantes ao grupo controle.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.081>

PERFIL HEMATOLÓGICO E HEMOGLOBÍNICO DO PRIMEIRO RELATO DE HETEROZIGOTO COMPOSTO PARA AS MUTAÇÕES DE BETA-TALASSEMIA IVS-II-1 (G>C) E IVS-I-5 (G>A) NO BRASIL

CDS Mattos^a, VHM Mazzarin^a, ACM Berti^{a,b}, BBV Marques^{a,b}, RP Silva^a, KC Piva^a, VS Ramos^a, E Noronha^c, GA Bernardino^{a,c}, E Belini-Júnior^a

^a Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS), Três Lagoas, MS, Brasil

^b Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas (IBILCE), Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP), São José do Rio Preto, SP, Brasil

^c Centro de Hematologia e Hemoterapia do Maranhão (HEMOMAR), São Luís, MA, Brasil

Objetivo: Relatar o primeiro caso no Brasil das mutações de beta(β)-talassemia HBB:c.315+1G>C (IVS-II-1) e HBB:c.92+5G>A (IVS-I-5) e o impacto no perfil hematológico e hemoglobínico. **Materiais e métodos:** Amostra de sangue total de um indivíduo adulto (47 anos), proveniente do Centro de Hematologia e Hemoterapia do Maranhão (HEMOMAR), foi encaminhada ao Laboratório de Genética e Biologia Molecular (UFMS/CPTL) para diagnóstico confirmatório de hemoglobinopatias. O hemograma apresentou Hb (7,60 g/dL), VCM (87,10 fL), HCM (27,40 pg), CHCM (31,50 g/dL) e RDW (27,20%). A amostra foi submetida à Cromatografia Líquida de Alta Performance (HPLC, Premier Resolution, Trinity Biotech) e, para