

TERAPIA GÊNICA NO TRATAMENTO DA ANEMIA DE FANCONI

LBG Silva, LD Ferreira, CDS Porto, MLM Martins

Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF, Brasil

Objetivo: A anemia de Fanconi (FA) é uma doença genética relacionada a mutação de um gene dentre 23 responsáveis pela via de reparo do DNA. A falência prematura da medula óssea é a principal complicação da FA, cujos tratamentos são os transplantes de medula óssea (HSCT) e de hemocomponentes, e podem causar aloimunização e doença do enxerto contra o hospedeiro (GvHD) aguda ou crônica, além de falha de enxertia. A terapia gênica (GT) é um tratamento experimental para a FA, que consegue contemplar os pacientes que não são elegíveis aos transplantes. Nesse sentido, essa revisão propõe descrever os avanços científicos da GT na FA, apresentando as principais limitações e efeitos colaterais da técnica. **Material e métodos:** A revisão de literatura foi feita na base de dados PubMed, com a inclusão de revisões de literatura ou sistemática, publicadas nos últimos 5 anos em língua inglesa, e com acesso gratuito ao texto na íntegra. A fim de limitar as pesquisas à temática escolhida, foi aplicada a seguinte fórmula na barra de busca avançada disponível na plataforma: “Fanconi Anemia” AND (“Gene therapy” OR “Genetic treatment”). Dos 12 artigos selecionados, excluíram-se 6 por fuga da temática, 2 a partir da leitura dos resumos e 4 pela leitura dos artigos na íntegra. **Resultados:** A terapia gênica pode ser subdividida em três tipos para FA, de acordo com a ordem que foram desenvolvidos: adição gênica via retrovírus, edição gênica via CRISPR-Cas9 e complementação gênica via mRNA. Atualmente essa técnica terapêutica ainda está em fase de estudo e disponível apenas para o genótipo FA-A, o mais comum. Encontra seu principal obstáculo na obtenção e na infusão de um número adequado de células tronco hematopoiéticas e progenitoras (HSPC), já que não são passíveis de replicação ex vivo, e a indução de células tronco pluripotentes (iPSC) enfrenta problemas éticos. A adição gênica introduz o gene funcionante ex vivo em células defeituosas, com reintegração genômica por lentivírus, que apesar de não apresentar efeitos colaterais significativos, pode cursar com refratariedade a reintegração viral e mutagênese insertiva, embora estudos em fase clínica revelem 81-100% de eficácia, sem anormalidades genéticas em infusões bem sucedidas. **Discussão:** A edição gênica é a área de maior desenvolvimento de estudos clínicos na atualidade, com técnicas como a de união de extremidade não-homóloga usando Cas9 nickase mostrando-se efetiva na correção de mutações em HSPC, mesmo com um número pequeno de células corrigidas, fato este devido ao mosaicismos genético, cujos resultados mostraram ausência de risco de mutagênese fora do alvo e de edição monoalélica, sem afetar diferenciação e renovação celular. Por fim, a complementação gênica com mRNA é uma área promissora por sua capacidade de atuar na cadeia afetada sem necessidade de integração genômica, a despeito de seu efeito transiente por falta de estabilidade. **Conclusão:** Apesar de o HSCT ser o único tratamento aprovado para FA atualmente, a GT oferece esperança de praticamente nenhum efeito colateral e de tratabilidade para casos refratários ou não responsivos ao transplante. As principais problemáticas

enfrentadas pela GT, como estabilidade de materiais e baixa replicação de células, apresentaram grandes melhorias nos últimos anos, com perspectiva de mitigação ou eliminação delas, especialmente com os avanços em CRISPR-Cas9 e mRNA.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.150>

HEMOGLOBINÚRIA PAROXÍSTICA NOTURNA - RELATO DE CASO

JS Nascimento, WS Teles, APBP Silva, RCFO Farrapeira, FECD Carmo, FKF Oliveira, FS Oliveira, FM Aquino, IST Sanjuan, MN Andrade

Centro de Hemoterapia de Sergipe (HEMOSE), Aracaju, SE, Brasil

Introdução: A hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) é uma desordem hematológica rara, com aproximadamente de 1 a 5 casos por milhão de indivíduos, com significativo predomínio sobre o sexo feminina sendo a diagnose efetuada, na terceira década de vida. Refere-se a uma enfermidade ocasionada através mutação somática no gene fosfatidilinositol glicano classe A, modificação ocasiona à hemólise crônica pela deficiência na expressão de CD55 e CD59 na membrana dos eritrócitos, ampliando dessa forma a atividade de proteínas do sistema complemento sobre as hemácias. Além disto, aumenta cerca de 30 a 40%, o risco de distúrbios tromboembólicos, apresentando complicações materno-fetais significativas. **Objetivos:** Relatar um caso de Anemia Aplástica, com a associação à Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN), enfatizando os aspectos fisiopatológicos, clínicos, diagnósticos e tratamento. **Metodologia:** : Trata-se de um estudo de caráter exploratório transversal por meio da análise dos prontuários e resultados de exames. **Resultados:** Paciente masculino 34 anos, diagnóstico confirmado Aplasia Medular associada à HEMOGLOBINÚRIA PAROXÍSTICA NOTURNA, desde o ano de 2017, determinado por meio do exame de biópsia medula óssea e por meio da técnica utilizada para contar, examinar e classificar partículas microscópicas suspensas em meio líquido em fluxo. No momento da consulta ocorrido no ano supramencionado, o paciente apresentava anemia importante, dor abdominal, astenia. Seguidamente foi prescrito dose de ataque com Eculizumabe de 600 mg IV por quatro semanas, posteriormente a manutenção de Eculizumabe de 900 mg IV a cada 14 dias por período indeterminado. Não obstante, só foi possível a administração da medicação em 23.04.2019. No passar das consultas foi observada uma oscilação na dosagem da Hb, variando entre 9.4 g/dL 9.4 g/dL; 6.8 g/dL, e leucócitos 3000, e plaquetas 87000 e LDH de 4161. No dia 11.01.24 o paciente foi transfundido com 01 concentrado de hemácias filtradas. A posteriori, dia 16/02/24 a Hb era 9.3 g/dL, foi prescrito Eculizumabe de 900 mg IV a cada 14 dias por período indeterminado. Adiante o paciente apresentou trombose em MID, após o início da terapia e não foram observados eventos de infecção grave. A resposta clínica foi variada, contudo nota-se aumento significativo nos níveis de hemoglobina (8,5 8,0 g/dL) e diminuição do LDH (620 UL), p <