

^d Biotério, Instituto Gonçalo Moniz (IGM), Salvador, BA, Brasil

^e Laboratório de Imunologia e Biologia Molecular, Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, BA, Brasil

A anemia falciforme (AF) é uma das doenças monogênicas hereditárias mais comum no mundo. Os indivíduos com AF apresentam diversas manifestações clínicas, como síndrome torácica aguda, acidente vascular cerebral, infecção, priapismo e úlcera de perna. Para melhor entender a fisiopatologia da AF bem como avaliar a eficácia terapêutica de alguns medicamentos, vários ensaios *in vitro* e *ex vivo* têm sido realizados. Apesar de esses serem importantes, faz-se necessário também a realização de estudos *in vivo* em modelo de camundongos com AF. Dessa forma, o objetivo do presente estudo foi de validar o modelo de camundongos transgênicos com AF, recentemente adquirido pelo nosso grupo de pesquisa, em criação no biotério do IGM/Fiocruz-BA. Foram utilizados camundongos machos humanizados com AF (HbSS, $n=6$) e controles (HbAA, $n=6$) da linhagem B6; 129 conhecidos como modelo Townes. Os animais foram pesados individualmente e submetidos à coleta de sangue venoso por punção mandibular para posterior análise do perfil laboratorial (hemograma). Além disso, após a coleta de sangue, os animais foram eutanasiados e submetidos à coleta de diferentes órgãos. O teste *t* independente e Mann-Whitney foram realizados para avaliar a diferença estatística entre as médias/medianas das variáveis quantitativas dos dois grupos, considerando $p < 0,05$ como estatisticamente significativo. A análise dos dados não demonstrou diferença significativa entre os pesos dos camundongos HbSS ($25,67 \pm 2,50$ g) e HbAA ($27,25 \pm 0,61$ g) utilizados nesse estudo. Os camundongos HbSS apresentaram redução da concentração de hemoglobina, contagem de hemácias, hematócrito e concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM) em comparação aos HbAA ($11,50 \pm 1,08$ vs. $14,90 \pm 0,61$ g/dL, $p < 0,0001$; $8,37 \pm 1,22$ vs. $10,49 \pm 1,41 \times 10^6$ /mL, $p < 0,05$; $38,37 \pm 2,22$ vs. $45,67 \pm 1,86$ %, $p < 0,01$; $29,93 \pm 0,79$ vs. $32,63 \pm 2,08$ %, $p < 0,05$; respectivamente). Além disso, os camundongos HbSS apresentaram aumento das contagens de leucócitos, linfócitos e neutrófilos quando comparados com os controles (64.673 ± 37.923 vs. 13.483 ± 2.635 /mL, $p < 0,01$; 51.665 ± 34.218 vs. 12.284 ± 2.505 /mL, $p < 0,01$; 8.764 ± 4.387 vs. 1.101 ± 357 /mL, $p < 0,01$; respectivamente). Ao realizarmos a análise macroscópica dos órgãos de interesse (pulmões, baço, fígado, rins, testículos, cérebro e coração), foi possível observar diferença no tamanho e/ou na cor do fígado e baço dos camundongos HbSS e HbAA. Os camundongos HbSS apresentaram aumento discreto do fígado e esplenomegalia em comparação aos normais. Esses dados corroboram estudo prévio e validam o modelo de camundongos transgênicos com AF (modelo Townes – HbSS) que têm sido reproduzidos no biotério do IGM, ampliando a possibilidade de geração de novas perguntas científicas.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.216>

ANÁLISE DAS MUTAÇÕES PATOGENÉTICAS CLINICAMENTE ACIONÁVEIS ENCONTRADAS EM COORTE DE COM DOENÇA FALCIFORME

VR Souza, CL Dinardo

Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

O programa Transomics for Precision Medicine (TOPMed) do NHBLI realizou o sequenciamento completo do genoma para indivíduos de coortes com caracterização de alta qualidade de fenótipos específicos. O sequenciamento completo do genoma (WGS – Whole genome sequencing) tem a capacidade de identificar variantes genéticas que podem ter implicações para a saúde dos participantes, como a identificação de variantes que denotam maior risco de câncer ou doenças cardíacas que justifiquem triagem ou intervenção precoce. O Colégio Americano de Genética Médica e Genômica (American College of Medical Genetics and Genomics - ACMG) definiu uma lista de mutações patogênicas clinicamente acionáveis, ou seja, mutações que contribuem diretamente para o desenvolvimento da doença e que devem ser informadas ao paciente portador para que ele possa buscar atendimento de profissionais adequados. Todas as doenças associadas às mutações patogênicas do ACMG podem ser tratadas ou identificadas precocemente após a notificação. O programa Transomics for Precision Medicine (TOPMed) do NHBLI realizou o sequenciamento completo do genoma para indivíduos de coortes com caracterização de alta qualidade de fenótipos específicos. Isso incluiu ampla coorte brasileira de pacientes com doença falciforme, com 2.793 indivíduos. O objetivo deste trabalho é descrever as mutações clinicamente acionáveis mais frequentes na população de pacientes com doença falciforme, que progressivamente ganha em sobrevivência com avanço do transplante de células progenitoras e terapia gênica. Metodologia: Sequenciamento de genoma completo foi realizado pela plataforma Illumina de 2.793 pacientes com doença falciforme brasileiros. Foi realizada anotação envolvendo os genes e mutações definidas como patogênicas pelo ACMG. Resultados preliminares: 60 participantes (de total de 2.793) apresentaram resultados clinicamente acionáveis em 18 diferentes genes, sendo esses MAX, LDLR, DSG2, GAA, MYH7, ATP7B, BTBD, CASQ2, MUTYH, SDHB, SMAD4, MYBPC3, GAA, BRCA1, BRCA2, PALB2, PKP2, SCN5A. Estes genes estão relacionados a doenças cardiovasculares e oncológicas. **Discussão e conclusão:** 2% dos pacientes brasileiros com doença falciforme apresentaram resultados genéticos clinicamente acionáveis envolvendo risco de doenças cardiovasculares com risco de arritmias e morte súbita e doenças oncológicas preveníveis. Os resultados serão retornados ao paciente. Este trabalho ressalta o dever de retornar aos pacientes estes tipos de resultados quando da realização de estudos de exoma ou de genoma completo.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.217>