

molecule. Release of heme during intravascular hemolysis is closely associated with the vascular inflammatory response in this condition, contributing to the development of vaso-occlusive processes in the microcirculation. **Objective:** To evaluate the influence of heme on the activation of human microvascular endothelial cells, particularly with regard to the expression of surface adhesion molecules, the production of reactive oxygen species (ROS), and activation of caspase-1. **Materials and methods:** HMEC-1 (Human Microvascular Endothelial Cells) were used and incubated with varying concentrations of heme (0, 25, 50, and 100 μM) for 3 hours (37°C). Specific antibodies were used to assess the expression of adhesion molecules ICAM-1 (CD54), VCAM-1 (CD106), and E-selectin (CD62E) on the cells using flow cytometry. ROS production was measured using the 2,7-dichlorofluorescein diacetate (DCFH-DA) probe and caspase-1 activation was evaluated using the FAM-FLICA probe, and both were analyzed by flow cytometry. Data were analyzed using FlowJo, and statistical analysis was performed using ANOVA with Sidak's multiple comparisons post-tests, using Prism software. **Results:** Heme induced significant and dose-dependent increases in the expressions of ICAM-1 ([25 μM] $p=0.011$; [50 μM] $p=0.002$; [100 μM] $p=0.007$, $N=5$), VCAM-1 ([25 μM] $p=0.023$; [50 μM] $p=0.011$; [100 μM] $p=0.02$, $N=5$), and E-selectin ([25 μM] $p=0.024$; [50 μM] $p=0.011$; [100 μM] $p=0.001$, $N=5$) on the HMEC-1 cell surface. The evaluation of ROS production demonstrated a significant and progressive increase with increasing heme concentrations ([25 μM] $p < 0.001$; [50 μM] $p=0.023$; [100 μM] $p=0.020$, $N=6$). Additionally, the analysis of caspase-1 activation revealed a significant and dose-dependent increase in response to heme concentration ([25 μM] $p=0.023$; [50 μM] $p < 0.001$; [100 μM] $p=0.015$, $N=5$). **Discussion and conclusion:** The heme molecule was found to induce the expression of the adhesion molecules ICAM-1, VCAM-1, and E-selectin by HMEC-1 cells. Additionally, heme prompted oxidative stress, with the generation of ROS, and activation of caspase-1, indicating the involvement of the inflammasome in this process of cell activation. Similar results have been observed by our group, previously, in macrovascular Human Umbilical Vein Endothelial Cells (HUVEC). However, this study is novel in that we have investigated this effect specifically in microvascular HMEC-1 cells. These data suggest that heme, released during intravascular hemolysis and present in sickle cell anemia, may activate microvascular endothelial cells in small blood vessels such as venules, thereby contributing to the recruitment of circulating cells and the development of vaso-occlusive processes.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.092>

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA DA EFICÁCIA DO MITAPIVAT NO TRATAMENTO DE ANEMIA HEMOLÍTICA, ANEMIA FALCIFORME E TALASSEMIA

GN Lopes, LGF Souza, JVDS Bianchi

Centro Universitário São Camilo (CUSC), São Paulo, SP, Brasil

Objetivos: Investigar a eficácia terapêutica do Mitapivat, um fármaco ativador de primeira classe da enzima piruvato quinase (EPQ), que tem sido pesquisado como opção inovadora no tratamento de anemia hemolítica, doença falciforme e talassemia. **Material e métodos:** Revisão de literatura realizada em junho de 2024 utilizando a plataforma Pubmed. Foi adotado o período de busca de 2019 a 2024 com a localização de 51 artigos. Destes, 8 foram utilizados, atendendo aos critérios de serem disponíveis gratuitamente na íntegra e publicados em inglês. **Resultados:** No tratamento de pacientes com doença falciforme, com deficiência da EPQ eritrocitária e com talassemia, o Mitapivat aumentou o nível e a resposta de hemoglobina com consequente redução de hemólise e melhora no quadro de anemia, além de aumento na atividade hematopoiética em comparação aos pacientes que receberam placebo. Além disso, em pacientes com anemia falciforme o fármaco evitou a falcização das hemácias, com melhora no quadro da doença. **Discussão:** O Mitapivat é uma pequena molécula ativadora da enzima piruvato quinase biodisponível por via oral. A ativação da EPQ específica para hemácias aumenta a síntese de adenosina trifosfato (ATP) para manter a homeostase energética, com integridade e deformabilidade da membrana plasmática, bem como reduz a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) e a concentração de 2,3-bifosfoglicerato (2,3-BPG). Nos pacientes com anemia hemolítica por deficiência na EPQ eritrocitária o aumento na síntese de ATP promovido pelo fármaco faz com que a hemácia tenha sua vida útil aumentada e, portanto, reduz hemólise e o quadro anêmico. Na doença falciforme, o fármaco, através da redução de 2,3-BPG, promove maior oxigenação o que consequentemente inibe a polimerização da Hemoglobina S e evita a falcização das hemácias, melhorando assim o quadro de anemia. Na talassemia, a redução na formação de EROs também é um fator prolongador da vida de hemácias, melhorando assim os sintomas anêmicos. Reações adversas, como dor de cabeça, insônia e náusea também foram relatadas pelos pacientes que receberam o fármaco, porém os efeitos não são graves, sendo de grau 1 ou grau 2. **Conclusão:** Os estudos analisados vem mostrando que o Mitapivat possui um bom perfil de segurança e forte eficácia clínica em um amplo espectro de anemias hemolíticas hereditárias, com baixo grau de efeitos adversos. Além disso, foi observado que doenças que requerem transfusões sanguíneas recorrentes têm a sua necessidade reduzida devido aos efeitos benéficos do Mitapivat, melhorando a qualidade de vida dos pacientes. Um diferencial desse medicamento é que ele também já mostrou resultados positivos no tratamento de pacientes com alfa-talassemia, doença que apresenta poucas opções terapêuticas, quando comparado à beta-talassemia. Por fim, embora alguns desses estudos ainda necessitam de mais testes, o Mitapivat demonstra ter potencial significativo de aumentar os níveis de hemoglobina nos pacientes e por consequência melhorar os sintomas de anemias hemolíticas hereditárias.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.093>