

ID – 1533

ASSOCIAÇÃO DO POLIMORFISMO rs243865 DO GENE MMP2 COM CARACTERÍSTICAS CLÍNICO- LABORATORIAIS DE INDIVÍDUOS COM ANEMIA FALCIFORME

VedM Luna ^a, LMF Souza ^a, GdS Arcanjo ^a,
AbdS Araújo ^a, BadF Lacerda ^a, TdSS de França ^a,
EdS Galdino ^a, ARL de Araújo ^a, AdS Araújo ^b,
MAC Bezerra ^a

^a Universidade Federal de Pernambuco (UFPE),
Recife, PE, Brasil

^b Hemocentro de Pernambuco (HEMOPE), Recife, PE,
Brasil

Introdução: A anemia falciforme (AF) é uma doença monogênica causada pela herança em homozigose de uma mutação de ponto no gene da globina β , a qual resulta na formação da hemoglobina anômala S (HbS). Em condições de hipóxia, a HbS tende à formação de polímeros, processo que confere às hemácias o formato de foice. Essa característica é responsável pela obstrução de pequenos vasos, bem como pelo quadro hemolítico da doença, que desencadeia crises de dor intensa e as demais complicações clínicas da AF. As manifestações clínicas variam desde crises vaso-oclusivas (CVO) até complicações cerebrovasculares como o acidente vascular cerebral (AVC) e a partir dessa heterogeneidade fenotípica percebe-se a relevância da investigação de marcadores genéticos específicos que possam auxiliar em uma melhor conduta terapêutica dos pacientes. As metaloproteínases de matriz (MMPs) são uma família de enzimas proteolíticas que são essenciais em processos fisiológicos como angiogênese, remodelação e reparo tecidual e também estão envolvidas em processos inflamatórios, de proliferação e diferenciação celular. Nesse sentido, polimorfismos no gene da MMP2 já se mostraram associados com diversas complicações em outras doenças e por isso se destaca como possível moduladora das complicações clínicas da AF. **Objetivos:** Este trabalho teve como objetivo investigar a possível associação entre polimorfismos no gene MMP2 com as complicações em pacientes com anemia falciforme. **Material e métodos:** Foi selecionado o SNP (single nucleotide polymorphism) rs243568 do gene MMP2 e foram incluídos no estudo indivíduos adultos acompanhados na Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (HEMOPE) (CAAE: 46931121.3.0000.5208). A genotipagem do SNP rs243865 foi realizada pela técnica de PCR em tempo real utilizando sondas TaqMan e a análise estatística foi feita pelo software SPSS Statistics 21.0. Por fim, os dados clínicos, assim como os laboratoriais, foram obtidos por meio da análise dos prontuários médicos, onde foram coletadas as frequências das complicações clínicas (CVOs por ano, priapismo, síndrome torácica aguda, osteonecrose, úlceras de perna e AVC). **Resultados:** Os 431 pacientes incluídos no estudo apresentaram a mediana de 34 anos de idade (variação: 18-69), 52,2 % eram do sexo feminino e 47,8 % do sexo masculino. De acordo com a genotipagem do rs243865 foi observado que 336 (78%) pacientes tinham genótipo homozigoto selvagem (CC), 84 (19,5%) tinham genótipo heterozigoto (CT) e 11 (2,5%) tinham genótipo variante (TT). Os resultados

mostraram que o polimorfismo rs243865 não está associado com o desenvolvimento de nenhuma complicação clínica estudada ($p > 0,05$). Porém os pacientes com genótipo TT apresentaram associação com níveis maiores de Hb ($p = 0,020$) e uma tendência estatística à apresentarem valores mais elevados de hematócrito ($p = 0,070$). **Discussão e conclusão:** Esses achados indicam hipóteses sobre um possível papel protetor do alelo variante herdado em homozigose sobre o perfil laboratorial desses pacientes. Porém, a baixa frequência do genótipo TT foi uma limitação deste estudo para validação desse achado. Assim, estudos futuros analisando populações distintas seriam interessantes para esclarecer a influência desse SNP no perfil clínico de pacientes com anemia falciforme.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2025.104109>

ID – 2250

ASSOCIAÇÃO DO rs17576 DO GENE MMP9 COM O DESENVOLVIMENTO DE COMPLICAÇÕES CLÍNICAS EM PACIENTES COM ANEMIA FALCIFORME

EdS Galdino ^a, VE de Moura Luna ^a,
LM Ferreira Souza ^a, BadF Lacerda ^a,
GLGd Santos ^a, AdS Araújo ^b, AM Da Silva ^a,
GdS Arcanjo ^a, AR Lucena de Araujo ^a,
MAC Bezerra ^c

^a Universidade Federal de Pernambuco (UFPE),
Recife, PE, Brasil

^b Fundação de Hematologia e Hemoterapia de
Pernambuco, Recife, PE, Brasil

^c Programa de Pós-Graduação em Genética,
Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife,
PE, Brasil

Introdução: A anemia falciforme (AF), desordem de hemoglobinas de caráter hereditário, é causada por uma mutação pontual no gene da globina β . A mutação leva à formação da HbS, variante estrutural da hemoglobina, que acarreta na falcização das hemácias. As hemácias falcizadas, por terem um número maior de moléculas de adesão em sua superfície, interagem com o endotélio vascular, formando radicais livres, desencadeando um quadro inflamatório, e um ambiente favorável para o desenvolvimento de complicações clínicas da AF. As metaloproteínases, enzimas proteolíticas, exercem função em processos fisiológicos como angiogênese e reparo tecidual, e se tornaram alvo de estudo como possíveis preditores de risco para o desenvolvimento de complicações clínicas na AF. **Objetivos:** O objetivo desse trabalho foi analisar a associação do polimorfismo rs17576 do gene MMP9 com o desenvolvimento de manifestações clínicas características de pacientes com AF. **Material e métodos:** Para realização desse trabalho, foram selecionados 262 pacientes com AF maiores de 18 anos de idade, de ambos os sexos, cadastrados e acompanhados na Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (HEMOPE). Foi realizada a análise molecular, e em seguida, com os resultados obtidos, a análise estatística. **Resultados:** Os dados obtidos após análise descritiva foram: a

mediana de idade da coorte foi 39 anos, sendo a idade mínima encontrada de 18 anos e a máxima 69 anos; 139 (51,5%) eram mulheres, e 132 (48,5%) eram homens. A respeito das complicações clínicas, os resultados obtidos mostraram que entre os 262 pacientes: 12,1% dos homens tiveram priapismo; 11,7% tiveram acidente vascular cerebral (AVC); 25,6% tiveram úlcera maleolar; 13,2% dos pacientes tiveram STA; 44,7% dos pacientes tiveram <3 (1-2) episódios de crise vaso-oclusiva (CVO) ao ano, 38,8% tiveram >3 (4-5) episódios ao ano, e 15,4% tiveram >6 episódios ao ano; 19,6% dos pacientes tiveram necrose asséptica de cabeça de fêmur. Os dados laboratoriais obtidos do grupo total, em mediana foram: HbF 6,60 g/dL; hemoglobina 7,8 g/dL; hematócrito 23,75%; reticulócito 9,7%; RBC $2,55 \times 10^{12}$ células/ μ L; bilirrubina total 2,88 mg/dL; bilirrubina indireta 2,15 mg/dL; lactato desidrogenase 610,0 U/L. A frequência alélica do rs17576 encontrada foi de 33,2% do alelo G, em comparação com 66,8% do alelo A. A frequência genotípica mostrou que o genótipo dominante foi o AA, equivalente a 44,7%, o heterozigoto AG (43,8%) e o homozigoto variante GG (11,5%). Foi realizada análise com modelos de associação genética dominante, recessiva e codominante. A associação do polimorfismo rs17576 no gene MMP9 com as complicações clínicas foi realizada e não foi observada associação estatística significativa. No entanto, quando comparado aos dados laboratoriais foi observada uma associação entre heterozigotos (AG) com os níveis de reticulócito ($p=0,020$), onde indivíduos com este genótipo possuíam menores níveis em comparação aos outros genótipos. **Discussão e conclusão:** Após análise molecular e estatística, conclui-se que não existem associações significativas entre o polimorfismo rs17576 do gene MMP9 com complicações clínicas de pacientes com AF. No entanto, foi possível observar uma associação entre o genótipo AG e menores níveis de reticulócitos. Apesar de não ser encontrada associação significativa, estudos futuros com coortes maiores poderiam ser realizados para investigar o potencial de variantes de MMP9 na predição de risco na AF.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2025.104110>

ID – 2850

AVALIAÇÃO IN VITRO DOS EFEITOS DA HIDROXIUREIA NA INTEGRIDADE E PERMEABILIDADE DA BARREIRA INTESTINAL

LM Semolini, FC Leonardo, FF Costa, N Conran,
ÉMFG Azevedo

Centro de Hematologia e Hemoterapia
(Hemocentro), Universidade Estadual de Campinas
(UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

Introdução: A anemia falciforme (AF) é uma doença hereditária causada por alteração na hemoglobina, caracterizando-se por inflamação crônica, disfunção endotelial e episódios recorrentes de isquemia-reperfusão, que provocam danos em múltiplos órgãos e tecidos. Alterações intestinais, como distensão e aumento da permeabilidade, têm sido relatadas

recentemente na AF, podendo intensificar a inflamação sistêmica e agravar a evolução clínica. A hidroxiureia (HU), utilizada como terapia da AF, estimula a síntese de hemoglobina fetal e reduz a ocorrência de eventos vaso-oclusivos, além de apresentar efeitos anti-inflamatórios e vasodilatadores. Apesar disso, pouco se sabe sobre sua influência direta na manutenção da integridade e permeabilidade da barreira intestinal. **Objetivos:** Avaliar os efeitos do uso de HU sobre a integridade e permeabilidade da barreira intestinal *in vitro* utilizando células Caco-2. **Material e métodos:** A linhagem Caco-2, derivada de adenocarcinoma de cólon humano, foi cultivada de acordo com protocolos do ATCC (American Type Culture Collection). O fenótipo epitelial foi confirmado por citometria de fluxo por meio da expressão da molécula de adesão celular epitelial (EpCAM). Foram avaliadas quatro condições experimentais: Basal, HU (100 μ M), lipopolissacarídeo (LPS, 10 μ g/mL) e HU+LPS (HU administrada 30 minutos antes do LPS). A viabilidade celular foi determinada pelo ensaio MTS após 24 horas, enquanto a permeabilidade paracelular foi mensurada por ensaio de FITC-dextran. A integridade da barreira epitelial foi avaliada por duas abordagens complementares: resistência elétrica transepitelial (TEER), medida de 0 a 24 horas, e análise por ECIS (Electric Cell-substrate Impedance Sensing), realizada de 0 a 36 horas. **Resultados:** A análise fenotípica por citometria de fluxo confirmou o perfil epitelial das Caco-2, com 97,1% de positividade para EpCAM. Resultados preliminares mostraram que a HU protegeu a barreira epitelial contra a quebra induzida por LPS, atenuando a redução da TEER e sugerindo um efeito protetor significativo em relação ao grupo tratado apenas com LPS ($529,7 \pm 111,0$ vs. $1323,0 \pm 91,0$ para LPS e HU+LPS, respectivamente; $P=0,010$; $n=2$). A análise por ECIS confirmou o efeito protetor da HU, demonstrando que sua aplicação prévia ao LPS preservou a resistência transepitelial ao longo do tempo, enquanto o LPS isolado promoveu uma acentuada redução nos valores de resistência (Ω). No ensaio de permeabilidade com FITC-dextran não foi encontrada diferença significativa entre LPS e HU+LPS ($292,0 \pm 35,1$ vs. $278,9 \pm 25,0$ para LPS e HU+LPS, respectivamente; $P=0,989$; $n=3$); contudo, observou-se efeito benéfico do uso de HU quando comparado ao Basal ($292,9 \pm 17,3$ vs. $193,6 \pm 19,9$ para Basal e HU, respectivamente; $P=0,003$; $n=6$). **Discussão e conclusão:** Os resultados indicam que, embora a HU não tenha impedido o aumento da permeabilidade paracelular induzida pelo LPS, apresentou efeito protetor sobre a integridade epitelial, evidenciado pela menor redução da resistência elétrica nos ensaios TEER e ECIS. Quando administrada isoladamente, a HU reduziu a permeabilidade em relação ao basal, sugerindo papel benéfico na manutenção da função de barreira intestinal. Novas análises são necessárias para aprofundar a compreensão de seus efeitos no epitélio intestinal; entretanto, os achados reforçam o potencial da HU na proteção da integridade e permeabilidade da barreira, contribuindo para esclarecer seus mecanismos e abrindo perspectivas terapêuticas para preservar a homeostase intestinal em pacientes com AF.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2025.104111>