

masculino. Metade dos pacientes apresentavam o genótipo HbSS e a outra metade, o genótipo HbSC. Os resultados da citometria mostram que os neutrófilos de indivíduos HbSS apresentam maior ativação que os neutrófilos de pacientes HbSC sob estímulo ($p=0,0051$). Contudo, a capacidade de NETose foi maior no grupo HbSC sob estímulo ($p=0,0005$), sugerindo diferenças funcionais nos neutrófilos. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas na quantificação dos receptores TLR2 e TLR4 entre os dois genótipos ($p=0,88$ e $p=0,15$, respectivamente). **Discussão:** Os dados demonstraram que os neutrófilos de indivíduos com genótipo HbSS apresentam maior ativação quando comparados aos neutrófilos de pacientes HbSC, o que está de acordo com estudos prévios, que associam a ativação exacerbada dos neutrófilos de indivíduos HbSS ao ambiente inflamatório crônico, impulsionado pela hemólise e pelo estresse oxidativo. Esse perfil hiperativado dos neutrófilos no HbSS está diretamente relacionado à gravidade clínica desse genótipo, refletindo maior risco de eventos inflamatórios e vaso-oclusivos. Por outro lado, a análise da formação de NETs revelou que os neutrófilos do grupo HbSC, embora apresentem menor ativação, exibiram uma maior capacidade de NETose sob estímulo, o que sugere que a menor exposição ao estresse inflamatório preserva a funcionalidade dessas células. Apesar de TLR2 e TLR4 estarem associados à modulação da resposta inflamatória na doença falciforme, não foram observadas diferenças em suas quantificações e os genótipos estudados no presente trabalho. Isso sugere que esses receptores não parecem ser os principais determinantes das diferenças observadas na ativação neutrofílica ou na capacidade de NETose observadas no presente estudo, reforçando a hipótese de que as alterações funcionais dos neutrófilos na doença falciforme possam estar mais relacionadas ao ambiente inflamatório sistêmico e ao estresse oxidativo do que à diferença na expressão de receptores na superfície celular. **Conclusão:** O presente estudo conclui que o genótipo HbSS possui maior ativação de neutrófilos, no entanto, indivíduos HbSC apresentam maior capacidade de formação de NETs.

Apoio Financeiro: FAPEMIG (APQ-02627- 21).

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2025.104118>

ID – 1088

AVALIAÇÃO DO PERFIL DE MARCADORES INFLAMATÓRIOS DA RETINOPATIA FALCIFORME EM CAMUNDONGOS TOWNES

JD Acacio, ACL Camargo, AR Carvalho Monte, J Nicolliello Pereira de Castro, ME Guimarães Gonzalez, F Ferreira Costa, M Barbosa de Melo

Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

Introdução: A retinopatia falciforme é uma das principais complicações oculares das doenças falciformes, decorrente, sobretudo, de processos vaso-oclusivos e hipóxia. Sua fisiopatologia envolve episódios de isquemia-reperfusão, de

ativação endotelial, de indução de cascatas inflamatórias, de adesão celular e de coagulação, que culminam em neovascularização patológica da retina, caracterizando a forma proliferativa da doença. Com o tempo, os neovasos podem se romper, provocando hemorragia vítrea, descolamento de retina e, consequentemente, perda visual. **Objetivos:** Este estudo teve como objetivo caracterizar a retinopatia falciforme em retinas do modelo de camundongos humanizados Townes, por meio da análise morfológica da retina e de marcadores inflamatórios e angiogênicos. **Material e métodos:** A avaliação morfológica foi realizada em cortes histológicos de retinas de camundongos Townes-HbSS e controles C57BL/6J com oito meses de idade, por coloração de hematoxilina/eosina e imuno-histoquímica para marcadores angiogênicos: Fator de Crescimento Vascular Endotelial (VEGF) e Fator Induzido por Hipóxia 2 (HIF-2). A expressão gênica dos marcadores inflamatórios Interleucina 6 (IL-6), Interleucina 1 beta (IL-1 β) e Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- α), além dos angiogênicos VEGF e HIF-2, foram avaliados por RT-qPCR. **Resultados:** As análises morfológicas revelaram aumento significativo no número de vasos sanguíneos ($p=0,002$), além de uma intensa marcação imuno-histoquímica de VEGF na camada ganglionar e de HIF-2 nas camadas ganglionar e plexiforme interna. Contudo, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas na expressão das citocinas inflamatórias IL-6 ($p=0,901$), IL-1 β ($p=0,335$) e TNF- α ($p=0,770$) entre os grupos Townes-HbSS e controles. Em contrapartida, houve aumento significativo na expressão gênica dos fatores angiogênicos VEGF ($p=0,005$) e HIF-2 ($p=0,039$). **Discussão e conclusão:** Os resultados indicam que, embora a inflamação crônica intrínseca à doença não tenha promovido aumento significativo das citocinas analisadas, há evidências de ativação de vias angiogênicas na retina dos animais do grupo Townes-HbSS. A investigação de outros mediadores inflamatórios, bem como de vias relacionadas ao estresse oxidativo, poderá contribuir para uma compreensão mais ampla dos mecanismos moleculares envolvidos nessa patologia ocular. Em conclusão, os dados obtidos confirmam que a retina dos camundongos Townes-HbSS apresenta características de isquemia, com evidências de angiogênese e neovascularização patológica, reforçando a relevância deste modelo para o estudo da retinopatia falciforme humana.

Referências:

Apoio Financeiro: FAPESP (Processos 2019/18886-1; 2025/01351-9) e CNPq (Processo 307352/2023-4).

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2025.104119>

ID - 30

AVALIAÇÃO DO PERFIL IMUNE DE LINFÓCITOS CITOTÓXICOS EM CRIANÇAS COM DOENÇA FALCIFORME

PARB Silva, CR Carminati, ACDM Carneiro, SCSV Tanaka, LS Cardoso, PCB Valize, H Moraes-Souza, FB de Vito

Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM),
Uberaba, MG, Brasil

Introdução: Um dos fatores conhecidos como desencadeantes de crises vaso-oclusivas (CVO) na doença falciforme (DF) é a infecção viral, que exacerba processos inflamatórios agudos e promove a produção de citocinas que aumentam a adesão vascular. Conhecer o perfil imunológico destes pacientes, sobretudo relacionado aos linfócitos TCD8 e células natural killer (NK), responsáveis pela defesa celular contra vírus, pode auxiliar na compreensão da fisiopatologia das CVO relacionadas a estas infecções. **Objetivos:** Avaliar o perfil imune relacionado aos linfócitos citotóxicos de crianças com DF e comparar entre os genótipos da doença. **Material e métodos:** Foram analisadas as células mononucleares do sangue periférico de 22 pacientes com DF, com idade de 1 a 13 anos, com os seguintes genótipos: HBSS, HBS 0 e HBSC. O RNA total foi extraído e transcrito utilizando-se kits comerciais. A quantificação da expressão dos genes que codificam a perforina, granzima B, FAS ligante, Tbet, IL-2, IL-12, IFN γ foi realizada por qPCR, utilizando-se sondas TaqMan. Adicionalmente, foi quantificada por citometria de fluxo a expressão de perforina nas formas total e ativada e granzima B em células TCD8 e NK, na ausência ou presença de estímulo com IL-2 (37°C por 72h), em sete pacientes com DF (quatro HbSS, um HbS 0 e dois HbSC). **Resultados:** Em relação à expressão dos genes avaliados, foi possível observar que pacientes HbSC apresentaram menor quantidade de transcritos de PRF1, GZMB, FASL, IFNG, TBX21 e uma maior expressão de IL2 comparados àqueles com genótipo HbSS e HBS 0. Na avaliação da produção de proteínas citolíticas, pacientes HbSS e HbS apresentaram maior quantidade de linfócitos T CD8 expressando PrF ativada na ausência de estímulo ($p=0,040$). Entretanto, após o estímulo com IL-2, indivíduos HbSS e HbS apresentaram menor quantidade de células NK que expressavam perforina total e granzima B em comparação àqueles HbSC ($p=0,0014$ e $p=0,024$, respectivamente). As demais análises, incluindo comparações quanto ao uso de hidroxiureia não mostraram diferenças significativas. **Discussão e conclusão:** Os dados indicam que pacientes com genótipo HbSC apresentam menor expressão de genes citotóxicos (PRF1, GZMB, FASL, IFNG, TBX21) e maior expressão de IL2, sugerindo uma resposta imune menos citotóxica. Já indivíduos HbSS e HbS β^0 mostraram maior frequência de linfócitos T CD8 com perforina ativada sem estímulo, indicando ativação basal aumentada. No entanto, após estímulo com IL-2, esses mesmos genótipos apresentaram menor resposta das células NK, com menor expressão de perforina e granzima B, sugerindo possível exaustão funcional. O uso de hidroxiureia não influenciou significativamente os resultados. Esses achados destacam diferenças imunológicas importantes entre os genótipos, com implicações potenciais no prognóstico e manejo da doença falciforme. Os resultados indicam que pacientes HbSC têm menor expressão de genes citotóxicos e maior expressão de IL2, sugerindo menor ativação imune. Já HbSS e HbS β^0 apresentam maior ativação basal de linfócitos T CD8, mas menor resposta de células NK ao estímulo.

Apoio Financeiro: UFTM e FAPEMIG.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2025.104120>

ID - 2486

BCL11A AND HBS1L-MYB GENETIC VARIANTS PREDICT ADVERSE CLINICAL PHENOTYPES IN SICKLE CELL ANEMIA PATIENTS

GS Arcanjo^a, AP Silva^a, MV Diniz^a,
ABS Araújo^a, TSS França^b, AS Araujo^c,
FF Costa^d, IF Domingos^e, AR Lucena- Araujo^a,
MAC Bezerra^a

^a Genetics Postgraduate Program, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brazil

^b Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brazil

^c Department of Internal Medicine, Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (HEMOPE), Recife, PE, Brazil

^d Centro de Hematologia e Hemoterapia (Hemocentro), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil

^e Cardiology Emergency Unit of Pernambuco, Universidade de Pernambuco (UPE), Recife, PE, Brazil

Introduction: Individuals with sickle cell anemia (SCA) exhibit substantial clinical heterogeneity influenced by several factors, including fetal hemoglobin (HbF) levels, a major protective factor in the disease. High HbF levels have a significant physiological impact, primarily by reducing the intraerythrocytic concentration and polymerization of HbS. Consequently, elevated HbF levels in SCA are consistently associated with reduced mortality and morbidity, as well as a lower frequency of several clinical complications. Variations in HbF levels have been attributed to the co-inheritance of genetic variants affecting key transcriptional regulators of gamma-globin expression, such as BCL11A and MYB, which may also be implicated in the risk of disease complications. **Objectives:** In this study, we investigated the association of BCL11A (rs4671393 G>A, rs1427407 G>T, rs11886868 T>C) and HBS1L-MYB (rs9399137 T>C) polymorphisms with major clinical complications in 409 adult Brazilian SCA patients, followed at a single reference center in Pernambuco (HEMOPE). **Material and methods:** Genotyping was performed using real-time PCR with TaqMan[®] probes. Clinical and laboratory data were retrospectively obtained from medical records. The clinical complications evaluated included stroke, avascular necrosis (AVN), leg ulcers (LUs), priapism, and acute chest syndrome (ACS). The control group comprised SCA patients aged ≥ 18 years who had not developed any of the five major complications by the time of study censure. **Results:** Logistic regression analysis adjusted for age, gender, and vaso-occlusive crises (VOCs) per year revealed that ancestral genotypes (lower HbF genotypes) of BCL11A and HBS1L-MYB polymorphisms were significantly associated with increased risk of