

Referências:

Illa AC, et al. From early development to maturity: a phenotypic analysis of the Townes sickle cell disease mice. *Biology Open*. 2025;14:bio061828.

Kamimura S, et al. Mouse models of sickle cell disease: Imperfect and yet very informative. *Blood Cells Mol Diseases*. 2024;104:102776.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2025.104144>

ID - 2235

EXPRESSION OF PTGER4, CNR1, AND CNR2 IN SICKLE CELL ANEMIA: INFLUENCE OF HYDROXYUREA AND HEMOLYSIS BIOMARKERS

L Ramos Pereira^a, A Lorenzetti^b,
C Lopes de Castro Lobo^b, FC Rodrigues-Lisoni^a,
CR Bonini-Domingos^a

^a Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (IBILCE/UNESP), São José do Rio Preto, SP, Brazil

^b Hemocentro de São José do Rio Preto, São José do Rio Preto, SP, Brazil

Introduction: Sickle cell anemia (SCA) is a severe monogenic hemoglobinopathy characterized by chronic hemolysis, recurrent vaso-occlusive crises, and persistent systemic inflammation. These processes are mediated by cellular stress and oxidative damage, which activate inflammatory pathways such as the PTGS2 gene cascade and the production of prostaglandins. Inflammatory responses may also be related to receptors such as the prostaglandin E receptor 4 (PTGER-4) and the cannabinoid receptors. The endocannabinoid system is shown as a relevant modulator of both nociceptive signaling and inflammatory responses, with receptors expressed by the genes CNR1 and CNR2, as well as the prostaglandin E2 receptor PTGER4, playing key roles in these mechanisms. Hydroxyurea (HU) remains the cornerstone of disease-modifying therapy, reducing hemolysis and exerting anti-inflammatory effects through multiple mechanisms, like the increase of fetal hemoglobin levels, which may influence the expression of genes involved in these pathways. **Objectives:** The objective of this study is to understand how HU modulates these molecular targets to specify their therapeutic potential and variability among patients. **Material and methods:** We compared the expression of PTGER4, CNR1 and CNR2 genes of 5 AA patients and 5 SS patients treated with HU. In order to support our data, we analyzed the levels of neutrophils and Indirect Bilirubin (BI) of 196 patients before and after treatment with Hydroxyurea from HEMORIO. **Results:** In the primary cohort, no statistically significant differences were observed in the expression of PTGER4, CNR1 and CNR2 between HU-treated HbSS patients and HbAA controls ($p > 0.05$). In contrast, in the larger cohort, HU use was associated with significantly reduced BI (median: $0,37 \pm 0,08$ without treatment vs. $0,72 \pm 0,07$ mg/dL treated, $p < 0.05$) and neutrophil (median: $4,20 \pm 0,17$ vs. $4,75$

$\pm 0,45$ / μ L, $p < 0.05$) compared to untreated patients, confirming its impact on hemolysis and systemic inflammation.

Discussion and conclusion: Although no significant differences were observed in PTGER4, CNR1 and CNR2 expression between HU-treated HbSS patients and HbAA controls, the biochemical analysis revealed meaningful hematological modulation in the independent cohort. HU-treated patients presented significantly lower absolute neutrophil counts and reduced indirect bilirubin levels compared to untreated patients. These findings align with the known pharmacological effects of HU leading to decreased hemolysis and attenuation of systemic inflammation. Neutrophils reduction is particularly relevant because neutrophil activation contributes to vaso-occlusive events and endothelial dysfunction in sickle cell anemia, while lower indirect bilirubin indicates reduced extravascular hemolysis and oxidative stress. HU considerably modulates key markers of inflammation and hemolysis, as demonstrated by lower neutrophil counts and reduced indirect bilirubin in treated patients. These effects may attenuate the inflammatory signaling that would otherwise upregulate PTGER4, CNR1 and CNR2 expression, explaining the lack of observed differences between groups. Future studies should evaluate these gene targets in patients untreated with HU, which may be difficult when HU is the best available option for treatment of SCA and integrate additional inflammatory biomarkers to clarify the interplay between hemolysis, immune activation, and gene regulation in sickle cell anemia.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2025.104145>

ID - 2725

FENÓTIPOS HEMOLÍTICO E INFLAMATÓRIO EM ADULTOS COM DOENÇA FALCIFORME

LAB Faria, TM Rocha, JF Zambianco,
MJF Ramos-Reis, MS Figueiredo, SR Pires

Escola Paulista de Medicina (EPM), Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil

Introdução: As manifestações clínicas da doença falciforme (DF), apesar de estarem diretamente relacionadas à mutação da hemoglobina S (HbS) e consequente hemólise, dependem também de outros fatores incluindo um fenótipo inflamatório característico. **Objetivos:** Identificar fatores genotípicos e laboratoriais de adultos com doença falciforme (DF) e Acidente Vascular Cerebral (AVC) comparados a pacientes sem AVC. **Material e métodos:** Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo que analisou 1795 exames laboratoriais de 320 pacientes com DF, idade ≥ 18 anos de ambos os sexos. Dados foram coletados de prontuários médicos, no período de junho de 2014 a junho de 2024. Aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa. **Resultados:** A coorte de pacientes era de 53,1% do sexo feminino ($n = 170$). A distribuição genotípica revelou: genótipo 74.7% SS ($n = 239$), 17.5% SC ($n = 56$), 5.0% S β^0 ($n = 16$) e 2.8% S β^+ ($n = 9$). A prevalência de AVC foi de 10.3% ($n = 33$).

Análise de associação mostrou uma relação estatística entre genótipo SS e ocorrência de AVC ($p < 0.001$), enquanto a associação com o sexo não foi significativa. Análise post-hoc confirmou que a frequência de AVC em SS é superior em relação aos demais genótipos (SC: $p = 0.024$; $S\beta^0$: $p < 0.001$ e $S\beta^+$: $p = 0.018$). O SC apresentou maior risco que o $S\beta^0$ ($p = 0.006$). Não foi encontrada diferença entre os genótipos $S\beta^0$ e $S\beta^+$, grupos sem eventos de AVC. Na análise de dados laboratoriais independentes, foi realizada regressão logística ajustada por sexo e genótipo. Foram fatores de risco com $p < 0.05$: aumento de Desidrogenase Láctica (DHL) (OR=1.002) Reticulócitos (OR=1.000002), Transaminase Oxalacética (TGO) (OR=1.005), Gama Glutamil Transferase (GGT) (OR=1.001), Neutrófilos (OR=1.00006) e Plaquetas (OR=1.000006). Fatores protetores ($p < 0.003$): elevação de Hemoglobina (Hb) (OR=0.857) e de Hematócrito (Ht) (OR=0.958). **Discussão e conclusão:** O papel da hemólise como motor da vasculopatia cerebral foi inequivocamente evidenciado por um conjunto consistente de marcadores. A associação inversa entre níveis de Hb e Ht e risco de AVC parece não ser um efeito protetor direto, mas um indicador de que a menor hemólise se associa a melhor prognóstico. Esta conclusão é reforçada pela associação positiva entre risco de AVC e níveis de reticulócitos, DHL e TGO. A reticulocitose, por sua vez, representa um perigo duplo: a) funciona como indicador da atividade medular em resposta à hemólise e b) reticulócitos expressam mais moléculas de adesão, facilitando sua interação com o endotélio e outras células sanguíneas, exacerbando o processo oclusivo. A neutrofilia e a trombocitose, ambas identificadas como fatores de risco independentes, refletem um estado de ativação imune e plaquetária crônica. Os achados mostram que o risco de AVC não é uniforme, mas estratificado por um fenótipo clínico-laboratorial bem definido, no qual a hemólise crônica e a inflamação sistêmica emergem como os pilares fisiopatológicos centrais. O presente estudo corrobora a complexa interação entre perfil genético, intensidade hemolítica e estado inflamatório e risco de AVC em pacientes com DF.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2025.104146>

ID - 2909

FREQUÊNCIA DAS MUTAÇÕES NO GENE HFE EM PORTADORES DE ANEMIA FALCIFORME

IdS Pollo^a, DP Malerba^a, LR Pereira^a,
JV Okumura^b, CR Bonini-Domingos^a

^a Universidade Estadual Paulista (UNESP), São José do Rio Preto, SP, Brasil

^b Centro Universitário de Jales (UNIJALES), Jales, SP, Brasil

Introdução: A doença falciforme é uma das doenças genéticas hereditárias mais comuns globalmente, com incidência estimada de 500.000 nascidos por ano. Se caracterizando pela mutação no gene da beta globina, origina uma variante denominada hemoglobina S (Hb S), herdada de forma recessiva e causadora de anemia hemolítica. Indivíduos com anemia falciforme (AF) são homozigotos para HbS e necessitam de múltiplas

transfusões sanguíneas, um tratamento que reduz a formação das hemácias falciformes, melhorando a oxigenação tecidual. Por outro lado, pode levar a sobrecarga de ferro, causando danos ao coração, fígado e pâncreas. A sobrecarga de ferro também pode ocorrer por mutações no gene HFE (Homeostatic Iron Regulator) que codifica a proteína HFE, participante da regulação do metabolismo do ferro, ligando-se à transferrina e controlando a entrada de ferro nas células. As mutações mais frequentes no Brasil são: H63D, troca da histidina por ácido aspártico; C282Y, substituição de cisteína por tirosina; e a S65C, substituição de serina por cisteína. Sendo mais grave a mutação C282Y, e a S65C com menor impacto no organismo. **Objetivos:** Este estudo avaliou a frequência dessas mutações em pacientes com anemia falciforme. **Material e métodos:** Trata-se de um estudo observacional de delineamento transversal que contou com a análise retrospectiva de 427 pacientes com anemia falciforme (genótipo Hb SS) confirmados por PCR-RFLP. Para a realização deste trabalho, foram analisados os dados genotípicos relativos às mutações no gene HFE mais frequentes no Brasil. Após os resultados, a frequência das mutações do gene HFE encontradas nas amostras foram comparadas com os dados disponíveis na literatura científica nacional. Essa etapa visou contextualizar nossos resultados e verificar a sua consistência com estudos prévios sobre o tema. Para a identificação das mutações no gene HFE, foram utilizados PCR-RFLP. **Resultados:** Observou-se que 46,14% ($n = 197$) dos pacientes apresentaram genótipo normal para o gene HFE. A mutação H63D em heterozigose atingiu um percentual de 49,18% ($n = 210$) dos participantes do estudo. As mutações C282Y e S65C em heterozigose corresponderam a 0,94% ($n = 4$) e 0,23% ($n = 1$), respectivamente, mostrando-se raras, sendo a S65C a mais rara. A homozigose da mutação H63D foi encontrada com um percentual de 1,17% ($n = 5$). A combinação das mutações H63D/C282Y em heterozigose foi observada em 1,87% ($n = 8$) dos pacientes. Foi observada também a combinação da mutação H63D e S65C em heterozigose em 0,47% ($n = 2$). **Discussão e conclusão:** Podemos concluir com base nesse estudo que, a mutação mais frequente é a H63D. Também podemos inferir que os casos com duplas heterozigoses ou homozigotos devem ter seu perfil de ferro acompanhado por seus hematologistas para evitar sobrecarga de ferro e consequentemente danos a órgãos e tecidos. A mutação H63D foi a mais prevalente entre os pacientes analisados. Pacientes com mutações em homozigose ou em dupla heterozigose devem ter acompanhamento regular de parâmetros de ferro para prevenção de complicações decorrentes da sobrecarga.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2025.104147>

ID - 2363

FREQUÊNCIA DOS POLIMORFISMOS NOS GENES ECA I E ECA II EM ANEMIA FALCIFORME

MC Borin^a, CR Bonini-Domingos^a,
DP Malerba^a, L Ramos Pereira^a, JV Okumura^b

^a Universidade Estadual Paulista (UNESP), São José do Rio Preto, SP, Brasil