

anos, previamente hígido, com queixas crônicas de dor em quadril e membros inferiores. Diagnóstico recente de HbSC durante exames de pré-operatório para procedimento cirúrgico eletivo. Paciente referiu diagnóstico de Dengue clássica uma semana antes da internação hospitalar. Foi admitido em nosso serviço após quadro de crise hemolítica e crise algica, com dor lancinante em quadril e membros inferiores. Exames laboratoriais demonstravam anemia leve (Hb 10,1 g/dL), leucocitose às custas de neutrofilia e reação leucoeritroblástica em sangue periférico. Diante dos achados, foi realizado estudo medular que evidenciou medula hipocelular, com numerosas células necróticas. Anatomopatológico confirmou necrose difusa com presença de hemácias falcizadas (mais de 50%). Durante internação, paciente evoluiu com coagulação intravascular disseminada, crise vasoclusiva hepática e insuficiência respiratória com necessidade de intubação orotraqueal por provável microembolização gordurosa. Realizada sessão única de eritrocitaférese um dia após admissão, com eletroforese inicial: HbS 50,3% e HbC 45%. Gradativamente após procedimento paciente evoluiu com melhora clínica progressiva, recebendo alta hospitalar 22 dias após realização do procedimento, com eletroforese: HbA1 66% HbS 9,5% HbC 24,3%. No momento, o paciente segue ambulatorialmente com a Hematologia, sem novos episódios de crises algicas ou de falcização, em uso de hidroxiureia, mantendo bom estado geral e exames clínicos estáveis. **DISCUSSÃO:** A HbSC geralmente tem um curso mais ameno em relação às outras DF, associada a menor incidência de crises vaso-oclusivas e raros casos de infarto ósseo. Diante disso, destaca-se que a NMO é um quadro grave e de prognóstico reservado, com cerca de 55% de mortalidade. Sua classificação é de acordo com o grau de acometimento medular (grau I < 20%; grau II 20-50% e grau III > 50%) e a gravidade do quadro não está diretamente relacionada a ela. Quando presente em neoplasias hematológicas como Leucemia Aguda, apresenta maior gravidade, com necessidade de suspeição diagnóstica precoce, principalmente quando o paciente apresenta pancitopenia e DHL elevada. O tratamento é baseado no manejo da causa base e suporte transfusional sob demanda clínica. **Conclusão:** Diante do quadro de duas patologias raras é de suma importância a suspeição diagnóstica e início de tratamento precoce visando melhora do prognóstico desses pacientes. Pela apresentação clínica variável e fisiopatologia ainda não totalmente esclarecida, a NMO ainda é subdiagnosticada, o que dificulta seu manejo clínico e agrega ainda mais gravidade. Uma vez instituído diagnóstico e tratamento precoces, o paciente pode ter apresentar desfecho favorável.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2025.104165>

ID – 2497

NOVO DEGRADADOR SELETIVO DE HISTONA DEACETILASE 1 E 2 PROMOVE INDUÇÃO DE HEMOGLOBINA FETAL SEM PREJUDICAR A DIFERENCIAÇÃO ERITRÓIDE

VGdF Pastre^a, AR Pavan^b, MD Borges^a,
C Lanaro^a, DP Leonardo^a, DMd Albuquerque^a,
Jld Santos^b, FF Costa^a

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

^b Universidade Estadual de São Paulo, Araraquara,
SP, Brasil

Introdução: A reativação dos genes da γ -globina (HBG1/2) e consequente produção de hemoglobina fetal (HbF), é uma estratégia terapêutica consolidada para o tratamento das β -hemoglobinopatias, como a anemia falciforme (AF) e a talassemia β . Atualmente, a hidroxiureia (HU) é o único fármaco aprovado utilizado para indução de HbF, destacando-se a necessidade de novos agentes terapêuticos. A repressão de HBG1/2 é mediada por diferentes complexos epigenéticos, como NuRD e CoREST, que contêm as histonas deacetilases (HDACs) 1 e 2. A degradação seletiva dessas enzimas por PROTACs (Proteolysis Targeting Chimeras) surge como uma abordagem inovadora para promover a reativação gênica de HBG1/2. **Objetivos:** Avaliar um novo degradador seletivo de HDAC 1 e 2, dHDAC, quanto à sua capacidade de induzir HbF em células CD34⁺ humanas durante diferenciação eritróide in vitro. **Material e métodos:** Células CD34⁺ de doadores saudáveis foram cultivadas em diferenciação eritróide in vitro por 7 dias e tratadas com dHDAC (1- 400 nM) por 6 dias subsequentes. A porcentagem de células-F (% HbF⁺), a diferenciação eritróide (% CD71⁺ CD235⁺), viabilidade e contagem de células viáveis foram analisadas por citometria de fluxo. A expressão gênica de HBG1/2, HBB, HDAC1 e HDAC2 foi quantificada por qPCR, e os níveis de γ -globina e HDAC1/2 foram determinados por Western blot. A proporção de progenitores eritróides foi avaliada através de contagem em lâminas de cytospin. **Resultados:** O dHDAC foi capaz de aumentar a % HbF⁺ em todas as concentrações, atingindo o maior efeito a partir de 10nM (dHDAC 10 nM = 72,75 $\pm$ 12,07% vs. DMSO = 55,63 $\pm$ 10,11%; p = 0,0073; n = 4). Nessa concentração, não foi observada alteração na diferenciação eritróide (71,95 $\pm$ 8,34% vs. 78,68 $\pm$ 7,69%; p = 0,157), viabilidade (91,93 $\pm$ 3,175% vs. 91,55 $\pm$ 3,95%; p = 0,5472) ou proliferação celular (31,85 $\times$ 10⁴ $\pm$ 2,876 $\times$ 10⁴ vs. 33,58 $\times$ 10⁴ $\pm$ 1,2 $\times$ 10⁴ células; p = 0,2609). A qPCR revelou aumento de 2,5 vezes nos níveis de HBG1/2 (1,686 $\pm$ 0,601 U.A. vs. 0,655 $\pm$ 0,143 U.A.; p = 0,023; n = 4), sem alteração em HBB (p = 0,921), promovendo um incremento na razão HBG/(HBG+HBB) (0,631 $\pm$ 0,055 vs. 0,405 $\pm$ 0,069; p > 0,005). O Western blot confirmou aumento de 2 vezes na γ -globina (1,101 $\pm$ 0,183 U.A. vs. 0,599 $\pm$ 0,192 U.A.; p = 0,0121; n = 3), com redução de 30% dos níveis de HDAC1 (p = 0,0252) e 40% de HDAC2 (p = 0,0236). A análise morfológica não mostrou alterações nas proporções das fases de diferenciação dos progenitores eritróides. **Discussão e conclusão:** O tratamento com dHDAC promoveu incremento significativo da produção de HbF, sem efeitos citotóxicos ou prejuízo à diferenciação eritróide, fator fundamental para sua utilização como um indutor de HbF. A redução nos níveis de HDAC 1 e 2 demonstra o mecanismo de atuação da molécula e os níveis dessas enzimas, observados no tratamento, garantem o cumprimento de seus outros papéis fisiológicos na diferenciação eritróide, viabilidade e proliferação celular. Com esse perfil de ação, o dHDAC apresenta-se como um candidato promissor para o tratamento das β -hemoglobinopatias, combinando eficácia na indução de HbF, preservação da diferenciação eritróide, da proliferação celular e um

mecanismo de ação inovador, baseado na degradação proteica ao invés de inibição enzimática. Seu desenvolvimento pré-clínico justifica investigações adicionais, visando oferecer uma alternativa terapêutica aos pacientes com AF e talassemia β .

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2025.104166>

ID – 2487

NOVO INIBIDOR SELETIVO DE HISTONA DEACETILASE 1 E 2 INDUZ A PRODUÇÃO DE HEMOGLOBINA FETAL EM CÉLULAS CD34⁺ HUMANAS EM DIFERENCIAÇÃO ERITRÓIDE

VGdF Pastre^a, AR Pavan^b, MD Borges^a,
CD Lanaro^a, DP Leonardo^a,
DMd Albuquerque^a, JL Dos Santos^b, FF Costa^a

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

^b Universidade Estadual de São Paulo, Araraquara,
SP, Brasil

Introdução: A reativação dos genes da γ -globina (HBG1/2) é uma abordagem terapêutica validada para o tratamento da anemia falciforme (AF) e da talassemia β . A hidroxiureia é o único fármaco utilizado para o aumento da Hemoglobina Fetal (HbF), no entanto, desafios relacionados ao seu uso expõe a necessidade da obtenção de novas moléculas indutoras de HbF. As enzimas HDAC 1 e 2 são reguladores epigenéticos e participam ativamente do processo de silenciamento dos genes HBG1/2. A inibição dessas enzimas leva à recuperação da produção de HbF ao promover uma conformação da cromatina menos condensada sobre a região promotora dos genes HBG1/2. **Objetivos:** Avaliar o composto PBFF, um novo inibidor seletivo de HDAC 1 e 2, quanto à sua capacidade de induzir a produção de HbF em células CD34⁺ humanas e o seu impacto na diferenciação eritróide. **Material e métodos:** Células CD34⁺ humanas isoladas de sangue periférico de doadores saudáveis foram submetidas à diferenciação eritróide in vitro na presença do composto PBFF em diferentes concentrações (100 nM – 2,5 μ M). Utilizando citometria de fluxo, foram avaliados os percentuais de células-F (% HbF⁺), a média de intensidade de fluorescência (MFI) de HbF, os marcadores de diferenciação eritróide (% CD71⁺ CD235a⁺) e a viabilidade celular. Ainda, a expressão gênica de HBG1/2, HBB, HDAC1, HDAC2 e HDAC3 foi analisada por qPCR. **Resultados:** O composto PBFF promoveu aumento considerável na % HbF⁺ na dose de 1 μ M (DMSO = 54,45 $\pm$ 3,32% vs. PBFF 1 μ M = 69,75 $\pm$ 2,33%; n = 2), bem como na MFI desse parâmetro (140,5 $\pm$ 21,92 U.A. vs. 247,5 $\pm$ 72,83 U.A.; n = 2). Os marcadores de diferenciação eritróide são afetados negativamente de maneira sutil (84,5 $\pm$ 3,82% vs. 70,0 $\pm$ 4,53%; n = 2), bem como, a viabilidade celular (89,5 $\pm$ 1,27% vs. 83,2 $\pm$ 2,26%; n = 2). As análises de qPCR demonstraram um aumento de, aproximadamente, 3 vezes nos níveis de mRNA de HBG1/2 (0,498 $\pm$ 0,182 U.A. vs. 1,549 $\pm$ 0,07 U.A.; n = 2), enquanto HBB apresentou uma sutil elevação (1,03 $\pm$ 0,121 U.A. vs. 1,548 $\pm$ 0,100 U.A.; n = 2), resultando em incremento da

razão HBG/(HBG+HBB) (0,32 $\pm$ 0,056 vs. 0,5 $\pm$ 0,01; n = 2). O gene HDAC 1 apresentou regulação positiva de 2 vezes em relação ao veículo, enquanto as HDACs 2 e 3 apresentaram regulação positiva menor de 1,6 vezes e 1,3 vezes, respectivamente. **Discussão e conclusão:** Os resultados demonstram o potencial da via de indução de HbF através da inibição seletiva de HDAC1/2. O aumento da % HbF⁺ e do RNAm de HBG1/2 observado ocorre sem alterar a viabilidade celular e com pouco efeito sobre a diferenciação eritróide. A modulação positiva da expressão dos genes das HDACs possivelmente deriva da atividade reduzida dessas enzimas causada pela ação do inibidor PBFF, sendo compatível com a reativação da expressão de HBG1/2 através da via epigenética. A inibição seletiva de HDAC1/2 parece induzir de forma robusta a produção de HbF em progenitores eritróides humanos em cultura in vitro, sem impedir o desenvolvimento da eritropoiese e afetando sutilmente a viabilidade celular. Os resultados obtidos apontam o inibidor PBFF como um candidato potencial para o desenvolvimento de novas terapias farmacológicas no tratamento da AF e da talassemia β .

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2025.104167>

ID - 867

NOVOS ANÁLOGOS DE DEFERASIROX COMO AGENTES QUELANTES PARA O TRATAMENTO DE SOBRECARGA DE FERRO

MD Borges^a, JLB Prates^b, VGF Pastre^a,
AR Pavan^b, DP Leonardo^a,
DM de Albuquerque^a, C Lanaro^a, FH da Silva^c,
JL dos Santos^b, FF Costa^a

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

^b Universidade Estadual Paulista (UNESP),
Araraquara, SP, Brasil

^c Universidade São Francisco (USF), Bragança
Paulista, SP, Brasil

Introdução: A sobrecarga de ferro é uma complicação comum em indivíduos que recebem transfusões sanguíneas frequentes ou apresentam distúrbios genéticos do metabolismo do ferro, visto que não há forma natural da sua excreção. A terapia com quelante torna-se essencial e, embora três agentes estejam disponíveis, seu uso clínico é limitado pela necessidade de doses elevadas e pelos efeitos adversos. Terapias combinadas são mais eficazes que monoterapias, mas limitações farmacocinéticas e farmacodinâmicas evidenciam a necessidade de alternativas mais eficientes para serem somadas as já em uso. **Objetivos:** Assim, avaliamos novos análogos do deferassirox (DFX) quanto à capacidade de quelar ferro livre e intracelular e seus efeitos em camundongos com sobrecarga de ferro. **Material e métodos:** A eficácia dos compostos foi avaliada por meio da fluorescência da calceína, que diminui com a sua ligação ao ferro e é restaurada com a remoção deles pelos quelantes. A capacidade de ligação ao ferro livre foi analisada pela adição de DFX ou de um dos compostos C1 e C4 (0,05–5 μ M) a uma solução contendo calceína e